

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ Α. ΓΕΩΡΓΟΥΛΙΑΣ**

**ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

***ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ***

**9<sup>ο</sup> ΕΞΑΜΗΝΟ**

**ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟ ΕΤΟΣ 2020 – 2021**

**ΛΑΡΙΣΑ 2020**

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Εισαγωγή στην Πυρηνική Ιατρική	3-18
Η συμβολή της Πυρηνικής Ιατρικής στις Παθήσεις του Σκελετού	19-48
Εφαρμογές της Πυρηνικής Ιατρικής στους Ενδοκρινείς Αδένες	49-66
Σπινθηρογράφημα Πνευμόνων	67-78
Σπινθηρογράφημα Εγκεφάλου - Κ.Ν.Σ.	79-88
Ραδιοϊσοτοπικές Εφαρμογές σε Παθήσεις του Ουροποιητικού – Γεννητικού Συστήματος	89-104
Η συμβολή της Πυρηνικής Ιατρικής στις Παθήσεις του Πεπτικού Συστήματος	105-115
Πυρηνική Καρδιολογία	116-172
Βασικές Κλινικές Εφαρμογές της Τεχνικής PET	173-184
Βιβλιογραφία	185

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΠΥΡΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Η ανθρωπότητα γνώρισε ευρέως για πρώτη φορά τις συνέπειες της ραδιενέργειας με τον πιο τραγικό τρόπο, στις 6 Αυγούστου 1945. Η Πυρηνική Ιατρική (όπως και η Ακτινολογία και η Ακτινοθεραπεία) αποτελούν την άλλη «όψη του φεγγαριού», θέτοντας την ακτινοβολία στην υπηρεσία της Ιατρικής. Η Πυρηνική Ιατρική έχει τόσο διαγνωστικές (in vitro και in vivo) όσο και θεραπευτικές εφαρμογές με τη χρήση κατάλληλων ραδιοφαρμάκων.

Τα ραδιοφάρμακα είναι οργανικές ή ανόργανες ουσίες, επισημασμένες με άτομα που εκπέμπουν ραδιενέργεια (ραδιονουκλίδια ή ραδιοϊσότοπα), ηλεκτρομαγνητική ή/και σωματιδιακή. Για διαγνωστικούς σκοπούς χρησιμοποιούνται ραδιονουκλίδια που εκπέμπουν κατά προτίμηση αποκλειστικά γ-ακτινοβολία (μετασταθερά), όπως το  $^{99m}\text{Tc}$  (τεχνητίο-99m) ή σπανιότερα γ και β-ακτινοβολία, όπως το  $^{131}\text{I}$  (ιώδιο-131), ενώ τα τελευταία χρόνια αναπτύσσεται ταχέως η χρήση ραδιονουκλιδίων που εκπέμπουν ποζιτρόνια, όπως το  $^{18}\text{F}$  (φθόριο-18). Στη θεραπεία προτιμώνται συνήθως ραδιονουκλίδια που εκπέμπουν μόνο β-ακτινοβολία, όπως το  $^{90}\text{Y}$  (ύτριο-90) ή β και γ-ακτινοβολία, όπως το  $^{131}\text{I}$ . Γενικά το ιδανικό ραδιοφάρμακο πρέπει να έχει κατάλληλες φυσικές, χημικές και βιολογικές ιδιότητες ανάλογα με τη χρήση του, υψηλή ειδική ραδιενέργεια, σταθερή σύνδεση με το ραδιονουκλίδιο (τουλάχιστον για τον επιθυμητό χρόνο εκπομπής ακτινοβολίας), να συγκεντρώνεται κατά το δυνατόν αποκλειστικά στα όργανα που επιθυμούμε να απεικονίσουμε ή να θεραπεύσουμε με τη μικρότερη δυνατή συγκέντρωση στους άλλους ιστούς, να μην προκαλεί παρενέργειες (αλλεργικές, τοξικές, φαρμακολογικές επιδράσεις), να είναι εύχρηστο, εύκολα διαθέσιμο και βέβαια οικονομικό.

Ειδικά για την in vivo σπινθηρογραφική απεικόνιση, το ραδιονουκλίδιο (με το οποίο επισημαίνεται το ραδιοφάρμακο) πρέπει ιδανικά να εκπέμπει μόνο γ-ακτινοβολία ενέργειας περίπου 150 keV, έτσι ώστε να είναι αρκετά υψηλή για να ανιχνεύεται εκτός του σώματος, όχι όμως τόσο υψηλή ώστε να είναι δύσκολη τεχνικά η απεικόνιση και να δημιουργούνται προβλήματα ακτινοπροστασίας. Σημαντική θεωρείται επίσης η δυνατότητα παροχής του ραδιονουκλιδίου μέσω «γεννήτριας» ώστε να είναι άμεσα διαθέσιμο στο εργαστήριο. Το  $^{99m}\text{Tc}$  συγκεντρώνει τα περισσότερα από τα χαρακτηριστικά του ιδανικού ραδιονουκλιδίου για την in vivo απεικόνιση και θεωρείται το σημαντικότερο στον χώρο της Πυρηνικής Ιατρικής. Εκπέμπει μόνο γ-ακτινοβολία ενέργειας 140 keV, έχει κατάλληλο χρόνο φυσικού υποδιπλασιασμού ( $T_{1/2} = 6\text{h}$ ), χαμηλό κόστος, εύκολη διαθεσιμότητα λόγω της παραγωγής γεννήτριας μολυβδενίου – τεχνητίου ( $^{99}\text{Mo} \rightarrow ^{99m}\text{Tc}$ ) ενώ επισημαίνει

πληθώρα ουσιών καθώς και κύτταρα, για την απεικόνιση των περισσότερων οργάνων και συστημάτων του ανθρώπινου σώματος, η δε επισήμανση γίνεται στον χώρο του εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής. Τα σημαντικότερα ραδιονουκλίδια που χρησιμοποιούνται στην Πυρηνική Ιατρική για διαγνωστικούς ή θεραπευτικούς σκοπούς φαίνονται στον Πίνακα 1:

Τα ραδιοφάρμακα που χρησιμοποιούνται για *in vivo* διάγνωση ή θεραπεία χορηγούνται συνήθως ενδοφλεβίως και σπανιότερα από το στόμα, ενδομυϊκά, ενδοαρτηριακά, υποδόρια, ενδοδερμικά, με εισπνοή, με τοπική χορήγηση (π.χ. ενδο-ή περιογκικά), με χορήγηση σε κοιλότητες (π.χ. ενδοπεριτοναϊκά, ενδοϋπεζωκοτικά, ενδοαρθρικά). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την *in vivo* χορήγηση των ραδιοφαρμάκων (αναφυλακτικές – αλλεργικές, αντιδράσεις σε πυρετογόνα, παρασυμπαθητικοτονικές αντιδράσεις κλπ.) είναι σπανιότατες (περίπου 1-2 περιπτώσεις / 10.000 χορηγήσεις) και κατά κανόνα εύκολα αναστρέψιμες. Η ακτινική επιβάρυνση των ασθενών και του περιβάλλοντός τους είναι σχετικά μικρή, αν και απαιτείται σωστή εκτίμηση του προσδοκώμενου διαγνωστικού ή θεραπευτικού οφέλους, ειδικά όταν πρόκειται για ευπαθείς ομάδες (παιδιά, εγκυμονούσες, θηλάζουσες).

#### ⇒ **In vitro μετρήσεις**

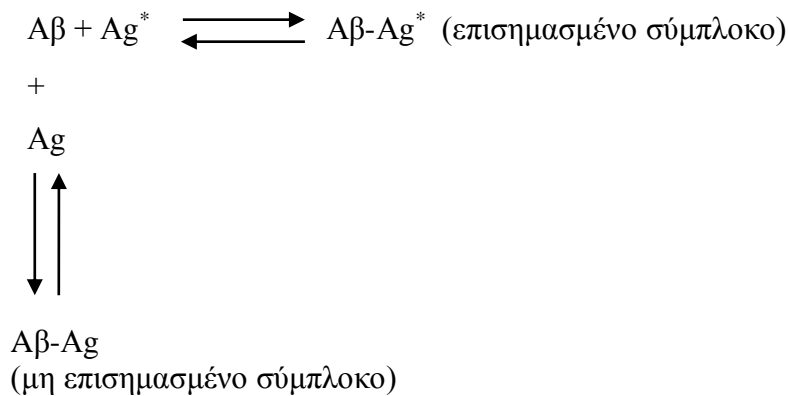
Ένα σημαντικό πεδίο εφαρμογής της Πυρηνικής Ιατρικής είναι οι *in vitro* μετρήσεις ενός μεγάλου φάσματος ουσιών κλινικής και βιολογικής σημασίας (ορμόνες, καρκινικοί δείκτες, αντισώματα, επίπεδα φαρμάκων κλπ.), που βρίσκονται στον ανθρώπινο οργανισμό σε πολύ μικρή συγκέντρωση ( $\mu\text{g}/\text{ml}$  ή  $\text{pg}/\text{ml}$ ).

Τα κυριότερα όργανα που χρησιμοποιούνται γι' αυτές τις μετρήσεις είναι οι απεριθμητές σπινθηρισμών τύπου φρεατίου ( $\gamma$ -counters) και το κύριο ραδιονουκλίδιο είναι το  $^{125}\text{I}$  (Ιώδιο-125). Οι ραδιοϊσοτοπικές τεχνικές που εφαρμόζονται στις *in vitro* μετρήσεις είναι η RIA (radioimmunoassay) και IRMA (immunoradiometric assay). Η αρχή της μεθόδου RIA βασίζεται στον ανταγωνισμό μεταξύ της επισημασμένης και της μη επισημασμένης ουσίας (τη συγκέντρωση της οποίας θέλουμε να υπολογίσουμε) για τη σύνδεση με συγκεκριμένη ποσότητα ενός ειδικού μονοκλωνικού αντισώματος και τη δημιουργία συμπλόκων αντιγόνου – αντισώματος.

**Πίνακας 1: Τα σημαντικότερα ραδιονουκλίδια στην Πυρηνική Ιατρική**

Ραδιονουκλίδιο	Εκπεμπόμενη Ακτινοβολία/Ενέργεια (keV)		Χρόνος Ημιζωής ( $t_{1/2}$ )
$^{99m}\text{Tc}$	$\gamma$	140	6 h
$^{131}\text{I}$	$\gamma$	364	8,04 d
	$\beta^-$	600	
$^{125}\text{I}$	$\gamma$	35 27	60 d
$^{123}\text{I}$	$\gamma$	159	13,3 h
$^{67}\text{Ga}$		91	78,1 h
	$\gamma$	185	
		300	
$^{68}\text{Ga}$	$\beta^+$	1900	68 min
$^{51}\text{Cr}$	$\gamma$	320	27,7 d
$^{75}\text{Se}$	$\gamma$	265	120 d
		280	
$^{201}\text{Tl}$	X	67-81	3,1 d
	$\gamma$	135	
		167	
$^{81m}\text{Kr}$	$\gamma$	191	13 s
$^{127}\text{Xe}$	$\gamma$	172	36,4 d
		203	
		375	
$^{133}\text{Xe}$	$\gamma$	809	5,3 d
$^{111}\text{In}$	$\gamma$	171	67,4 h
		245	
$^{113m}\text{In}$	$\gamma$	393	100 min
$^{11}\text{C}$	$\beta^+$	1000	20,4 min
$^{13}\text{N}$	$\beta^+$	1200	10 min
$^{15}\text{O}$	$\beta^+$	1700	2 min
$^{18}\text{F}$	$\beta^+$	600	110 min
$^{32}\text{P}$	$\beta^-$	1710	14,3 d
		( $E_{\max}$ )	
$^{89}\text{Sr}$	$\beta^-$	1460	52,0 d
		( $E_{\max}$ )	
$^{90}\text{Y}$	$\beta^-$	2270	2,7 d
		( $E_{\max}$ )	
$^{198}\text{Au}$	$\beta^-$	960	2,7 d
$^{186}\text{Re}$	$\beta^-$	1070	3,7 d
		( $E_{\max}$ )	
	$\gamma$	137	
$^{76}\text{Br}$	$\beta^+$	3700	16,2 h
$^{75}\text{Br}$	$\beta^+$	1700	98 min
$^{153}\text{Sm}$	$\beta^-$	810, 710,	46,8 h
		640	
$^{109}\text{Pd}$	$\gamma$	103	13,4 h
	$\beta^-$	$E_{\max}$ 1000	

Όσο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωση της μη επισημασμένης ουσίας σ' ένα διάλυμα, τόσο μικρότερη ποσότητα επισημασμένης ουσίας θα συνδεθεί με το αντίσωμα. Όταν οι αντιδράσεις



φτάσουν σε σημείο ισορροπίας, τα σύμπλοκα αντιγόνου – αντισώματος διαχωρίζονται από τις μη συνδεδεμένες ουσίες με διάφορες μεθόδους και μετριέται η ραδιενέργειά τους στον γ-counter. Με τη χρήση πρότυπων διαλυμάτων με γνωστή συγκέντρωση της ουσίας, σχηματίζεται η καμπύλη αναφοράς. Με τη βοήθεια της καμπύλης αναφοράς, εφαρμόζοντας τις μετρήσεις των συμπλόκων αντιγόνου – αντισώματος, υπολογίζεται η αρχική συγκέντρωση της ουσίας στα δείγματα.

Σύμφωνα με τη μέθοδο IRMA, επισημαίνεται το αντίσωμα κι όχι ουσία όμοια με αυτή που πρόκειται να υπολογιστεί. Στην «one-site» IRMA το αντιγόνο (ουσία) προσροφάται σε κάποια στερεή φάση, ενώ το επισημασμένο αντίσωμα είναι σε υγρή φάση (υπάρχουν και περιπτώσεις όπου το αντιγόνο βρίσκεται σε υγρή φάση). Στην «two-site» IRMA (είναι η πλέον διαδεδομένη) χρησιμοποιούνται δύο μονοκλωνικά αντισώματα (ένα επισημασμένο κι ένα μη επισημασμένο), τα οποία συνδέονται σε δύο διαφορετικά σημεία του μορίου της ουσίας σχηματίζοντας «sandwich», ενώ έχουν αναπτυχθεί και αναλύσεις IRMA με περισσότερα μονοκλωνικά αντισώματα (ολιγοκλωνικές αναλύσεις). Η χρήση δύο μονοκλωνικών αντισωμάτων για σύνδεση με το μόριο της ουσίας, οδηγεί στον σχηματισμό ιδιαίτερα μεγάλων συμπλόκων που είναι εύκολο να διαχωριστούν από το διάλυμα και να μετρηθεί η ραδιενέργειά τους. Σε αντίθεση με τη μέθοδο RIA, στις IRMA αναλύσεις σχηματίζεται τόσο περισσότερο σύμπλοκο αντιγόνου – επισημασμένου αντισώματος όσο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωση της προς μέτρηση ουσίας στο διάλυμα. Η ραδιενέργεια των επισημασμένων συμπλόκων μετριέται σε γ-counter, ενώ χρησιμοποιούνται πρότυπα διαλύματα με γνωστή συγκέντρωση της ουσίας για να σχηματιστεί η καμπύλη αναφοράς απ' όπου υπολογίζεται η συγκέντρωση της ουσίας στα μετρώμενα δείγματα. Με τη χρήση σύγχρονων οργάνων, οι περισσότερες από τις διαδικασίες, τόσο στις RIA όσο και στις IRMA αναλύσεις, γίνονται αυτοματοποιημένα.

⇒ **In vivo διαγνωστικές εφαρμογές**

Ο σχεδιασμός της πρώτης γ-camera από τον Anger το 1958 αποτέλεσε την αφετηρία για την αλματώδη ανάπτυξη της Πυρηνικής Ιατρικής. Η συνεχής βελτίωση των ανιχνευτικών μονάδων, ο συνδυασμός τους με υψηλών δυνατοτήτων ηλεκτρονικό υπολογιστή (H/Y) και η εφεύρεση της τομογραφικής γ-camera (“SPECT”) καθώς και της τομογραφικής camera εκπομπής ποζιτρονίων (“PET”), προσφέρουν μοναδικές δυνατότητες για τη λειτουργική εκτίμηση, αλλά και την απεικόνιση όλων σχεδόν των οργάνων του ανθρώπινου σώματος.

Η συμβατική γ-camera, αποτελείται επιγραμματικά από τον ανιχνευτή, τον κατευθυντή, τους φωτοπολλαπλασιαστές, τον προενισχυτή, τον ενισχυτή, τον αναλυτή ύψους παλμών, το X-Y-Z κύκλωμα θέσεως, το σύστημα καταγραφής και παρουσιάσεως καθώς και τον ενσωματωμένο H/Y.

- **Τομογραφική γ-Camera Μονής Εκπομπής Φωτονίου  
(Single Photon Emission Computed Tomography - “SPECT”)**

Η συμβατική γ-camera έχει τη δυνατότητα απεικόνισης του εξεταζόμενου οργάνου σε δύο μόνο διαστάσεις. Η τρισδιάστατη κατανομή του ραδιοφαρμάκου στο όργανο απεικονίζεται ως δισδιάστατη εικόνα, χωρίς τη δυνατότητα λήψης πληροφοριών για ευρήματα εντοπιζόμενα στο βάθος. Παρ’όλο που η λήψη πολλών εικόνων γύρω από το όργανο (πρόσθια, οπίσθια, πλάγιες, λοξές) μπορεί να βοηθήσει στον καλύτερο εντοπισμό της θέσης του ευρήματος και στην εκτίμηση της έκτασης της “βλάβης”, την ουσιαστική λύση του προβλήματος αποτέλεσε η ανακάλυψη και εφαρμογή της τομογραφίας μονής εκπομπής φωτονίου από τους Kuhl και Edwards το 1963.

Το σύνθητες σύστημα “SPECT” αποτελείται από μία κλασσική γ-camera με έναν έως και τέσσερις ανιχνευτές NaI (Tl) προσαρμοσμένους σε ένα βραχίονα, ώστε να είναι δυνατή η περιστροφή τους γύρω από τον ασθενή, συνδεδεμένη με ισχυρό H/Y, τόσο για τη σπινθηρογράφιση όσο και για την επεξεργασία των δεδομένων, καθώς και με σύστημα παρουσιάσεως.

Η μία ή περισσότερες ανιχνευτικές “κεφαλές” κινούνται γύρω από το εξεταζόμενο όργανο σε συνεχή (continuous) ή διακεκομμένη (step and shoot) περιστροφή με μεσοδιαστήματα  $3^0 - 10^0$ , για  $180^0 - 360^0$ . Η διάρκεια της εξέτασης δεν υπερβαίνει συνήθως τα 20 - 30 min. Τα δεδομένα καταγράφονται συνήθως σε μήτρα 64 x 64 ή 128 x 128 για τη μετέπειτα σύνθεση της εικόνας και την παραπέρα

επεξεργασία της. Τελικά λαμβάνονται εικόνες και στους τρεις άξονες (εγκάρσιο, οβελιαίο, επιμήκη). Το σημαντικότερο ίσως σημείο στην “SPECT” σπινθηρογράφιση είναι η ανασύνθεση της εικόνας μετά το πέρας της σπινθηρογράφισης. Η πλέον δημοφιλής τεχνική είναι η αποκαλούμενη “οπισθοπροβολή” (backprojection) που καθιερώθηκε από τους Budinger & Gullberg το 1974.

Τα **πλεονεκτήματα** γενικά της “SPECT” μεθοδολογίας έναντι της δισδιάστατης απεικόνισης είναι :

- Η λήψη πληροφοριών για το εξεταζόμενο όργανο σε τρεις διαστάσεις, που παρέχει τη δυνατότητα καλύτερου και ακριβέστερου εντοπισμού “βλαβών”, καθώς και την εκτίμηση του όγκου του οργάνου.
- Η μικρότερη επίπτωση της ακτινοβολίας των υπερκείμενων και υποκείμενων ιστών.
- Η δυνατότητα διόρθωσης των εικόνων για την κίνηση του ασθενή (motion correction) και την εξασθένηση της ακτινοβολίας (attenuation correction) ειδικά στα συστήματα με περισσότερες από μία “ανιχνευτικές” κεφαλές.
- Η μεγαλύτερη δυνατότητα ημιποσοτοτικών υπολογισμών της κατανομής του ραδιοφαρμάκου στο υπό εξέταση όργανο.
- **Camera Εκπομπής Ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography – “PET”)**

Το πλέον πρόσφατο επίτευγμα της Πυρηνικής Ιατρικής είναι η εφεύρεση της camera εκπομπής ποζιτρονίων (Mullani και συν 1984) σε συνδυασμό με τη χρησιμοποίηση ραδιοφαρμάκων επισημασμένων με ραδιοϊσότοπα που εκπέμπουν ποζιτρόνια. Η αρχή λειτουργίας της “PET”-camera βασίζεται στην ταυτόχρονη ανίχνευση των ζευγών φωτονίων ενέργειας 511 keV που προέρχονται από την αλληλοεξουδετέρωση των ποζιτρονίων από τη διάσπαση των ραδιοϊσοτόπων, με ηλεκτρόνια γειτονικών ατόμων. Οι ανιχνευτές κατασκευάζονται συνήθως από γερμανώδες βισμούθιο (BGO) και σπανιότερα από NaI (Tl), BaF<sub>2</sub>, ή CsF<sub>2</sub>.

Στα σύγχρονα συστήματα “PET” χρησιμοποιούνται εκατοντάδες έως χιλιάδες ανιχνευτές, διατεταγμένοι σε κυκλικούς, εξαγωνικούς ή οκταγωνικούς δακτυλίους, με σύνδεση ανάμεσα στους αντιδιαμετρικά τοποθετημένους ανιχνευτές και με τέτοιο τρόπο ώστε να συλλέγονται οι κρούσεις σε 360° γύρω από τον ασθενή. Έτσι καταγράφονται οι κρούσεις από όλο το πεδίο εξέτασης, που ανιχνεύονται ταυτόχρονα από το αντιδιαμετρικό ζεύγος ανιχνευτών, συνήθως σε “μήτρα” 64 x 64, 128 x 128, ή 256 x 256. Η ανασύνθεση της εικόνας γίνεται με τη μέθοδο της οπισθοπροβολής ανάλογα με όσα αναφέραμε για τη “SPECT”. Τα κυριότερα



ραδιοϊσότοπα που χρησιμοποιούνται στη “PET” σπινθηρογράφιση είναι προϊόντα κυκλοτρονίου ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ) ενώ για το  $^{82}\text{Rb}$ , το  $^{68}\text{Ga}$  και το  $^{62}\text{Cu}$  υπάρχουν και γεννήτριες .

Τα **πλεονεκτήματα** της “PET” έναντι της “SPECT” σπινθηρογράφισης συνίστανται:

- Στην καλύτερη ευαισθησία και διακριτική ικανότητα (4 - 8mm) της “PET” τομογραφίας.
- Στη δυνατότητα ακριβέστερης διόρθωσης για την εξασθένιση της ακτινοβολίας (attenuation correction).
- Στα καλύτερα φυσικά χαρακτηριστικά των ραδιοφαρμάκων που χρησιμοποιούνται στις “PET” μελέτες και ιδιαίτερα στη δυνατότητα επισήμανσης μεταβολιτών, ενώ παράλληλα και η ακτινική επιβάρυνση είναι μικρότερη.
- Στην ασύγκριτη δυνατότητα ποσοτικών λειτουργικών μελετών και παρακολούθησης μεταβολικών οδών.

Ως **μειονεκτήματα** της “PET” μπορούμε να επισημάνουμε το υψηλό κόστος, τη συχνά μεγαλύτερη διάρκεια της μελέτης, καθώς και το γεγονός ότι τα περισσότερα ραδιοϊσότοπα που χρησιμοποιούνται απαιτούν για την παραγωγή τους κυκλοτρόνιο και μάλιστα σε μικρή απόσταση από τον χώρο της εξέτασης, λόγω του μικρού χρόνου υποδιπλασιασμού τους, γεγονός που εκτινάζει ακόμα περισσότερο το κόστος.. Τα παραπάνω προβλήματα αντιμετωπίζονται εν μέρει με τη χρησιμοποίηση ραδιοϊσοτόπων που παρέχονται από “γεννήτριες” καθώς και με την κατασκευή μικρών (baby) και πιο οικονομικών κυκλοτρονίων.

Θα μπορούσαμε να πούμε ότι με την PET-τεχνική απεικονίζουμε την αιμάτωση, τον μεταβολισμό και το σύστημα «επικοινωνίας – πληροφοριών» οργάνων και συστημάτων.

Σημαντικό είναι να σημειώσουμε ότι η σπινθηρογραφική απεικόνιση αντανακλά τη φυσιολογική – παθοφυσιολογική λειτουργία οργάνων και συστημάτων, ενώ η ακτινολογική απεικόνιση παρέχει σαφώς ανώτερες ανατομικές πληροφορίες. Με την έννοια αυτή, η Πυρηνική Ιατρική και η Ακτινολογία αποτελούν αλληλοσυμπληρούμενες ειδικότητες που προσφέρουν αντίστοιχα λειτουργικές κι ανατομικές πληροφορίες (για παράδειγμα με τη CT απεικονίζεται μια χωροκατακτητική εξεργασία, ενώ με το σπινθηρογράφημα γίνεται η διάκριση μεταξύ όγκου και μετακτινικής νέκρωσης). Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί υβριδικά απεικονιστικά συστήματα για την ταυτόχρονη συλλογή ανατομικών και λειτουργικών δεδομένων (SPECT-CT, PET-CT). Επιπλέον, η ακτινοβολία X που εκπέμπεται από

τον αξονικό τομογράφο, χρησιμοποιείται για τη διόρθωση της εξασθένησης της ακτινοβολίας (attenuation correction) στα υβριδικά συστήματα και ιδιαίτερα στα συστήματα PET-CT, γεγονός που επιταχύνει σημαντικά τη διάρκεια της εξέτασης.

**Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά PET- ραδιονουκλιδίων**

Ραδιονουκλίδιο	Χρόνος Υποδιπλασιασμού
$^{11}\text{C}$	20,4 min
$^{13}\text{N}$	10 min
$^{15}\text{O}$	2 min
$^{18}\text{F}$	110 min
$^{68}\text{Ga}$	68 min
$^{82}\text{Rb}$	75 sec

#### ⇒ Σπινθηρογραφική Απεικόνιση Φλεγμονών και Όγκων

Κατά τη σπινθηρογραφική απεικόνιση των διαφόρων οργάνων και συστημάτων με τα αντίστοιχα ραδιοφάρμακα παρατηρούνται συνήθως χαρακτηριστικά ευρήματα σε περιπτώσεις όγκων και φλεγμονών. Υπάρχουν όμως και αρκετά ραδιοφάρμακα που συγκεντρώνονται σε φλεγμονές και όγκους, ανεξάρτητα από το όργανο στο οποίο εντοπίζεται η βλάβη.

Το πρώτο ραδιοφάρμακο που χρησιμοποιήθηκε και χρησιμοποιείται έως σήμερα ευρέως για την απεικόνιση όγκων και φλεγμονών είναι το  $^{67}\text{Ga}$  (γάλλιο-67) - **citrate**. Είναι προϊόν κυκλοτρονίου, έχει φυσικό χρόνο υποδιπλασιασμού 78 h κι εκπέμπει φωτόνια γ-ακτινοβολίας με τέσσερις ενεργειακές «φωτοκορυφές» στα 93 keV, 185 keV, 300 keV, 369 keV, εκ των οποίων συνήθως οι τρεις πρώτες χρησιμοποιούνται στην απεικόνιση.

Ο μηχανισμός συγκέντρωσης του  $^{67}\text{Ga}$ - Citrate σε όγκους και φλεγμονές δεν είναι απόλυτα ξεκαθαρισμένος, φαίνεται όμως, ότι η βιοκινητική του μετά τη χορήγηση (γίνεται ενδοφλεβίως) είναι ανάλογη του σιδήρου. Τα ιόντα  $^{67}\text{Ga}$  συνδέονται με πρωτεΐνες του πλάσματος όπως η τρανσφερίνη κι ακολούθως με τη λακτοφερίνη, η οποία βρίσκεται σε διάφορους ιστούς και στα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα. Η σύνδεση του  $^{67}\text{Ga}$  με τη λακτοφερίνη θεωρείται ο κύριος μηχανισμός για τη συγκέντρωσή του σε φλεγμονές κι αποστήματα, ενώ σημαντικά συμβάλλει και η αυξημένη αιμάτωση και η διαπερατότητα των αγγείων στην περιοχή της φλεγμονής. Άλλοι μηχανισμοί είναι η άμεση πρόσληψη του  $^{67}\text{Ga}$  από τα

λευκοκύτταρα και τα βακτηρίδια. Τα βακτηρίδια παράγουν σιδηροφόρες ουσίες που δημιουργούν συμπλέγματα με το  $^{67}\text{Ga}$ , μεταφέροντάς το έτσι μέσα στα κύτταρά τους. Με αυτόν τον μηχανισμό ερμηνεύεται η συγκέντρωση του  $^{67}\text{Ga}$  σε φλεγμονώδεις παθήσεις λευκοπενικών ασθενών. Η πρόσληψη του  $^{67}\text{Ga}$  από τους όγκους επίσης έχει αρκετά σημεία που χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση. Η συγκέντρωση του  $^{67}\text{Ga}$  ποικίλει στους διάφορους όγκους, μεταξύ διαφορετικών ασθενών με τον ίδιο ιστολογικό τύπο νεοπλασματος, αλλά και στις διαφορετικές εντοπίσεις του ίδιου τύπου νεοπλασματος στον ίδιο ασθενή. Η μεταφερμένη έχει σημαντικό ρόλο στη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στους όγκους, μεταφέροντάς το στην περιοχή του όγκου. Η συγκέντρωση του  $^{67}\text{Ga}$  στα νεοπλάσματα σχετίζεται επίσης με την αιμάτωσή τους, την αυξημένη διαπερατότητα των αγγείων και των κυττάρων, τον ταχύ πολλαπλασιασμό τους και το χαμηλό pH, το οποίο προκαλεί αποσύνδεση του  $^{67}\text{Ga-citrate}$ , με αποτέλεσμα τα ελεύθερα ιόντα  $^{67}\text{Ga}$  να συνδέονται με ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες των νεοπλασματικών κυττάρων. Ενδοκυτταρικά το  $^{67}\text{Ga}$  συγκεντρώνεται επίσης στα λυσοσώματα. Για τη σπινθηρογραφική απεικόνιση χορηγούνται (i.v.) 74-370 MBq  $^{67}\text{Ga}$  (συνήθως 111-185 MBq) και λαμβάνονται λήψεις μετά 6-48 h για την εντόπιση φλεγμονών και αποστημάτων, ενώ στη διερεύνηση νεοπλασματικών νόσων η απεικόνιση καθυστερεί περισσότερο (2, 3 d έως και 10 d). Λαμβάνονται πρόσθιες κι οπίσθιες λήψεις όλου του σώματος (συχνά με τη «whole body» τεχνική), ενώ σε αρκετές περιπτώσεις είναι χρήσιμη η εκτέλεση τομογραφίας (SPECT). Οι περισσότεροι θεωρούν σκόπιμο να είναι νηστικός ο ασθενής πριν τη μελέτη και να έχει λάβει ένα ήπιο υπακτικό το προηγούμενο βράδυ καθώς και το πρωί πριν την εξέταση, για τον καλύτερο καθαρισμό του εντέρου. Υποκλυσμός δεν συνιστάται παρά μόνο σε ειδικές περιπτώσεις. Η εξέταση με  $^{67}\text{Ga}$  πρέπει να καθυστερεί τουλάχιστον 4-6 εβδομάδες από το τελευταίο χημειοθεραπευτικό σχήμα ή την τελευταία ακτινοθεραπευτική συνεδρία, καθώς και 24 h από μετάγγιση αίματος ή χορήγηση φαρμάκου που περιέχει γαδολίνιο (χρησιμοποιούνται στην MRI).

Φυσιολογικά απεικονίζονται στις 24 h τα νεφρά και η ουροδόχος κύστη, λόγω απέκκρισης του ραδιοφαρμάκου με τα ούρα. Η απεικόνιση των νεφρών μετά τις 48 h θεωρείται παθολογική (π.χ. πυελονεφρίτις). Σε λίγες περιπτώσεις νεφρικής ή ηπατικής ανεπάρκειας, βαριάς αποφρακτικής ουροπάθειας καθώς και μετά από παρεντερική χορήγηση σιδήρου τα νεφρά απεικονίζονται και μετά τις 48 h. Το  $^{67}\text{Ga}$  συγκεντρώνεται επίσης στο ήπαρ, στον σπλήνα, στον μυελό των οστών και τα οστά, στον ρινοφάρυγγα, στους σιελογόνους και δακρυϊκούς αδένες και στο έντερο (ιδιαίτερα στο τυφλό και στο εγκάρσιο κόλον). Ασθενής συγκέντρωση του  $^{67}\text{Ga}$  παρατηρείται φυσιολογικά (ιδίως στους καπνιστές) στους πνεύμονες, η οποία μπορεί

να είναι αρκετά έντονη μετά από λεμφαγγειογραφία, χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία. Αρκετά συχνά το στήρνο (στις πρόσθιες λήψεις) και η κάτω γωνία της ωμοπλάτης (στις οπίσθιες λήψεις) απεικονίζονται έντονα. Οι μαστοί και κυρίως οι θηλές εμφανίζουν συχνά αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου (ιδίως σε περιπτώσεις εγκυμοσύνης, θηλασμού, εμμηναρχής ή λήψης αντισυλληπτικών σκευασμάτων). Η καρδιά και τα μεγάλα αγγεία απεικονίζονται μόνο στις πρώιμες λήψεις (6 h), ενώ στους άντρες απεικονίζονται και τα γεννητικά όργανα. Ασθενής συγκέντρωση του  $^{67}\text{Ga}$  παρατηρείται γύρω από τις μεγάλες αρθρώσεις (π.χ. ισχία, ώμοι, γόνατα), ενώ τραύματα ή χειρουργικές τομές επίσης συγκεντρώνουν φυσιολογικά το ραδιοφάρμακο για αρκετές εβδομάδες (μέχρι να επουλωθούν εντελώς). Στα παιδιά το  $^{67}\text{Ga}$  προσλαμβάνεται από τον θύμο, ιδίως σε περιπτώσεις υπερπλασίας του θύμου αδένου (παρατηρείται συχνά τις πρώτες εβδομάδες μετά από χημειοθεραπεία), καθώς και στις επιφύσεις των αναπτυσσόμενων οστών. Όπως ήδη αναφέραμε, το  $^{67}\text{Ga}$  συγκεντρώνεται σε ένα μεγάλο αριθμό φλεγμονωδών παθήσεων, εμείς όμως θα αναφερθούμε σε εκείνες τις παθολογικές καταστάσεις όπου το  $^{67}\text{Ga}$  έχει τη μεγαλύτερη συμβολή:

- **Οστεομυελίτιδα**

Σε αμφίβολες περιπτώσεις χρησιμοποιείται ο συνδυασμός σπινθηρογραφήματος οστών (τριών φάσεων) και σπινθηρογραφήματος με  $^{67}\text{Ga}$ , κυρίως σε περιπτώσεις πρόσφατης αρθροπλαστικής ή κατάγματος, στη διαφορική διάγνωση οστεομυελίτιδας από κυτταρίτιδα (φλεγμονή μαλακών μορίων), σε περιπτώσεις οστεομυελίτιδας των σπονδύλων και δισκίτιδας, καθώς και στην εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπευτική αγωγή με επανάληψη του σπινθηρογραφήματος.

- **Σαρκοείδωση**

Πρόκειται για χρόνια κοκκιωματώδη νόσο αγνώστου αιτιολογίας, η οποία μπορεί να προσβάλει οποιοδήποτε όργανο, αν και συνήθως διηθούνται οι πνεύμονες, οι λεμφαδένες των πνευμονικών πυλών και του μεσοθωρακίου, οι σιελογόνοι και οι δακρυϊκοί αδένες. Χαρακτηριστική είναι η έντονη αμφοτερόπλευρη απεικόνιση των πυλαίων λεμφαδένων και των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου (σημείο Λ), καθώς και η έντονη συγκέντρωση του  $^{67}\text{Ga}$  στους δακρυϊκούς αδένες και στις παρωτίδες αμφοτερόπλευρα (σημείο panda). Η συνύπαρξη και των δύο σημείων (Λ, panda) ή η απεικόνιση του σημείου panda και αμφοτερόπλευρης συμμετρικής πυλαίας λεμφαδενοπάθειας στην ακτινογραφία θώρακα, θεωρούνται υψηλής ειδικότητας για τη διάγνωση της σαρκοείδωσης. Το σπινθηρογράφημα με  $^{67}\text{Ga}$  είναι επίσης χρήσιμο

για την εκτίμηση της πορείας της νόσου, καθώς και της ανταπόκρισης στη θεραπευτική αγωγή.

- **Πυρετός αγνώστου αιτιολογίας**

Οι αιτίες που προκαλούν πυρετό αγνώστου αιτιολογίας διακρίνονται σε 5 μεγάλες κατηγορίες (λοιμώξεις, φλεγμονές μη λοιμώδους αιτιολογίας, νεοπλάσματα, φάρμακα κι άλλες σπάνιες περιπτώσεις). Η ιδιότητα του  $^{67}\text{Ga}$  να συγκεντρώνεται τόσο σε φλεγμονές όσο και σε νεοπλάσματα είναι χρήσιμη για την ανίχνευση της αιτίας που προκαλεί το εμπύρετο.

- **Ασθενείς με AIDS**

Το σπινθηρογράφημα με  $^{67}\text{Ga}$  εφαρμόζεται αρκετά συχνά στη διερεύνηση των ευκαιριακών λοιμώξεων ασθενών με AIDS, όπως η πνευμονία από *Pneumocystis Carini* (χαρακτηριστική είναι η αμφοτερόπλευρη διάχυτα αυξημένη συγκέντρωση του  $^{67}\text{Ga}$  στους πνεύμονες ενώ η ακτινογραφία θώρακος είναι συχνά αρνητική), η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (η συγκέντρωση στους πνεύμονες είναι μικρότερης έντασης ενώ παρατηρείται και συγκέντρωση του  $^{67}\text{Ga}$  στους πυλαίους λεμφαδένες, στους οφθαλμούς, στα νεφρά/επινεφρίδια και στο έντερο), βακτηριακές λοιμώξεις, φυματίωση και λοιμώξεις από άτυπα μυκοβακτηρίδια.

- **Φυματίωση**

Το  $^{67}\text{Ga}$  συγκεντρώνεται σε ενεργό φυματίωση, γεγονός που επιτρέπει την εκτίμηση πιθανής επανενεργοποίησης της νόσου, καθώς και της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Με το σπινθηρογράφημα απεικονίζονται τόσο οι πνευμονικές όσο και οι εξωπνευμονικές εντοπίσεις της νόσου.

- **Άλλες λοιμώξεις – φλεγμονώδεις παθήσεις** στις οποίες έχει χρησιμοποιηθεί η σπινθηρογραφική απεικόνιση με  $^{67}\text{Ga}$  είναι καρδιακές λοιμώξεις (ενδοκαρδίτιδα, μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα), επιμολύνσεις μοσχευμάτων, αποστήματα (π.χ. ήπατος, νεφρών), μυκητιάσεις και παθήσεις των νεφρών (πυελονεφρίτιδα, περινεφρικό απόστημα, φλεγμονώδης διάμεση νεφρίτιδα).

Ένας μεγάλος αριθμός **νεοπλασμάτων** συγκεντρώνει το  $^{67}\text{Ga}$ , όπως καρκίνος του πνεύμονα, ηπατοκυτταρικός καρκίνος, κακόηθες μελάνωμα, καρκίνοι του γεννητικού συστήματος, ραβδομυοσάρκωμα, νεοπλάσματα της κεφαλής και του αυχένα, νευροβλάστωμα και σαρκώματα των μαλακών ιστών. Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις, η κλινική συμβολή του σπινθηρογραφήματος με  $^{67}\text{Ga}$  σε σύγκριση με τις απεικονιστικές ακτινολογικές τεχνικές αλλά και άλλες σπινθηρογραφικές τεχνικές είναι αμφιλεγόμενη. Σε ορισμένες περιπτώσεις θεωρείται χρήσιμη η μελέτη με  $^{67}\text{Ga}$  στη σταδιοποίηση της νόσου, στην εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος και στην πρόγνωση των ασθενών, όμως πριν υποβληθεί ο ασθενής σε σπινθηρογράφημα

με  $^{67}\text{Ga}$  (χρονοβόρα και αρκετά επίπονη διαδικασία) πρέπει να γίνεται προσεκτική εκτίμηση του προσδοκώμενου οφέλους.

Η απεικόνιση με  $^{67}\text{Ga}$  θεωρείται μέχρι σήμερα ιδιαίτερα χρήσιμη στην εκτίμηση ασθενών με λέμφωμα (Hodgkin's, non Hodgkin's). Συγκεκριμένα, έχει ιδιαίτερη αξία στη σταδιοποίηση των ασθενών, στην έγκαιρη διάγνωση υποτροπής ή επιδείνωσης της νόσου, στην πρόγνωση των ασθενών, καθώς και στην πρόβλεψη και εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπευτική αγωγή. Σημαντική είναι η συμβολή του σπινθηρογραφήματος με  $^{67}\text{Ga}$  στη διαφορική διάγνωση βιώσιμου νεοπλασματικού από νεκρωμένο ιστό όταν απεικονίζεται με τον ακτινολογικό έλεγχο (CT, MRI) υπολειπόμενη μάζα, καθώς και στην εκτίμηση της διήθησης λεμφαδένων ειδικά όταν απεικονίζονται ακτινολογικά με αυξημένο μέγεθος, στοιχείο όμως που συχνά οφείλεται σε αντιδραστική υπερπλασία. Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις, η συμβολή του σπινθηρογραφήματος με  $^{67}\text{Ga}$  είναι σημαντικά μεγαλύτερη όταν πραγματοποιούνται επαναλαμβανόμενες μελέτες τόσο κατά την αρχική διάγνωση όσο και σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Τα **επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια** χρησιμοποιούνται σε αρκετές περιπτώσεις για τη σπινθηρογραφική απεικόνιση λοιμώξεων και φλεγμονών, αν και η μέθοδος περιορίζεται σημαντικά από τη δύσκολη τεχνικά και επίπονη διαδικασία επισήμανσής τους. Επισημαίνονται με  $^{111}\text{In}$ - (oxine ή tropolonate) ή  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO. Κατά κανόνα επισημαίνονται αυτόλογα λευκά αιμοσφαίρια αν και σε λευκοπενικούς ασθενείς μπορεί να χορηγηθούν επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια δότη. Το σπινθηρογράφημα με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια εφαρμόζεται κυρίως σε λοιμώξεις και φλεγμονώδεις νόσους της κοιλιακής χώρας (φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, του ήπατος και του σπληνός) και ιδίως στην ανίχνευση αποστημάτων, σε λοιμώξεις - φλεγμονές της καρδιάς και των αγγείων, σε περιπτώσεις οξείας και χρόνιας οστεομυελίτιδας (π.χ. μετά από αρθροπλαστική) και σε λοιμώξεις - αποστήματα του ουροποιητικού.

Τα τελευταία χρόνια έχουν δοκιμαστεί κλινικά και τα επισημασμένα (με  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) **μονοκλωνικά αντισώματα κατά των λευκών αιμοσφαιρίων** και πλέον πρόσφατα τα επισημασμένα Fab' - τμήματα των μονοκλωνικών αντισωμάτων (Leukoscan). Κύρια πλεονεκτήματα του σπινθηρογραφήματος με επισημασμένα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι της απεικόνισης με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια είναι η ταχύτητα, η ευκολία παρασκευής που δεν απαιτεί ιδιαίτερο εξοπλισμό και η ασφάλεια προσωπικού και ασθενών από κινδύνους που σχετίζονται με την επεξεργασία του αίματος. Αντίθετα, οι μελέτες με ολόκληρα επισημασμένα αντισώματα ενέχουν τον κίνδυνο αντιδράσεων HAMA. Υπάρχουν λίγα

βιβλιογραφικά δεδομένα σύγκρισης της απεικόνισης με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια και επισημασμένα μονοκλωνικά αντισώματα (κατά των λευκών αιμοσφαιρίων), τα δε αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα.

Το **<sup>99m</sup>Tc-nanocolloid** είναι ένα ακόμη ραδιοφάρμακο που χρησιμοποιείται κυρίως στην απεικόνιση φλεγμονών – λοιμώξεων του σκελετού και των αρθρώσεων, αν και η εφαρμογή της μεθόδου στην κλινική πράξη είναι μάλλον περιορισμένη.

Για την σπινθηρογραφική απεικόνιση φλεγμονών (σηπτικών ή άσηπτων) έχει εφαρμοστεί με αρκετά καλά αποτελέσματα η επισημασμένη με <sup>111</sup>In ή <sup>99m</sup>Tc **πολυκλωνική ανθρώπινη IgG**. Η μέθοδος είναι εύχρηστη και ασφαλής (δεν προκαλεί αντιδράσεις HAMA, την ανάπτυξη δηλ. αντισωμάτων κατά των μονοκλωνικών αντισωμάτων που χορηγούνται), η οποία δημιουργεί πρόβλημα στην απεικόνιση αλλά και αλλεργική αντίδραση στον ασθενή), ανιχνεύει φλεγμονές οξείες, υποξείες και χρόνιες, χρησιμοποιείται σε λευκοπενικούς – ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, ενώ η συγκέντρωσή της εξαρτάται από την ένταση της φλεγμονής. Κύρια μειονεκτήματα της μεθόδου είναι η αδυναμία διαφορικής διάγνωσης σηπτικών από άσηπτων φλεγμονών, καθώς και όγκων (προσλαμβάνεται από αρκετούς όγκους) από φλεγμονές, ενώ έχει χαμηλή ευαισθησία στην περιοχή του ήπατος, του σπληνός και σε ασθενείς με αζωθαιμία. Για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ σηπτικών και άσηπτων φλεγμονών έχουν δοκιμαστεί τα τελευταία χρόνια επισημασμένα αντιβιοτικά, όπως το **<sup>99m</sup>Tc-ciprofloxacin** και το **<sup>99m</sup>Tc-norfloxacin**, με ικανοποιητικά πρόδρομα αποτελέσματα. Άλλα ραδιοφάρμακα που πιθανώς στο μέλλον να χρησιμοποιηθούν ευρύτερα για την απεικόνιση λοιμώξεων και φλεγμονών είναι τα επισημασμένα πεπτιδία, όπως η <sup>123</sup>I-interleukin – 1, η <sup>123</sup>I-interleukin – 2, η <sup>123</sup>I-interleukin – 8, το <sup>111</sup>In-pentetreotide, το <sup>99m</sup>Tc-depreotide κλπ.

Τα τελευταία επίσης χρόνια έχει δοκιμαστεί το σπινθηρογράφημα με επισημασμένη **δεοξυγλυκόζη (<sup>18</sup>FDG) και απεικόνιση με PET-camera** για την ανίχνευση φλεγμονωδών αλλοιώσεων στους πνεύμονες, το ήπαρ, το πάγκρεας, τους μαστούς, τα οστά και την περιτοναϊκή κοιλότητα με πολύ καλά αποτελέσματα, γεγονός που σχετίζεται με την αυξημένη κατανάλωση γλυκόζης από τα ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα και τα μακροφάγα. Σημαντικό μειονέκτημα για την εκτεταμένη εφαρμογή αυτής της τεχνικής είναι το κόστος και η μειωμένη διαθεσιμότητα της PET-camera.

Ιδιαίτερα μεγάλη έρευνα έχει πραγματοποιηθεί για την απεικόνιση (αλλά και θεραπεία) πρωτοπαθών και μεταστατικών νεοπλασμάτων με **επισημασμένα μονοκλωνικά αντισώματα**. Τα μονοκλωνικά αντισώματα παράγονται από κλώνους υβριδίων λεμφοκυττάρων ευαισθητοποιημένων σ' ένα αντιγόνο και κυττάρων

μυελώματος. Επισημαίνονται με  $^{111}\text{In}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  και  $^{123}\text{I}$  (παλαιότερα και με το  $^{131}\text{I}$ ) και χρησιμοποιούνται για την σπινθηρογραφική απεικόνιση πολλών νεοπλασμάτων, όπως καρκίνο του μαστού, των ωοθηκών, του προστάτη, του εντέρου, μελανώματα, λεμφώματα, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, καρκίνο του παγκρέατος, καρκίνο του πνεύμονα, καρκίνο του θυρεοειδούς και νεοπλάσματα του εγκεφάλου. Λαμβάνονται πρώιμες και καθυστερημένες λήψεις (10 min, 6 h, 22-24 h όταν για την επισήμανση χρησιμοποιείται  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ή  $^{123}\text{I}$ , ενώ όταν χρησιμοποιείται  $^{111}\text{In}$  μπορούν να ληφθούν λήψεις μέχρι και 72 h), δεδομένου ότι συνήθως παρατηρείται προοδευτικά αυξανόμενη συγκέντρωση του μονοκλωνικού αντισώματος στα νεοπλάσματα. Συχνά είναι αναγκαία και η εκτέλεση τομογραφίας. Κύριο μειονέκτημα της σπινθηρογράφησης με μονοκλωνικά αντισώματα είναι η αντίδραση HAMA. Άλλα μειονεκτήματα της απεικόνισης με επισημασμένα μονοκλωνικά αντισώματα είναι η μέτρια αναλογία κρούσεων στόχου / υποστρώματος, που επηρεάζει την ποιότητα της απεικόνισης, αλλά και η διασταυρούμενη αντίδραση με μη ειδικά αντιγόνα. Τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια παραγωγής μονοκλωνικών αντισωμάτων από υβρίδια ανθρώπινων κυττάρων, καθώς και η χρησιμοποίηση μόνο επισημασμένων Fab' τμημάτων των αντισωμάτων, αντιμετωπίζοντας έτσι σε μεγάλο βαθμό τα παραπάνω μειονεκτήματα. Σημαντικό τέλος (άλυτο προς το παρόν) πρόβλημα για την ευρεία χρήση της μεθόδου (τουλάχιστον για διαγνωστικούς σκοπούς) είναι το ιδιαίτερα υψηλό κόστος. Με την ανάπτυξη άλλων απεικονιστικών τεχνικών (ακτινολογικών και σπινθηρογραφικών), η εφαρμογή της μεθόδου περιορίζεται κυρίως στην ανίχνευση μεταστάσεων και στην πρώιμη ανάδειξη τοπικής ή απομακρυσμένης υποτροπής της νεοπλασματικής νόσου.

Αρκετά ραδιοφάρμακα χρησιμοποιούνται σήμερα για την απεικόνιση των νευροενδοκρινικών όγκων (φαιοχρωμοκύττωμα, νευροβλάστωμα, παραγαγγλίωμα, καρκινοειδείς όγκοι, μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς). Τα κυριότερα ραδιοφάρμακα είναι το  $^{123}\text{I-MIBG}$  ή  $^{131}\text{I-MIBG}$  (**μεταϊωδοβενζυλγουανιδίνη**), που αποτελεί ανάλογο της νοραδρεναλίνης, το  $^{111}\text{In-pentetreotide}$  και το  $^{99\text{m}}\text{Tc-depreotide}$ , που είναι επισημασμένα **ανάλογα της σωματοστατίνης**. Ειδικά η σπινθηρογράφηση με επισημασμένα ανάλογα της σωματοστατίνης εξαπλώνεται ταχέως τα τελευταία χρόνια παρά το υψηλό κόστος και σε άλλους όγκους εκτός των νευροενδοκρινικών, όπως λεμφώματα, όγκους της υπόφυσης, ενδοκρινικούς όγκους του παγκρέατος, καρκίνο του μαστού, μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, μελανώματα και όγκους του εγκεφάλου.

Το σπινθηρογράφημα με ραδιοφάρμακα διάχυσης όπως το  $^{201}\text{Tl}$  (**θάλλιο-201**), το  $^{99\text{m}}\text{Tc-sestamibi}$  και το  $^{99\text{m}}\text{Tc-tetrofosmin}$  εφαρμόζεται στην ανίχνευση



αρκετών νεοπλασμάτων, όπως των οστών, του πνεύμονα, του εγκεφάλου, του μαστού, του θυρεοειδούς, το σάρκωμα Kaposi (όπου το σπινθηρογράφημα με  $^{201}\text{Tl}$  είναι θετικό ενώ με  $^{67}\text{Ga}$  αρνητικό) και σε λεμφώματα (Hodgkin's και non-Hodgkin's). Όταν χρησιμοποιείται  $^{201}\text{Tl}$  χορηγούνται 111-148 MBq και λαμβάνονται συνήθως πρώιμες (10-30 min) και όψιμες (3-4 h) λήψεις. Όταν χορηγείται  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi (ή  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin), η δόση είναι 740-1110 MBq και λαμβάνεται μια σειρά λήψεων μετά 10-60 min. Συχνά είναι χρήσιμη και η τομογραφική (SPECT) απεικόνιση.

Ένα ιδιαίτερα αναπτυσσόμενο και πολλά υποσχόμενο πεδίο στην **Πυρηνική Ογκολογία** είναι η σπινθηρογράφιση με **PET-camera** σε συνδυασμό με τη χορήγηση ραδιοφαρμάκων επισημασμένων με ραδιονουκλίδια εκπομπής ποζιτρονίων. Το πλέον χρησιμοποιούμενο ραδιοφάρμακο είναι η  $^{18}\text{F}$ FDG (**fluorodeoxyglucose**). Πρόκειται για επισημασμένο ανάλογο της γλυκόζης που προσλαμβάνεται από τα κύτταρα όπως η γλυκόζη, φωσφορυλιώνεται από την εξοκινάση, αλλά σε αντίθεση με τη γλυκόζη δεν μεταβολίζεται περαιτέρω, παραμένοντας έτσι σε σχετικά σταθερή συγκέντρωση ενδοκυτταρίως. Δεδομένου ότι τα περισσότερα νεοπλάσματα έχουν αυξημένο ρυθμό αερόβιας και αναερόβιας γλυκόλυσης, συγκεντρώνουν εκλεκτικά την  $^{18}\text{F}$ FDG. Επιπλέον, οι όγκοι έχουν αυξημένο ρυθμό πολλαπλασιασμού και αυξημένη πρωτεϊνοσύνθεση συγκριτικά με τους υγιείς ιστούς, συγκεντρώνοντας έτσι επισημασμένα **ανάλογα αμινοξέων** ( $^{11}\text{C}$ -L-methionine,  $^{11}\text{C}$ -tyrosine,  $^{18}\text{F}$ -fluoroalanine,  $^{18}\text{F}$ -fluorotyrosine) και επισημασμένα **ανάλογα βάσεων του DNA** ( $^{11}\text{C}$ -thymidine,  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyuridine,  $^{18}\text{F}$ -adenosine,  $^{18}\text{F}$ -ethyluracil). Άλλες μεταβολές στη φυσιολογία των νεοπλασμάτων οδήγησαν στην παραγωγή ειδικών ραδιοφαρμάκων, όπως η  $^{18}\text{F}$ -β-estradiol για την απεικόνιση οιστρογονικών υποδοχέων, η  $^{11}\text{C}$ -hydroxyephedrine για την απεικόνιση του αδρενεργικού ιστού (π.χ. σε φαιοχρωμοκυτώματα), ραδιοφαρμάκων για την εκτίμηση της αυξημένης αιματικής ροής ( $^{15}\text{O}$ -H<sub>2</sub>O,  $^{62}\text{Cu}$ -PTSM) και της υποξίας των νεοπλασμάτων ( $^{18}\text{F}$ -fluoromisonidazole). Χρησιμοποιούνται επίσης επισημασμένα χημειοθεραπευτικά φάρμακα ( $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyuridine,  $^{18}\text{F}$ -fluorouracil,  $^{13}\text{N}$ -cisplatin,  $^{11}\text{C}$ -ethonal) για την πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας της μετέπειτα χημειοθεραπευτικής αγωγής, καθώς και επισημασμένα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι αντιγόνων των όγκων.

Οι μελέτες με μέθοδο PET έχουν ευρεία εφαρμογή σε πολλούς όγκους, όπως όγκοι του εγκεφάλου, καρκίνο του πνεύμονα, καρκίνο του μαστού, καρκίνο του εντέρου, καρκίνο του παγκρέατος, ηπάτωμα, όγκοι της κεφαλής και του αυχένα, μελάνωμα, λεμφώματα (Hodgkin's και non Hodgkin's), όγκους του μυοσκελετικού

συστήματος, όγκους του ουροποιητικού και γεννητικού συστήματος και νεοπλάσματα των ενδοκρινικών αδένων. Παρά την ανώτερη διακριτική ικανότητα της CT και της MRI, το σπινθηρογράφημα ειδικά με την τεχνική PET παρέχει μοναδική δυνατότητα απεικόνισης αλλά και ποσοτικής εκτίμησης των φυσιολογικών – παθοφυσιολογικών μεταβολών που σχετίζονται με την ανάπτυξη της νεοπλασματικής νόσου. Με τη σπινθηρογραφική απεικόνιση είναι εφικτή η διάκριση ενός όγκου από ουλώδη ιστό, η διαπίστωση διήθησης λεμφαδένων με μικρή αύξηση του μεγέθους τους ή και με μέγεθος <1 cm, η ανίχνευση μικρών εστιών για την καλύτερη σταδιοποίηση της νόσου, η πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας της χημειοθεραπευτικής αγωγής και η εκτίμηση – παρακολούθηση του θεραπευτικού αποτελέσματος. Η δυνατότητα επιπροβολής της εικόνας του σπινθηρογραφήματος και της αντίστοιχης εικόνας που λαμβάνεται με CT ή MRI («fusion») παρέχει ταυτόχρονα ανατομικές και λειτουργικές - μεταβολικές πληροφορίες για τη νεοπλασματική βλάβη.

Οι **θεραπευτικές εφαρμογές της Πυρηνικής Ιατρικής** αποτελούν ένα συνεχώς αναπτυσσόμενο κλάδο. Εδώ και αρκετές δεκαετίες εφαρμόζεται η θεραπεία με  $^{131}\text{I}$  στην αντιμετώπιση καλοήθων και κακοήθων παθήσεων του θυρεοειδούς αδένου. Άλλες παθολογικές καταστάσεις στην αντιμετώπιση (συμπτωματική ή αιτιοπαθογενετική) των οποίων χρησιμοποιούνται συχνά οι ραδιοϊσοτοπικές θεραπείες είναι οι επώδυνες οστικές μεταστάσεις ( $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{186}\text{Re-HEDP}$ ,  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ ), ο ασκίτης ή η υπεζωκοτική συλλογή καρκινωμάτωσης αιτιολογίας ( $^{90}\text{Y}$ , **επισημασμένα με  $^{90}\text{Y}$  μονοκλωνικά αντισώματα**), οι φλεγμονώδεις αρθρίτιδες και κυρίως η ρευματοειδής αρθρίτιδα ( $^{90}\text{Y}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{169}\text{Er}$ ), οι νευροενδοκρινείς όγκοι και ιδιαίτερα το φαιοχρωμοκύτωμα και το νευροβλάστωμα ( $^{131}\text{I-MIBG}$ ,  $^{90}\text{Y-octreotide}$  ή  $^{111}\text{In-octreotide}$ ), καθώς και αιματολογικά νοσήματα και ιδίως η πολυκυτταραιμία rubra vera ( $^{32}\text{P}$ ).

## Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΣΚΕΛΕΤΟΥ

### Εισαγωγή

Το σπινθηρογράφημα οστών αποτελεί εδώ και αρκετές δεκαετίες την πλέον συχνή in vivo μελέτη Πυρηνικής Ιατρικής. Η δυνατότητα της μεθόδου να απεικονίζει με μεγάλη ευαισθησία τον μεταβολισμό αλλά και την αιμάτωση των οστών, την καθιστά ιδιαίτερα ελκυστική για την ανίχνευση παθολογικών καταστάσεων που διαταράσσουν την οστική αιμάτωση και επηρεάζουν την οστεοβλαστική δραστηριότητα.

Οι πρώτες προσπάθειες για τη ραδιοϊσοτοπική απεικόνιση του σκελετού ξεκίνησαν τη δεκαετία του 1940 με την εφαρμογή του φωσφόρου-32 ( $^{32}\text{P}$ -orthophosphate), του φθορίου-18 ( $^{18}\text{F}$ ), του ασβεστίου-45 ( $^{45}\text{Ca}$ ) και του στρόντιου-89 ( $^{89}\text{Sr}$ ). Τις επόμενες δεκαετίες μία σειρά από ραδιοφάρμακα δοκιμάστηκαν για τη σπινθηρογραφική απεικόνιση των οστών χωρίς όμως ιδιαίτερη επιτυχία μέχρι το 1961, οπότε οι Fleming και συν. χρησιμοποίησαν το στρόντιο-85 ( $^{85}\text{Sr}$ ), ενώ το 1969 οι Charke και συν. εισήγαγαν το στρόντιο-87m ( $^{87\text{m}}\text{Sr}$ ). Η πραγματική όμως επανάσταση ήρθε το 1972 όταν δοκιμάστηκαν για πρώτη φορά ραδιοφάρμακα επισημασμένα με τεχνήτιο-99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ). Έτσι οι Subramanian και συν. χρησιμοποίησαν το  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -phosphate, οι Castronovo και συν. το  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -diphosphonate και οι Murray και συν. το  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -triphosphate. Σήμερα το σπινθηρογράφημα οστών πραγματοποιείται σχεδόν αποκλειστικά με επισημασμένα με  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  διφωσφονικά σύμπλοκα (MDP, HEDP, HMDP, DPD, DMAD) και κυρίως με το  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP (methylene diphosphonate).

Μία ώρα μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP, 58% της δόσης καθιλώνεται στα οστά ενώ μετά από 6 ώρες το ποσοστό φτάνει στο 68%. Τα διφωσφονικά ραδιοφάρμακα απεκκρίνονται εκλεκτικά με τα ούρα, γι' αυτό το όργανο που δέχεται τη μεγαλύτερη ακτινική επιβάρυνση είναι η ουροδόχος κύστη, ειδικά όταν ο εξεταζόμενος δεν ενυδατώνεται ικανοποιητικά και δεν ουρεί συχνά. Η ολόσωμη δόση ακτινοβολίας είναι περίπου 1.4mSv/20mCi, ενώ το όργανο «στόχος» (ουροδόχος κύστη) ακτινοβολείται με 8mSv/20mCi και οι γονάδες με 5mSv/20mCi.

Για τη σπινθηρογραφική απεικόνιση κυρίως όγκων και φλεγμονών στα οστά χρησιμοποιούνται ορισμένα μη ειδικά ραδιοφάρμακα, όπως το γάλλιο-67 ( $^{67}\text{Ga}$ ), το ιώδιο-131 ( $^{131}\text{I}$ ), το  $^{131}\text{I}$  ή  $^{123}\text{I}$ -MIBG, τα επισημασμένα (με  $^{123}\text{I}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )

μονοκλωνικά αντισώματα, η επισημασμένη με  $^{99m}\text{Tc}$  ή  $^{111}\text{In}$  ανθρώπινη πολυκλωνική IgG, τα επισημασμένα (με  $^{111}\text{In}$  ή  $^{99m}\text{Tc}$ ) λευκά αιμοσφαίρια, τα επισημασμένα (με  $^{111}\text{In}$  ή  $^{99m}\text{Tc}$ ) ανάλογα της σωματοστατίνης, το θάλλιο-201 ( $^{201}\text{Tl}$ ) και το τεχνήτιο- $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI ( $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI).

### **Μηχανισμός Πρόσληψης – Παθολογική Φυσιολογία**

Ο ακριβής μηχανισμός πρόσληψης των επισημασμένων (με  $^{99m}\text{Tc}$ ) διφωσφονικών συμπλόκων στα οστά δεν είναι απόλυτα εξακριβωμένος. Υποστηρίζεται πάντως ότι αναπτύσσονται χημικοί δεσμοί μεταξύ των φωσφορικών ομάδων των ραδιοφαρμάκων και των ιόντων ασβεστίου των κρυστάλλων υδροξυαπατίτη. Ακολούθως απελευθερώνεται το τεχνήτιο και ο κασσίτερος, ο οποίος είναι απαραίτητος στα ραδιοφάρμακα ως αναγωγικό μέσο για την αναγωγή των ιόντων Tc (+7) σε ιόντα χαμηλότερου σθένους (+4) με τελικό αποτέλεσμα τον σχηματισμό συμπλόκων  $^{99m}\text{Tc}$ -Sn-φωσφορικών ομάδων. Το τεχνήτιο και ο κασσίτερος συνδέονται στην οστική επιφάνεια είτε μαζί είτε χωριστά, ως διοξειδίο του τεχνητίου και υδροξείδιο του κασσίτερου αντίστοιχα. Οστικές περιοχές όπως είναι οι πυρήνες οστέωσης και οι ενεργείς οστικές βλάβες (ανεξαρτήτως αιτιολογίας) παρουσιάζουν αυξημένη χημική απορρόφηση του ραδιοφαρμάκου. Λιγότερο επικρατούσα είναι η θεωρία που υποστηρίζει τη σύνδεση των διφωσφονικών συμπλόκων κατά κύριο λόγο με το ανώριμο κολλαγόνο παρά με τους κρυστάλλους υδροξυαπατίτη, ενώ μικρή φαίνεται να είναι η συμβολή των ενζύμων αλλά και των ενζυμικών υποδοχέων στην οστική συγκέντρωση των ραδιοφαρμάκων.

Οι κύριοι φυσιολογικοί/παθοφυσιολογικοί παράγοντες που καθορίζουν την οστική πρόσληψη των διφωσφονικών συμπλόκων είναι ο οστικός μεταβολισμός, η αιμάτωση των οστών και η λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ιδίως ο τόνος του συμπαθητικού).

Ο οστικός μεταβολισμός φαίνεται πως αποτελεί τον πιο σημαντικό παράγοντα που καθορίζει τη συγκέντρωση των παραπάνω ραδιοφαρμάκων στον σκελετό, ο οποίος όμως εξαρτάται σημαντικά από την αιμάτωση των οστών. Η αιματική ροή είναι απαραίτητη για την παροχή των ραδιοφαρμάκων στα οστά (η χορήγησή τους άλλωστε γίνεται ενδοφλέβια), γι' αυτό σε περιπτώσεις μειωμένης αιμάτωσης παρατηρείται μειωμένη ραδιενεργός συγκέντρωση. Η σχέση πάντως μεταξύ της αιμάτωσης και της οστικής πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου δεν είναι γραμμική, αλλά αύξηση της αιμάτωσης κατά 3-4 φορές οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης κατά 30-40%. Το αυτόνομο νευρικό σύστημα και ιδιαίτερα το συμπαθητικό έχει άμεση επίδραση στην αιματική ροή, ρυθμίζοντας τον τόνο των τριχοειδών αγγείων. Μετά

από συμπαθεκτομή παρατηρείται αύξηση της ροής στα οστά, με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου (ανάλογο φαινόμενο παρατηρείται μετά από εγκεφαλικά επεισόδια – ημιπληγία). Όγκοι, κατάγματα, αλλά και φλεγμονές επηρεάζουν τη συμπαθητική νεύρωση των οστών προκαλώντας υπεραιμία. Πάντως η συμβολή του τόνου του συμπαθητικού στην συγκέντρωση των ραδιοφαρμάκων στον σκελετό θεωρείται λιγότερο σημαντική σε σύγκριση με τον οστικό μεταβολισμό.

### **Οργανολογία – Τεχνική**

Το σπινθηρογράφημα οστών εκτελείται στις μέρες μας με τη γ-camera. Η συνεχής βελτίωση των ανιχνευτικών μονάδων, η κατασκευή της τομογραφικής γ-camera (SPECT) και της γ-camera με ενσωματωμένες δύο ή περισσότερες ανιχνευτικές κεφαλές σε συνδυασμό με τη χρήση ηλεκτρονικών υπολογιστών υψηλών δυνατοτήτων και εξειδικευμένου λογισμικού, προσφέρουν σημαντικές δυνατότητες για τη ραδιοϊσοτοπική απεικόνιση των οστών. Η ανάπτυξη τα τελευταία χρόνια της camera εκπομπής ποζιτρονίων (PET) με την εφαρμογή των αντίστοιχων (αν και μη ειδικών για την απεικόνιση του σκελετού) ραδιοφαρμάκων φαίνεται ότι μπορούν να συμβάλλουν στη διάγνωση κυρίως νεοπλασμάτων και φλεγμονών στα οστά.

Για την εκτέλεση του κλασσικού σπινθηρογραφήματος οστών με τη συμβατική γ-camera (ενός «επιπέδου» ή τομογραφική) χρησιμοποιείται κατευθυντής χαμηλής ενέργειας-παραλλήλων οπών-υψηλής διακριτικής ικανότητας (ή γενικής χρήσεως) ενώ για τον καλύτερο έλεγχο μικρών σε έκταση βλαβών (ιδιαίτερα σε βρέφη και παιδιά) χρησιμοποιείται και ο κατευθυντής «οπής καρφίτσας-pinhole» για τη λήψη εντοπισμένων εικόνων σε μεγέθυνση.

Το σπινθηρογράφημα οστών δεν απαιτεί καμία προετοιμασία του εξεταζομένου εκτός από καλή ενυδάτωση, διότι έτσι αφενός μεν βελτιώνεται η ποιότητα της απεικόνισης αφετέρου δε μειώνεται η ακτινική επιβάρυνση του ασθενή και των οικείων του. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η προσεκτική λήψη του ιστορικού, η εκτίμηση (έστω και γενικά) της κλινικής κατάστασης του εξεταζομένου και η συνεκτίμηση των λοιπών παρακλινικών εξετάσεων του ασθενή (απεικονιστικές μελέτες, βιοχημικές αναλύσεις, καρκινικοί δείκτες κλπ.). Σημαντικότερη είναι η σύγκριση με προηγούμενα σπινθηρογραφήματα ιδίως όταν έχουν εκτελεστεί για τον έλεγχο της ίδιας πάθησης (π.χ. διερεύνηση οστικών μεταστάσεων). Παράλληλα ο ασθενής πρέπει να ενημερώνεται για την διαδικασία της μελέτης εξασφαλίζοντας με αυτό τον τρόπο την καλύτερη δυνατή συνεργασία του.

Με το σπινθηρογράφημα οστών μπορεί να ελεγχθεί είτε αποκλειστικά ο οστικός μεταβολισμός του σκελετού (π.χ. για τον έλεγχο οστικών μεταστάσεων) είτε να συνεκτιμηθεί και η αιμάτωση μίας οστικής βλάβης εφαρμόζοντας σπινθηρογραφική μελέτη «τριών φάσεων».

Στην πρώτη τεχνική χορηγείται το ραδιοφάρμακο ενδοφλέβια. Η συνήθης δόση είναι 510-740 MBq ανάλογα με τον σωματότυπο του εξεταζομένου, ενώ μικρότερες δόσεις χορηγούνται σε βρέφη και παιδιά ανάλογα με το βάρος τους. Μετά από τουλάχιστον 2-4 ώρες λαμβάνονται λήψεις ολόκληρου του σκελετού είτε διαδοχικές/κατά περιοχές είτε ως ολόσωμη («whole-body») απεικόνιση. Επιπλέον σε ορισμένες περιπτώσεις απαιτείται και η εκτέλεση τομογραφίας για την ανάδειξη βλαβών που εντοπίζονται κεντρικά στα οστά. Όταν το ζητούμενο της σπινθηρογραφικής μελέτης είναι κυρίως η εκτίμηση ενός εντοπισμένου κλινικού προβλήματος ή η αξιολόγηση μίας μονήρους αλλοίωσης που εξακριβώθηκε με άλλη απεικονιστική μέθοδο τότε είναι χρήσιμος ο έλεγχος όχι μόνο του οστικού μεταβολισμού αλλά και της αιμάτωσης της συγκεκριμένης περιοχής με την εφαρμογή σπινθηρογραφήματος «τριών φάσεων». Συνήθως η τεχνική αυτή εφαρμόζεται σε περιπτώσεις φλεγμονών ή πρωτοπαθών νεοπλασμάτων και λιγότερο συχνά σε άλλες παθολογικές καταστάσεις (κατάγματα/κακώσεις, νόσος Paget, αρθρίτιδες κλπ.).

Κατά την τεχνική αυτή λαμβάνονται αμέσως μετά τη χορήγηση συνεχείς λήψεις (συνήθους διάρκειας 2-4 sec) για διάστημα 40-60 sec στην περιοχή ενδιαφέροντος. Προκύπτουν έτσι εικόνες της αιμάτωσης της περιοχής που ελέγχεται (1<sup>η</sup> φάση-αγγειακή). Ακολούθως λαμβάνεται μία τουλάχιστον εικόνα διάρκειας 1-2 min που απεικονίζει τον εξωκυττάριο χώρο των οστών ελέγχοντας έτσι μεταβολές στη διαπερατότητα των τριχοειδών αγγείων (2<sup>η</sup> φάση-αιματική δεξαμενή). Ως 3<sup>η</sup> φάση (φάση οστικού μεταβολισμού ή όψιμη φάση) χαρακτηρίζονται οι λήψεις που σπινθηρογραφούνται δύο ή και περισσότερες ώρες μετά τη χορήγηση με τις οποίες εκτός από την περιοχή όπου επικεντρώθηκαν οι δύο πρώτες φάσεις ελέγχεται και ο λοιπός σκελετός. Η μελέτη τριών φάσεων είναι περιορισμένης διαγνωστικής αξίας (ειδικά όταν υπάρχει μικρή έως μέτρια αύξηση της αιμάτωσης ή αντίθετα μείωση αυτής) σε περιπτώσεις γεινίασης με μεγάλα αγγεία ή με αγγειοβριθή όργανα. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να πραγματοποιηθούν και λήψεις 24 ώρες μετά τη χορήγηση (4<sup>η</sup> φάση) κυρίως σε περιπτώσεις όπου στις συνήθεις λήψεις υπάρχει σημαντική κατακράτηση ραδιενέργειας στο ουροποιητικό σύστημα που δεν μπορεί να διακριθεί από οστική συγκέντρωση. Στις καθυστερημένες λήψεις η συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στο ουροποιητικό μειώνεται σε σύγκριση με την οστική συγκέντρωση. Σπάνια η 24ωρη απεικόνιση χρησιμεύει στη διαφορική διάγνωση

οστεομυελίτιδας από βαριά φλεγμονή των μαλακών μορίων, δεδομένου ότι συνήθως η μελέτη «τριών φάσεων» είναι επαρκής.

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά την εκτέλεση του σπινθηρογραφήματος οστών για την αποφυγή artefacts, αλλά και για την εξασφάλιση της καλύτερης δυνατής ποιότητας απεικόνισης. Μεγάλη σημασία έχει η σωστή παρασκευή του ραδιοφαρμάκου, η καλή λειτουργία της γ-camera και η αποφυγή εξαγγελίωσης του ραδιοφαρμάκου κατά τη χορήγηση. Συνήθως τα artefacts οφείλονται είτε σε «ραδιομόλυνση» από ούρα του σώματος ή των ρούχων του εξεταζομένου, οπότε η ραδιενέργεια των ούρων μπορεί να εκληφθεί ως ραδιενεργός συγκέντρωση στα οστά είτε σε επιπροβολή ραδιενεργού συγκεντρώσεως στον σκελετό από το ουροποιητικό. Άλλες συχνές αιτίες artefacts είναι η εξασθένηση της ακτινοβολίας από διάφορα αντικείμενα (μεταλλικές ζώνες, κουμπιά, κέρματα, ρολόγια, προθέματα στήθους κλπ.), που όμως μάλλον σπάνια μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένη διάγνωση περιοχής μειωμένου οστικού μεταβολισμού και η ασύμμετρη τοποθέτηση του εξεταζομένου που έχει ως συνέπεια να απεικονίζεται με μεγαλύτερη ένταση το ημιμόριο του σκελετού που βρίσκεται πιο κοντά στην ανιχνευτική μονάδα.

Το πιο σημαντικό στοιχείο ενός φυσιολογικού σπινθηρογραφήματος οστών είναι η συμμετρική απεικόνιση του σκελετού κατά τον επιμήκη άξονα. Ορισμένες περιοχές του σκελετού εμφανίζουν φυσιολογικά αυξημένη σχετικά συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου. Τέτοιες περιοχές είναι οι ακρωμιοκλειδικές αρθρώσεις, οι στερνοκλειδικές αρθρώσεις, οι γωνίες της ωμοπλάτης και ιδιαίτερα η κάτω έσω γωνία, οι πλευροχονδρικές αρθρώσεις και οι ιερολαγόνιες αρθρώσεις. Συχνά επίσης το στέρνο και οι υπεροστώσεις των οστών του θόλου του κρανίου (κυρίως του μετωπιαίου οστού) απεικονίζονται εντονότερα. Η σπονδυλική στήλη απεικονίζεται φυσιολογικά στο σπινθηρογράφημα με προοδευτικά αυξανόμενη ένταση από τα άνω προς τα κάτω, ενώ οι εγκάρσιες και οι ακανθώδεις αποφύσεις των σπονδύλων απεικονίζονται επίσης πιο έντονα. Συχνά, λόγω των κυρτωμάτων της σπονδυλικής στήλης, η οσφυϊκή μοίρα (ή τουλάχιστον ορισμένοι οσφυϊκοί σπόνδυλοι) απεικονίζεται εντονότερα στην πρόσθια λήψη, ενώ αντίθετα η θωρακική και η ιεροκοκκυγική μοίρα (ή τμήματα αυτών) στις οπίσθιες λήψεις.

Η συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στους μαλακούς ιστούς είναι κατά κανόνα μικρή. Αυξημένη συγκέντρωση παρατηρείται στο ουροποιητικό (νεφρά, κύστη), λόγω απέκκρισης του ραδιοφαρμάκου με τα ούρα, ενώ σε περιπτώσεις αποφρακτικής ουροπάθειας, η απεικόνιση του πυελοκαλυκτικού συστήματος και του ουρητήρα πριν το κώλυμα μπορεί να είναι ιδιαίτερα έντονη. Όσο περισσότερο καθυστερεί η λήψη του σπινθηρογραφήματος από την ώρα χορήγησης, τόσο

μειώνεται η ένταση απεικόνισης των μαλακών μορίων και του ουροποιητικού συστήματος. Αρκετά συχνά απεικονίζονται οι θηλές των μαστών, η περιοχή του ρινοφάρυγγα και ο θυρεοειδής αδένας, ειδικά όταν δεν είναι ικανοποιητική η επισήμανση του ραδιοφαρμάκου. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να απεικονίζεται επίσης το γαστρεντερικό σύστημα, αλλά και το δικτυοενδοθηλιακό (όταν σχηματίζονται κολλοειδή σωματίδια). Αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου παρατηρείται επίσης σε πρόσφατες χειρουργικές ουλές ή τραύματα, σε όγκους ή φλεγμονές μαλακών μορίων (π.χ. μαστών), σε εστίες από εγκεφαλικά αγγειακά επεισόδια, σε οδοντικές – περιοδοντικές αλλοιώσεις, ενώ στα παιδιά απεικονίζονται έντονα οι πυρήνες οστέωσης και οι ηβοϊσχιακές συγχονδρώσεις.

Αντενδείξεις για την πραγματοποίηση του σπινθηρογραφήματος οστών είναι η προηγούμενη σοβαρή αλλεργική αντίδραση στο συγκεκριμένο ραδιοφάρμακο (εξαιρετικά σπάνιο φαινόμενο) και η εγκυμοσύνη (αν και σε απολύτως αναγκαίες περιπτώσεις μπορεί να πραγματοποιηθεί η εξέταση με ειδικές συνθήκες για την ελαχιστοποίηση της ακτινοβόλησης του εμβρύου). Μετά την εξέταση είναι σκόπιμο να αποφεύγεται η στενή και μακράς διάρκειας επαφή με παιδιά και εγκύους τουλάχιστον για 24 ώρες, ενώ εάν η εξεταζόμενη θηλάζει διακόπτεται ο θηλασμός για 8 ώρες. Επιπλέον οι εξεταζόμενοι ενθαρρύνονται να καταναλώνουν μεγάλη ποσότητα υγρών για την ταχύτερη αποβολή του ραδιοφαρμάκου από τον οργανισμό.

### **Κλινική Συμβολή του Σπινθηρογραφήματος Οστών**

Η δυνατότητα του σπινθηρογραφήματος οστών να ανιχνεύει με μεγάλη ευαισθησία τις οστικές αλλοιώσεις το καθιστά μία από τις εξετάσεις πρώτης εκλογής για την εκτίμηση της οστικής παθολογίας. Αν και η ειδικότητα της μελέτης είναι σχετικά περιορισμένη, έχει σημαντική συμβολή στην εστίαση της οστικής βλάβης έτσι ώστε ο εντοπισμένος πλέον ακτινολογικός έλεγχος να οδηγήσει στην ακριβή διάγνωση. Επιπλέον σε αρκετές περιπτώσεις η σπινθηρογραφική ανάδειξη της οστικής βλάβης προηγείται χρονικά των ακτινολογικών ευρημάτων, ενώ σημαντική αξία έχει και η παροχή πληροφοριών για την αιμάτωση της οστικής αλλοίωσης (μελέτη «τριών φάσεων»). Η δυνατότητα εκτίμησης της αιμάτωσης και του μεταβολισμού μιας οστικής βλάβης που έχει ήδη απεικονισθεί ακτινολογικά μπορεί να βοηθήσει στην πληρέστερη αξιολόγηση του ευρήματος. Τέλος το σπινθηρογράφημα οστών αποτελεί μια ιδιαίτερα οικονομική και ασφαλή εξέταση διαθέτοντας το σημαντικότερο πλεονέκτημα της εύκολης και ταχείας απεικόνισης ολόκληρου του σκελετού.



## **I. Νεοπλάσματα**

### **α) Μεταστατικά**

Η ανίχνευση των οστικών μεταστάσεων στους καρκινοπαθείς ασθενείς αποτελεί μέχρι σήμερα την κυριότερη αιτία για την εκτέλεση σπινθηρογραφήματος οστών. Ο καρκίνος του μαστού, του προστάτη, του πνεύμονα και του νεφρού ευθύνεται περίπου για το 80% των δευτεροπαθών εντοπίσεων στον σκελετό. Το 40-50% του συνόλου των οστικών μεταστάσεων εντοπίζεται στην σπονδυλική στήλη. Άλλες συχνές θέσεις εντόπισης είναι οι πλευρές – στέρνο, η λεκάνη, το κρανίο και τα μακρά οστά (συνήθως το εγγύς τμήμα τους). Να σημειώσουμε επίσης ότι περίπου στο 90% των περιπτώσεων οι οστικές μεταστάσεις είναι πολλαπλές. Οι κλασσικές ενδείξεις για την υποβολή των ασθενών με γνωστή ή ιδιαίτερα πιθανή κακοήθεια σε σπινθηρογράφημα του σκελετού είναι η σταδιοποίηση του καρκίνου, η διερεύνηση έντονου οστικού άλγους, η εκτίμηση της έκτασης της μεταστατικής νόσου στον σκελετό και η δυνατότητα προφύλαξης του ασθενή από παθολογικά κατάγματα, καθώς και η αξιολόγηση της ανταπόκρισης στην αγωγή.

Η συμβολή του σπινθηρογραφήματος στην σταδιοποίηση του καρκίνου έχει αναφερθεί σε πλήθος μελετών και είναι σημαντική ακόμα και όταν έχει ήδη αποδειχθεί η ύπαρξη μεταστάσεων σε άλλα όργανα, δεδομένου ότι συχνά μπορεί να αναδείξει πιο εκτεταμένη νόσο από όσο είχε αρχικά εκτιμηθεί.

Ο σκελετικός πόνος αποτελεί ένα συχνό κλινικό πρόβλημα σε ασθενείς με γνωστή νεοπλασματική νόσο, ενώ και σε περιπτώσεις χωρίς γνωστή κακοήθεια το έντονο οστικό άλγος είναι πιθανόν να αποτελεί την πρώτη κλινική εκδήλωση της νόσου. Φαίνεται επίσης ότι οι καρκινοπαθείς ασθενείς με οστικό πόνο έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα μεταστάσεων από τους ασυμπτωματικούς. Έτσι ενώ το 57% περίπου των ασθενών με καρκίνο του μαστού και οστικό πόνο έχουν εντοπίσεις στον σκελετό, μόνο το 19% των ασυμπτωματικών έχουν μεταστάσεις στα οστά. Αντίστοιχα στον καρκίνο του προστάτη το ποσοστό των ασθενών με σκελετικό άλγος που έχει μεταστάσεις φτάνει μέχρι και 82%, ενώ αντίθετα στον πληθυσμό χωρίς ενοχλήματα το ποσοστό οστικών μεταστάσεων κυμαίνεται στο 34%. Αξιοσημείωτο είναι ότι η οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης αποτελεί τη συχνότερη περιοχή εντόπισης οστικού άλγους στους καρκινοπαθείς.

Η σπινθηρογραφική μελέτη του σκελετού είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για τον έλεγχο της έκτασης των οστικών μεταστάσεων και την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης παθολογικών καταγμάτων. Αρκετές προφυλακτικές επεμβάσεις πραγματοποιούνται σε ασθενείς με εκτεταμένες μεταστάσεις στα μακρά οστά

δεδομένου ότι τα παθολογικά κατάγματα αποτελούν μία σημαντική αιτία νοσηρότητας σε ασθενείς με προχωρημένο στάδιο καρκίνου. Από τις συνήθεις περιοχές παθολογικών καταγμάτων είναι η σπονδυλική στήλη, στην οποία το κάταγμα μπορεί να προκαλέσει πίεση του νωτιαίου μυελού και της ιππουρίδας.

Σημαντική είναι επίσης η συνεισφορά του σπινθηρογραφήματος οστών στην εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπευτική αγωγή. Η μείωση του αριθμού, της έκτασης, αλλά και της έντασης των σπινθηρογραφικών ευρημάτων που αντιστοιχούν σε σκελετικές εντοπίσεις, αποτελούν κριτήρια βελτίωσης ενώ οι αντίθετες μεταβολές αντικατοπτρίζουν πρόοδο της νόσου. Η διατήρηση αμετάβλητης της σπινθηρογραφικής εικόνας σε διαδοχικές μελέτες φαίνεται πως επίσης αποτελεί δείκτη ευνοϊκής προγνώσεως αντίστοιχα με τις περιπτώσεις στις οποίες το σπινθηρογράφημα δείχνει βελτίωση. Πρέπει πάντως να επισημάνουμε ότι όχι σπάνια (ειδικά σε καρκίνο του μαστού και του προστάτη) παρατηρείται παροδική επιδείνωση της απεικόνισης, συνήθως με αύξηση της έντασης των οστικών εντοπίσεων και σπανιότερα με την ανάδειξη νέων εστιών, ως επακόλουθο επιτυχούς θεραπευτικής αγωγής. Το φαινόμενο ονομάζεται «flare phenomenon» και οφείλεται στην αυξημένη οστεοβλαστική αντίδραση αλλά και στην αυξημένη αιμάτωση κατά τη διαδικασία αποκατάστασης της οστικής μετάστασης. Το φαινόμενο «flare» μπορεί να προβληματίσει τους πρώτους μήνες μετά την έναρξη του θεραπευτικού σχήματος αλλά σπάνια επηρεάζει τη σπινθηρογραφική απεικόνιση μετά το εξάμηνο. Η πραγματοποίηση νέου σπινθηρογραφήματος σε διάστημα 3-6 μηνών είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για τη διαφορική διάγνωση από επιδείνωση της νόσου.

Οι μεταστάσεις απεικονίζονται συνήθως ως εστιακές περιοχές αυξημένης συγκεντρώσεως του ραδιοφαρμάκου, ως αποτέλεσμα εντονότερης οστεοβλαστικής δραστηριότητας, που διαταράσσουν την αρχιτεκτονική του οστού χωρίς να αντιστοιχούν σε κάποιον συγκεκριμένο ανατομικό σχηματισμό. Όταν οι εστίες είναι πολλές, διάσπαρτες και δεν προκύπτει από το ιστορικό άλλη αιτία που να δικαιολογεί τα ευρήματα (π.χ. ιστορικό κακώσεων), η διάγνωση τίθεται με ευχέρεια. Αντίθετα όταν ανιχνεύεται μονήρης εστία η ειδικότητα του σπινθηρογραφήματος περιορίζεται σημαντικά. Υπάρχουν επίσης περιπτώσεις όπου η μεταστατική εντόπιση απεικονίζεται ως περιοχή μειωμένης προσλήψεως του ραδιοφαρμάκου (συνήθως στον καρκίνο του θυρεοειδούς, του νεφρού και στο πολλαπλούν μυέλωμα), λόγω του αποκλειστικά οστεολυτικού χαρακτήρα της μετάστασης, ενώ συχνά πέριξ της «φωτοπενικής» περιοχής απεικονίζεται ένας δακτύλιος αυξημένης συγκεντρώσεως του ραδιοφαρμάκου που αντιστοιχεί σε αντιδραστική οστεοβλαστική δραστηριότητα.

Μία χαρακτηριστική σπινθηρογραφική εικόνα εκτεταμένης μεταστατικής νόσου είναι το «super scan» ή «beautiful scan» που συνήθως παρατηρείται σε καρκίνο του προστάτη, του μαστού, του πνεύμονα, της ουροδόχου κύστης και σε λέμφωμα. Σε αυτές τις περιπτώσεις υπάρχει διάχυτα αυξημένη και ανομοιογενής συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στον αξονικό σκελετό (συνήθως δεν διηθούνται τα μακρά οστά και ο θόλος του κρανίου) με ασθενέστατη απεικόνιση των μαλακών ιστών (background), των νεφρών και της ουροδόχου κύστης.

Το σπινθηρογράφημα οστών είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο και πρώιμο στην ανάδειξη των μεταστάσεων, δεδομένου ότι μία μεταβολή στην τοπική οστική εναλλαγή (turnover) κατά 5-15% είναι αρκετή για να απεικονισθεί η βλάβη, ενώ αντίθετα για την ακτινολογική ανίχνευση μίας εστίας απαιτείται μεταβολή της οστικής μάζας τουλάχιστον κατά 30 έως και 50% (ανάλογα εάν η μετάσταση έχει οστεοβλαστικό ή οστεολυτικό χαρακτήρα), ενώ και η έκταση της βλάβης πρέπει να υπερβαίνει το 1-1.5 cm. Γενικά στο 30-50% των ασθενών με σπινθηρογραφικά ευρήματα μεταστάσεων στον σκελετό ο κοινός ακτινολογικός έλεγχος είναι αρνητικός, ενώ έχει αποδειχθεί ότι η σπινθηρογραφική απεικόνιση προηγείται χρονικά κατά 4-6 μήνες της ακτινολογικής στην ανάδειξη των οστικών εντοπίσεων. Υπάρχουν όμως και περιπτώσεις (περίπου 3-5%) στις οποίες ο οστικός μεταβολισμός στην περιοχή των δευτερογενών εντοπίσεων είναι ιδιαίτερα χαμηλός με συνέπεια το σπινθηρογράφημα να είναι αρνητικό ενώ ο ακτινολογικός έλεγχος θετικός για μεταστάσεις. Συνήθως οι περιπτώσεις αυτές αφορούν δευτεροπαθείς εντοπίσεις από καρκίνο του θυρεοειδούς και από πολλαπλό μυέλωμα και γενικότερα μεταστάσεις με αποκλειστικά οστεολυτικό χαρακτήρα.

Αρκετά συχνά είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωσθούν οι οστικές μεταστάσεις από άλλες καλοήθεις παθήσεις όπως η σπονδυλαρθροπάθεια (έχει αναφερθεί ότι μέχρι και 11% των σπινθηρογραφικών ευρημάτων που αποδόθηκαν σε εκφυλιστική αρθροπάθεια υπέκρυπταν δευτεροπαθή εντόπιση), οι καλοήθεις όγκοι, οι φλεγμονές και τα κατάγματα (συχνά οστεοπορωτικής αιτιολογίας) τα οποία μπορεί να εμφανίζουν για χρόνια αυξημένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου. Ειδικά τα πολλαπλά κατάγματα των πλευρών εμφανίζουν αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου κατά σειρά, ενώ η εντόπιση των μεταστάσεων είναι ακανόνιστη. Τόσο για την ανίχνευση της αλλοίωσης όσο και για τη διάκριση ανάμεσα σε μεταστάσεις και σε καλοήθεις παθήσεις (ειδικά στην περίπτωση μονήρους εστίας) συχνά είναι χρήσιμη η εκτέλεση και τομογραφικής (SPECT) τεχνικής, ειδικά σε εντοπίσεις στους σπονδύλους. Συνήθως πάντως η διάγνωση τίθεται με την εκτέλεση τοπικού ακτινολογικού ελέγχου στην περιοχή του ευρήματος (α/α, CT, MRI).

Υπάρχουν και άλλα ραδιοφάρμακα που χρησιμεύουν στην ανάδειξη δευτεροπαθών εντοπίσεων στον σκελετό. Τα σημαντικότερα από αυτά είναι: το  $^{67}\text{Ga}$  που συχνά ανιχνεύει μεταστάσεις από λεμφώματα αλλά και από άλλα νεοπλάσματα (καρκίνο του πνεύμονα, ηπάτωμα, κακώθεις μελάνωμα κ.α.), το  $^{131}\text{I}$  (ή  $^{123}\text{I}$  που προσλαμβάνεται από μεταστάσεις διαφοροποιημένου καρκίνου του θυρεοειδούς, το  $^{131}\text{I}$  ή  $^{123}\text{I}$ -MIBG που συγκεντρώνεται σε μεταστάσεις όγκων του νευροενδοκρινικού ιστού (φαιοχρωμοκύττωμα, νευροβλάστωμα, παραγαγγλίωμα, καρκινοειδές κ.α.), το πεντασθενές  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA που απεικονίζει μεταστάσεις μυελοειδούς καρκινώματος του θυρεοειδούς, καθώς και ραδιοφάρμακα που χρησιμοποιούνται κατά κανόνα στο σπινθηρογράφημα αιματώσεως του μυοκαρδίου ( $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI) που φαίνεται να προσλαμβάνονται συχνά σε μεταστάσεις καρκίνου του εντέρου, του νεφρού, του μαστού, του προστάτη και σε δευτεροπαθείς εντοπίσεις από λεμφώματα και από σάρκωμα Ewing. Τα επισημασμένα (με  $^{123}\text{I}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) μονοκλωνικά αντισώματα συγκεντρώνονται σε οστικές μεταστάσεις συνήθως από καρκίνο του προστάτη, λεμφώματα, νευροβλάστωμα και σαρκώματα, ενώ τα επισημασμένα (με  $^{111}\text{In}$  ή  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) ανάλογα της σωματοστατίνης απεικονίζουν μεταστάσεις από νευροενδοκρινείς όγκους, λεμφώματα, μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και σπανιότερα από άλλα νεοπλάσματα. Η ανάπτυξη της σπινθηρογραφικής τεχνικής που βασίζεται στην εκπομπή ποζιτρονίων (PET), με τη χρήση κυρίως της φθοριωμένης δεοξυγλυκόζης ( $^{18}\text{FDG}$ ) και της επισημασμένης με άνθρακα-11 ( $^{11}\text{C}$ ) μεθειονίνης φαίνεται ότι μπορεί να συμβάλει σημαντικά στην ανίχνευση οστικών μεταστάσεων από αρκετά νεοπλάσματα (πνεύμονα, μαστού, λεμφώματα κ.α.) αν και το μεγάλο κόστος σε συνδυασμό με τις υψηλές τεχνολογικές απαιτήσεις της μεθόδου, δύσκολα θα επιτρέψουν την ευρεία εφαρμογή της τουλάχιστον ως εξέταση πρώτης εκλογής.

### **β) Πρωτοπαθή**

Τα πρώτα χρόνια μετά την εισαγωγή του σπινθηρογραφήματος οστών στην κλινική πρακτική ο ρόλος της εξέτασης στη διάγνωση των πρωτοπαθών οστικών όγκων ήταν περιορισμένος. Με την ανάπτυξη όμως νέων, περισσότερο αποτελεσματικών θεραπευτικών μεθόδων, η ανάγκη για πρόωπη διάγνωση και σταδιοποίηση απαιτεί την εφαρμογή διάφορων απεικονιστικών τεχνικών συμπεριλαμβανομένου και του σπινθηρογραφήματος.

Στον σκελετό εντοπίζονται αρκετοί κακοήθεις (πολλαπλό μυέλωμα, οστεοσάρκωμα, χονδροσάρκωμα, χόρδωμα κ.α.), αλλά και καλοήθεις (οστεοειδές οστέωμα, αιμαγγείωμα, οστεοβλάστωμα, γιγαντοκυτταρικοί όγκοι, ανευρυσματικές κύστες, ηωσινόφιλο κοκκίωμα κ.α.) πρωτοπαθείς όγκοι. Το σπινθηρογράφημα οστών έχει μεγάλη ευαισθησία για τη διάγνωση της πρωτοπαθούς βλάβης και για την

ανίχνευση δευτερογενών εντοπίσεων (στην περίπτωση κακώθων νεοπλασμάτων). Η ειδικότητα της μεθόδου είναι σχετικά περιορισμένη αν και έχουν τεκμηριωθεί αρκετά σπινθηρογραφικά κριτήρια που μπορούν να συμβάλουν στη διάκριση μεταξύ καλόθων και κακώθων όγκων. Σε κάθε περίπτωση είναι απαραίτητο να εκτελείται εξέταση τριών φάσεων στην περιοχή όπου εντοπίζεται η πιθανή πρωτοπαθής βλάβη, έτσι ώστε να λαμβάνονται πληροφορίες τόσο για την αιμάτωση όσο και για τον μεταβολισμό της, ενώ επικουρικά μπορεί να χρησιμεύσει η απεικόνιση σε πολλαπλές λήψεις (πρόσθια, οπίσθια, πλάγιες, λοξές, σε μεγέθυνση) καθώς και η εφαρμογή τομογραφικής τεχνικής, για την ακριβή εκτίμηση τόσο της ανατομικής θέσης όσο και της έκτασης του νεοπλάσματος. Κατά κανόνα πάντως κρίνεται απαραίτητη η σύγκριση με τον τοπικό ακτινολογικό έλεγχο (απλές ακτινογραφίες, CT, MRI) για την πληρέστερη αξιολόγηση των σπινθηρογραφικών ευρημάτων. Ιδιαίτερη σημασία έχει εκτός από τη ραδιοϊσοτοπική απεικόνιση της πρωτοπαθούς βλάβης η ανίχνευση και άλλων εστιών στον σκελετό που θα μπορούσαν να αποδοθούν σε μεταστάσεις, αν και υπάρχουν περιπτώσεις καλόθων νεοπλασμάτων με πολλαπλές οστικές εντοπίσεις όπως το ηωσινόφιλο κοκκίωμα ή η ινώδης δυσπλασία.

Το φυσιολογικό σπινθηρογράφημα απομακρύνει την πιθανότητα κακοήθους βλάβης, ιδίως όταν τα ακτινολογικά ευρήματα είναι αμφίβολα. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στην περίπτωση του πολλαπλού μυελώματος όπου συχνά λόγω της απουσίας αντιδραστικής οστεογένεσης το σπινθηρογράφημα μπορεί να είναι φυσιολογικό ή να απεικονίζει περιοχή μειωμένης συγκεντρώσεως του ραδιοφαρμάκου («φωτοπενική»). Με την εφαρμογή σπινθηρογραφήματος τριών φάσεων μπορεί εύκολα να γίνει διάκριση μεταξύ ενός όγκου των μαλακών μορίων (που απεικονίζεται στις δύο πρώτες φάσεις αλλά στη φάση του οστικού μεταβολισμού είτε δεν απεικονίζεται είτε εμφανίζει σημαντικά μειωμένη ένταση συγκριτικά με τις δύο πρώτες φάσεις), από ένα οστικό νεόπλασμα. Σε περιπτώσεις μονήρους σπινθηρογραφικού ευρήματος οι κακοήθεις βλάβες έχουν γενικά μεγαλύτερη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου από τις καλοήθεις και στις τρεις φάσεις της μελέτης, λόγω της εντονότερης αιμάτωσης και οστικού μεταβολισμού που παρουσιάζουν. Παρά ταύτα υπάρχουν και καλοήθεις όγκοι που εμφανίζουν έντονη σπινθηρογραφική απεικόνιση και στις τρεις φάσεις όπως το οστεοειδές οστέωμα, το οστεοβλάστωμα και η οστεοϊνώδης δυσπλασία. Σε αρκετές περιπτώσεις παρατηρείται αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου ως αποτέλεσμα παθολογικού κατάγματος στην περιοχή του καλοήθους όγκου (π.χ. οι απλές κύστες απεικονίζονται ασθενέστατα, αλλά συχνά επιπλέκονται με κάταγμα οπότε εμφανίζουν σημαντική πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου η οποία μπορεί να είναι εμφανής όχι μόνο στη φάση

του οστικού μεταβολισμού αλλά και στις δύο πρώτες φάσεις της εξέτασης όταν το κάταγμα είναι πρόσφατο). Στα καλοήθη νεοπλάσματα η βλάβη είναι σαφώς οριοθετημένη σε αντίθεση με τα κακοήθη όπου κατά κανόνα διαταράσσεται η αρχιτεκτονική του οστού.

Σε πολλές μελέτες έχει γίνει προσπάθεια να τεκμηριωθούν συγκεκριμένα σπινθηρογραφικά χαρακτηριστικά τουλάχιστον για τα συχνότερα κακοήθη και καλοήθη νεοπλάσματα. Στο οστεοσάρκωμα παρατηρείται σημαντικά αυξημένη αιμάτωση (στην αγγειακή φάση και στη φάση της αιματικής δεξαμενής) και έντονα αυξημένη αλλά ανομοιογενής συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στη φάση του οστικού μεταβολισμού, με μικρές περιοχές μειωμένης έντασης εντός του απεικονιζόμενου όγκου. Ανάλογη εικόνα έχουμε στο σάρκωμα Ewing, αλλά με πιο ομοιογενή συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου. Στο χονδροσάρκωμα η ένταση του σπινθηρογραφικού ευρήματος είναι συνήθως μέτρια, με διάσπαρτες μικρές περιοχές μεγαλύτερης συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου. Το πολλαπλούν μυέλωμα όπως έχουμε ήδη αναφέρει μπορεί να εμφανίζει περιοχές είτε αυξημένης συγκεντρώσεως του ραδιοφαρμάκου (όταν υπάρχει ενεργός οστεοβλαστική δραστηριότητα) είτε «φωτοπενικές» περιοχές είτε το σπινθηρογράφημα να είναι αρνητικό.

Το οστεοειδές οστέωμα χαρακτηρίζεται από αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου και στις τρεις φάσεις της μελέτης, ενώ στην όψιμη φάση συχνά παρατηρείται μία εστία μεγαλύτερης έντασης που περιβάλλεται από έναν λιγότερο έντονο δακτύλιο. Με μικρή έως μέτρια ένταση στο σπινθηρογράφημα απεικονίζονται συνήθως το χονδροβλάστωμα, η ανευρυσματική κύστη και το αιμαγγείωμα. Ανεξάρτητα πάντως από τα γενικά χαρακτηριστικά της σπινθηρογραφικής απεικόνισης κάθε όγκου υπάρχει σημαντική ποικιλομορφία έτσι ώστε να κρίνεται ιδιαίτερα επισφαλής η προσπάθεια ταυτοποίησης ενός πρωτοπαθούς νεοπλάσματος από το σπινθηρογράφημα.

Αντικρουόμενες απόψεις έχουν διατυπωθεί για τη δυνατότητα της σπινθηρογραφικής απεικόνισης να καθορίζει με ακρίβεια τα όρια του όγκου. Φαίνεται πάντως ότι συχνά (ακόμη και με την εφαρμογή τεχνικής SPECT) υπερεκτιμά το μέγεθος της βλάβης γεγονός που έχει αποδοθεί σε υπεραιμία του μυελού των οστών πέριξ του όγκου, σε αντιδραστική οστεοποίηση και σε οστεοπόρωση. Αντίθετα, όπως ήδη αναφέραμε, το σπινθηρογράφημα είναι ιδιαίτερα χρήσιμο για την ανίχνευση μεταστάσεων ή πολλαπλών εντοπίσεων στον σκελετό των πρωτοπαθών νεοπλασμάτων.

Σημαντική είναι η συμβολή του σπινθηρογραφήματος στην αξιολόγηση της θεραπευτικής αγωγής που εφαρμόζεται στην αντιμετώπιση των κακοήθων

νεοπλασμάτων. Η ελάττωση της έντασης της απεικόνισης αλλά και του μεγέθους του όγκου είναι κριτήρια επιτυχούς αγωγής, ενώ αντίθετα η αναζωπύρωση ενός ευρήματος που απεικονιζόταν εξασθενημένο, σε προηγούμενη μελέτη, είναι σαφείς ενδείξεις παρουσίας ενεργού νόσου. Σε αρκετές πάντως περιπτώσεις μία παροδική επιδείνωση της σπινθηρογραφικής εικόνας μπορεί να σχετίζεται με το φαινόμενο «flare» όπως ήδη αναφέραμε.

Εκτός από το κλασσικό σπινθηρογράφημα με επισημασμένα (με  $^{99m}\text{Tc}$ ) διφωσφονικά σύμπλοκα, διάφορα άλλα μη ειδικά ραδιοφάρμακα χρησιμοποιούνται για τη σπινθηρογραφική απεικόνιση των πρωτοπαθών οστικών όγκων. Το  $^{67}\text{Ga}$  έχει αυξημένη συγκέντρωση στους κακοήθεις όγκους (εκτός του χονδροσάρκωματος) ενώ αντίθετα η πρόσληψή του στους καλοήθεις όγκους είναι μηδαμινή. Το σπινθηρογράφημα με  $^{67}\text{Ga}$  μπορεί να χρησιμεύσει στην καλύτερη οριοθέτηση της κακοήθους βλάβης, στην ανίχνευση μεταστάσεων και στην εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπευτική αγωγή. Η μείωση της πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου στον όγκο είναι κριτήριο καλής ανταπόκρισης και το αντίθετο. Ανάλογη εφαρμογή έχει και το  $^{201}\text{Tl}$  και πλέον πρόσφατα το  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  και το  $^{99m}\text{Tc-tetrofosmin}$ . Τα μονοκλωνικά αντισώματα έχουν επίσης δοκιμαστεί ιδίως για την απεικόνιση του οστεοσάρκωματος, όμως δεν έχουν τύχει ευρείας εφαρμογής. Τέλος η PET τεχνική με τη χορήγηση κυρίως  $^{18}\text{F}$ FDG ανοίγει νέους ορίζοντες στη διάκριση μεταξύ κακοήθων και καλοήθων οστικών όγκων (η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου είναι σημαντικά μεγαλύτερη στα κακοήθη νεοπλασμάτα), στη σταδιοποίηση του όγκου λόγω της μεγάλης της ευαισθησίας για την ανίχνευση μεταστάσεων (σε όλο το σώμα) αλλά και στην αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος.

## II. Κακώσεις

Ο ακτινολογικός έλεγχος (απλές ακτινογραφίες, CT, MRI) χρησιμοποιείται ως επί το πλείστον για την εκτίμηση των κακώσεων του σκελετού. Το σπινθηρογράφημα οστών συμβάλλει κυρίως στην ανίχνευση μικρής έκτασης καταγμάτων όπου συχνά ο απλός ακτινολογικός έλεγχος είναι αρνητικός.

Λίγες ώρες μετά τον τραυματισμό το σπινθηρογράφημα μπορεί να απεικονίσει την αυξημένη αιμάτωση και την περιουσιτική αντίδραση στην περιοχή ενός κατάγματος, ως αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου και στις τρεις φάσεις της δυναμικής μελέτης (αγγειακή φάση, φάση αιματικής δεξαμενής, όψιμη φάση). Γενικά το 80% των καταγμάτων ανιχνεύεται στο σπινθηρογράφημα εντός 24 ωρών, το 95% εντός 72 ωρών και το 98% εντός της πρώτης εβδομάδας μετά τον τραυματισμό. Συνήθως αργούν να δώσουν σπινθηρογραφικά ευρήματα τα μικρά/ατελή κατάγματα σε ηλικιωμένα άτομα. Σε παλαιότερα κατάγματα (πέραν των

1-2 μηνών) τα ευρήματα είναι εμφανή μόνο στη φάση του οστικού μεταβολισμού και συνήθως παραμένουν επί έτη (περίπου το 10% αυτών απεικονίζεται και μετά τα 3 έτη).

Το σπινθηρογράφημα οστών είναι ιδιαίτερα χρήσιμο, λόγω της μεγάλης του ευαισθησίας, στην ανίχνευση παθολογικών καταγμάτων (επί εδάφους οστεοπορώσεως, οστεομαλάκυνσης, κακώθων ή καλόθων νεοπλασμάτων, μετά από ακτινοθεραπεία κλπ.). Συνήθη είναι τα συμπιεστικά κατάγματα εξ οστεοπορώσεως, στη σπονδυλική στήλη, τα οποία τυπικά απεικονίζονται ως επιμήκης αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου που καταλαμβάνει όλο το μήκος του σπονδυλικού σώματος. Συχνά είναι απαραίτητη η εκτέλεση τεχνικής SPECT για την ανάδειξη μικρών καταγμάτων, ενώ με τη μέθοδο αυτή επιτυγχάνεται και ο ακριβέστερος ανατομικός εντοπισμός της οστικής αλλοίωσης. Σε αρκετές περιπτώσεις ο απλός ακτινολογικός έλεγχος είναι αρνητικός όπως σε παθολογικά κατάγματα της σπονδυλικής στήλης και ιδιαίτερα του ιερού οστού. Αν και συχνά απαιτείται περαιτέρω διευκρίνιση των σπινθηρογραφικών ευρημάτων με τοπική εφαρμογή ακτινολογικών τεχνικών, το φυσιολογικό σπινθηρογράφημα αποκλείει πρακτικά την ύπαρξη κατάγματος, γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό ειδικά όταν πιθανολογείται η ύπαρξη μικρού ή ατελούς κατάγματος.

Τα κατάγματα «εκ καταπονήσεως» αποτελούν σημαντικό πρόβλημα, ιδιαίτερα στους αθλητές. Προκαλούνται από επαναλαμβανόμενη έντονη άσκηση των φυσιολογικών οστών και εντοπίζονται συνήθως στα κάτω άκρα (και ιδιαίτερα στην κνήμη). Στα πρόσφατα κατάγματα ο ακτινολογικός έλεγχος είναι συχνά αρνητικός. Στο σπινθηρογράφημα τριών φάσεων παρατηρείται αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στην περιοχή του κατάγματος και στις τρεις φάσεις (όταν είναι πρόσφατο, μέχρι 1-2 μηνών), ενώ τα παλαιότερα κατάγματα απεικονίζονται μόνο στην 3<sup>η</sup> φάση. Σημαντική είναι η διαφοροδιάγνωση «stress fractures» από «shin splints» στην κνήμη.

Ιδιαίτερα χρήσιμο είναι το σπινθηρογράφημα των οστών στη διαγνωστική προσπέλαση των πολυτραυματιών. Η σπινθηρογραφική ανάδειξη καταγμάτων σε πολλαπλά σημεία του σκελετού οδηγεί σε επικέντρωση του ακτινολογικού ελέγχου, γεγονός μεγάλης αξίας στην εκτίμηση κυρίως του κρανίου και της σπονδυλικής στήλης όπου η πιθανότητα κατάγματος καθιστά αναγκαία την άμεση διερεύνηση κάκωσης του εγκεφάλου, του νωτιαίου μυελού ή των νευρικών ριζών. Μία ειδική κατηγορία πολυτραυματιών είναι τα κακοποιημένα άτομα και κυρίως τα κακοποιημένα παιδιά. Το σπινθηρογράφημα αναδεικνύει όχι μόνο τα κατάγματα



αλλά και τις οστικές θλάσεις οι οποίες επίσης προκαλούν αύξηση (σε μικρότερο όμως βαθμό) του οστικού μεταβολισμού.

### III. Λοιμώξεις

Οι λοιμώξεις των οστών (οστεομυελίτιδα) και η διαφοροδιάγνωσή τους από άλλες παθολογικές καταστάσεις και κυρίως από φλεγμονή των παρακείμενων μαλακών ιστών (κυτταρίτιδα) αποτελούν συχνό κλινικό πρόβλημα. Ο κυριότερος παθογόνος μικροοργανισμός είναι ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος ενώ πιο σπάνια απομονώνονται gram αρνητικά βακτηρίδια (κολοβακτηρίδιο, πρωτέας, κλεμπσιέλλα, ψευδομονάδα), βρουκέλλα, μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και μύκητες. Η μόλυνση γίνεται κατά κανόνα αιματογενώς και προσβάλλονται συνήθως άτομα με μειωμένη αντοχή στις λοιμώξεις όπως διαβητικοί, ανοσοκατεσταλμένοι, βρέφη και μικρά παιδιά.

Οι εστίες οστεομυελίτιδας εντοπίζονται συνήθως γύρω από το γόνατο (κάτω τμήμα μηριαίου, άνω τμήμα κνήμης), γύρω από τον αστράγαλο, στην πτέρνα και στο βραχιόνιο. Στα μακρά οστά προσβάλλεται κυρίως η περιοχή διάφυσης – επίφυσης, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα στα παιδιά λόγω της παρουσίας αυξημένης αιμάτωσης και αυξημένου οστικού μεταβολισμού στους συζευκτικούς χόνδρους (πυρήνες οστέωσης). Αξιολογείται έτσι η ετερόπλευρη διαφορά στην απεικόνιση.

Το σπινθηρογράφημα αναδεικνύει πρώιμα (εντός 24-72 ωρών) και με μεγάλη ευαισθησία την οστεομυελίτιδα, στερείται όμως ειδικότητας και πρέπει να συναξιολογούνται τα ευρήματα με το ιστορικό, την κλινική εικόνα και τον λοιπό εργαστηριακό/απεικονιστικό έλεγχο για τη διαφορική διάγνωση από άλλες παθήσεις όπως τα κακοήγη νεοπλάσματα, τα πρόσφατα κατάγματα, τη νόσο Paget, τις άσηπτες αρθρίτιδες κλπ. Ιδιαίτερα χρήσιμη είναι η σύγκριση με τα ευρήματα της MRI (λιγότερο με της CT) που αναδεικνύει επίσης πρώιμα και με μεγάλη ακρίβεια την οστεομυελίτιδα, ενώ ο απλός ακτινολογικός έλεγχος συνήθως καθυστερεί (έως και 10-14 ημέρες) να ανιχνεύσει τη βλάβη. Οι καλλιέργειες αίματος είναι θετικές μόνο στο 50% περίπου των περιπτώσεων ενώ τα αποτελέσματα επίσης καθυστερούν αρκετά. Η ευαισθησία και η ειδικότητα του σπινθηρογραφήματος οστών (τριών φάσεων) κυμαίνεται μεταξύ 75-91%. Η ευαισθησία της μελέτης είναι μικρότερη σε νεογνά και βρέφη καθώς και σε ηλικιωμένα άτομα, ενώ η έναρξη αγωγής με αντιβιοτικά επίσης μειώνει την ευαισθησία της εξέτασης.

Σε κάθε περίπτωση που πιθανολογείται λοίμωξη εκτελείται σπινθηρογράφημα τριών φάσεων, ενώ σπάνια πραγματοποιείται και 4<sup>η</sup> φάση (περίπου 24 ώρες μετά τη

χορήγηση) για τη διαφορική διάγνωση από τη φλεγμονή των μαλακών μορίων. Σπάνια απαιτείται και τεχνική SPECT για την καλύτερη ανίχνευση και εντοπισμό της οστικής αλλοίωσης, ενώ στα νεογνά και στα μικρά παιδιά είναι χρήσιμη η λήψη εικόνων σε μεγέθυνση (zoom) ή/και με κατευθυντή «pinhole». Η τυπική σπινθηρογραφική εικόνα της οξείας οστεομυελίτιδας δείχνει αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου και στις τρεις φάσεις της μελέτης, αν και συνήθως η αυξημένη συγκέντρωση στις δύο πρώτες φάσεις καταλαμβάνει μεγαλύτερη έκταση από την οστική αλλοίωση. Αντίθετα στους όγκους, στις κακώσεις και στη νόσο Paget η αυξημένη αιμάτωση περιορίζεται στην περιοχή της οστικής βλάβης. Όταν η λοίμωξη εντοπίζεται στα μαλακά μόρια χωρίς οστική προσβολή, το σπινθηρογράφημα απεικονίζει αυξημένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου στις δύο πρώτες φάσεις ανάλογα με την οστεομυελίτιδα (λόγω της αυξημένης αιμάτωσης) αλλά στην 3<sup>η</sup> φάση η συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου είναι φυσιολογική ή διάχυτα ελαφρώς αυξημένη σε αντίθεση με την οστεομυελίτιδα που παρουσιάζει και στην 3<sup>η</sup> φάση αντίστοιχα αυξημένη ένταση σπινθηρογραφικής απεικόνισης. Ο λόγος της πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου μεταξύ μαλακών ιστών και οστού ελαττώνεται με την πάροδο του χρόνου στις λοιμώξεις των μαλακών μορίων, ενώ αυξάνεται προοδευτικά στις περιπτώσεις οστεομυελίτιδας. Σε λίγες περιπτώσεις απαιτείται και καθυστερημένη απεικόνιση (συνήθως μετά από 24 ώρες) για να αποκλεισθεί η πιθανότητα οστικής επέκτασης της λοίμωξης. Σπάνια μπορεί να έχουμε περιοχή μειωμένης πρόσληψης («φωτοπενική»), ως αποτέλεσμα της αυξημένης λόγω του οιδήματος πίεσης που επιφέρει μείωση της αιματικής ροής, ενώ ενοχοποιούνται και η αποκόλληση του περιostίου λόγω υποπεριοστικής άθροισης πύου, καθώς και η δημιουργία θρόμβων στα μικρά αγγεία λόγω ενδαγγειακής συγκόλλησης. Το σπινθηρογράφημα και σε αυτές τις περιπτώσεις δείχνει «θερμή» περιοχή μετά από άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα, ενώ στις ενδιάμεσες φάσεις μπορεί να είναι φυσιολογικό. Υπάρχουν επίσης περιπτώσεις όπου γύρω από τη «φωτοπενική» περιοχή απεικονίζεται «θερμός» δακτύλιος.

Σχετικά σπάνια η οξεία οστεομυελίτιδα μπορεί να μεταπέσει σε χρόνια. Συνήθως συνυπάρχουν συστηματικά νοσήματα, ανοσοκαταστολή, τραύμα, προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση με εμφύτευση υλικών, καθώς και χρόνια σήψη των παρακείμενων μαλακών ιστών. Στο σπινθηρογράφημα τριών φάσεων η αιμάτωση είναι κατά κανόνα μετρίως αυξημένη, ιδίως όταν χορηγούνται αντιβιοτικά, ενώ στην 3<sup>η</sup> φάση της μελέτης παρατηρείται σημαντικά αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου ως αποτέλεσμα του έντονου οστικού μεταβολισμού.

Η δισκίτιδα εμφανίζεται συνήθως στην παιδική ηλικία και συχνά συνυπάρχει με σπονδυλίτιδα, δεδομένου ότι στα παιδιά η αιμάτωση των μεσοσπονδύλιων δίσκων επιτελείται διαμέσου της επιφάνειας των γειτονικών σπονδυλικών σωμάτων (αιματογενής επιμόλυνση). Τα τυπικά σπινθηρογραφικά ευρήματα της λοίμωξης εντοπίζονται στον μεσοσπονδύλιο δίσκο που πάσχει ενώ συχνά επεκτείνονται και στους γειτονικούς σπονδύλους.

Στη διάγνωση της λοίμωξης στα οστά χρήσιμη είναι η ραδιοϊσοτοπική απεικόνιση και με άλλα ραδιοφάρμακα εκτός από το σύννηθες σπινθηρογράφημα με επισημασμένα διφωσφονικά σύμπλοκα (κυρίως με το  $^{99m}\text{Tc-MDP}$ ). Σκόπιμο είναι να εκτελείται αρχικά η συνήθης σπινθηρογραφική απεικόνιση τριών φάσεων, συνοδευόμενη και από εντοπισμένο ακτινολογικό έλεγχο (απλές ακτινογραφίες, CT, MRI) και εφόσον δεν επιλύεται το διαγνωστικό πρόβλημα να εφαρμόζονται οι πλέον πολύπλοκες σπινθηρογραφικές τεχνικές. Ένα από τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα ραδιοφάρμακα είναι το  $^{67}\text{Ga}$ . Ο συνδυασμός του σπινθηρογραφήματος οστών τριών φάσεων και του σπινθηρογραφήματος με  $^{67}\text{Ga}$  συμβάλλει σημαντικά στη διάκριση μεταξύ οστεομυελίτιδας και κυτταρίτιδας, μεταξύ ενεργού και ανενεργού οστεομυελίτιδας, καθώς και στον ακριβή εντοπισμό της εστίας της λοίμωξης. Ο συνδυασμός των δύο ραδιοϊσοτοπικών απεικονίσεων είναι ιδιαίτερα χρήσιμος όταν υπάρχει και άλλη αιτία (όπως κάταγμα ή ορθοπεδική επέμβαση) που να δικαιολογεί την αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στο σπινθηρογράφημα οστών. Η αυξημένη πρόσληψη του  $^{67}\text{Ga}$  σε μία οστική περιοχή που δεν εμφανίζει αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στο κλασσικό σπινθηρογράφημα οστών είναι χαρακτηριστική οστεομυελίτιδας. Η ύπαρξη οστεομυελίτιδας έχει αυξημένη πιθανότητα και στις περιπτώσεις όπου η ένταση της σπινθηρογραφικής απεικόνισης στο σύννηθες σπινθηρογράφημα οστών υπολείπεται αυτής στο σπινθηρογράφημα με  $^{67}\text{Ga}$ . Επιπλέον σε χρόνια οστεομυελίτιδα η αυξημένη συγκέντρωση  $^{67}\text{Ga}$  είναι εύρημα ενεργού λοίμωξης. Δυστυχώς πάντως ο συνδυασμός των δύο παραπάνω σπινθηρογραφικών τεχνικών έχει αρκετά ψευδώς αρνητικά ευρήματα. Το σπινθηρογράφημα με  $^{67}\text{Ga}$  χρησιμεύει και στην εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπευτική αγωγή. Η μείωση της έντασης των ευρημάτων στην απεικόνιση με  $^{67}\text{Ga}$  είναι στοιχείο υποχώρησης της λοίμωξης. Η μεταβολή της εικόνας στο σπινθηρογράφημα οστών μετά από επιτυχή θεραπευτική αγωγή απαιτεί μεγάλο χρονικό διάστημα δεδομένου ότι ο αυξημένος οστικός μεταβολισμός στη φάση της αποκατάστασης διαρκεί επί μακρόν. Σημαντικό μειονέκτημα του σπινθηρογραφήματος με  $^{67}\text{Ga}$  είναι η έλλειψη ειδικότητας, η αρκετά υψηλή ακτινική επιβάρυνση του εξεταζομένου και το κόστος – πολυπλοκότητα της εξέτασης.

Τα επισημασμένα (με  $^{111}\text{In}$ -oxine ή  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO) λευκά αιμοσφαίρια χρησιμοποιούνται σε αρκετά κέντρα, σε συνδυασμό με το σπινθηρογράφημα οστών, για τη διάγνωση της οστεομυελίτιδας, κυρίως σε περιπτώσεις πρόσφατου κατάγματος ή ορθοπεδικής επέμβασης (π.χ. αρθροπλαστική), δεδομένου ότι δεν συγκεντρώνονται φυσιολογικά (σε αντίθεση με τα διφωσφονικά και το  $^{67}\text{Ga}$ ) στην περιοχή της κάκωσης. Η χρήση τους πάντως περιορίζεται σημαντικά από την επίπονη διαδικασία επισήμανσης και το υψηλό κόστος, ενώ επιπλέον η ευαισθησία της εξέτασης είναι περιορισμένη σε οστεομυελίτιδα της σπονδυλικής στήλης. Τα επισημασμένα (με  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ή  $^{123}\text{I}$ ) μονοκλωνικά αντισώματα έναντι αντιγόνων των λευκών αιμοσφαιρίων έχουν γενικά ανάλογα αποτελέσματα με τα *in vitro* επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια με κύριο όμως πλεονέκτημα τη σημαντική επιτάχυνση και απλούστευση της διαδικασίας επισήμανσης. Τελευταία δοκιμάζονται τα επισημασμένα με  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  Fab τμήματα μονοκλωνικών αντισωμάτων τα οποία προσκολλώνται στην επιφάνεια των λευκών αιμοσφαιρίων (Leukoscan) με κύρια πλεονεκτήματα την έλλειψη αντίδρασης HAMA (Human Antimouse Antibody – response) και τη δυνατότητα απεικόνισης μέσα σε μία ώρα από τη χορήγηση.

Σχετικά νέα ραδιοφάρμακα με καλά αποτελέσματα σε λοιμώξεις των οστών είναι η επισημασμένη (με  $^{111}\text{In}$  ή  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) μη ειδική (πολυκλωνική) ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη IgG, καθώς και τα επισημασμένα με  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  σωματίδια αλβουμίνης ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -nanocolloid). Αν και συγκεντρώνονται τόσο σε λοιμώδεις φλεγμονές όσο και σε στείρες (π.χ. άσηπτες αρθρίτιδες) τα μέχρι σήμερα αποτελέσματα κρίνονται αρκετά ικανοποιητικά. Ιδιαίτερα ελπιδοφόρα φαίνεται και η σπινθηρογράφιση με επισημασμένα (συνήθως με  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) αντιβιοτικά (ciprofloxacin, norfloxacin) έναντι διαφόρων μικροβίων, με επισημασμένες (με  $^{111}\text{In}$  ή  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) ιντερλευκίνες (1, 2, 8) και με επισημασμένα (με  $^{111}\text{In}$  ή  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) πεπτίδια που έχουν την ιδιότητα προσκόλλησης στα λευκά αιμοσφαίρια.

Η εφαρμογή της τεχνικής PET με τη χορήγηση  $^{18}\text{F}$ FDG έχει δώσει αρκετά καλά αποτελέσματα στην ανίχνευση οστεομυελίτιδας, σπονδυλίτιδας και σπονδυλοδισκίτιδας, ενώ ο συνδυασμός της απεικόνισης με ποσοτικές αναλύσεις συμβάλλει σημαντικά στην παρακολούθηση των ασθενών και στην αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος.

#### **IV. Αρθρίτιδες**

Οι αρθρίτιδες μπορεί να οφείλονται σε μικρόβια (σηπτική αρθρίτιδα) ή να είναι στείρες. Οι κυριότερες φλεγμονώδεις – μη μικροβιακές αρθρίτιδες είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, η ψωριασική αρθρίτιδα, το

σύνδρομο Reiter και η εντεροπαθητική αρθρίτιδα. Η συχνότερη αρθροπάθεια είναι η εκφυλιστική αρθροπάθεια / αρθρίτιδα που οφείλεται κυρίως στην προοδευτική και χρόνια φθορά των αρθρικών χόνδρων, αν και σε πολλές περιπτώσεις συνοδεύεται από την ανάπτυξη φλεγμονωδών στοιχείων και η οποία αποτελεί τη συχνότερη αιτία άλγους μετά τη μέση ηλικία, (ειδικά στις αρθρώσεις των άκρων χειρών και άκρων ποδών, στα γόνατα, στα ισχία, στους ώμους, στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις και στη σπονδυλική στήλη).

Το σπινθηρογράφημα οστών τριών φάσεων αναδεικνύει τη φλεγμονή του αρθρικού υμένα και τις οστικές αλλοιώσεις, ενώ είναι ιδιαίτερα σημαντική η δυνατότητα απεικόνισης όλων των αρθρώσεων του σώματος με μία μόνο εξέταση. Ειδικά στη σπονδυλική στήλη συμβάλλει συχνά στη διαφορική διάγνωση από άλλες αιτίες άλγους και ιδιαίτερα από επώδυνες οστικές μεταστάσεις. Όπως ήδη έχουμε αναφέρει οι δύο πρώτες φάσεις της μελέτης ανιχνεύουν την αυξημένη αιμάτωση, εύρημα τυπικό στις φλεγμονώδεις αρθρίτιδες (σηπτικές ή άσηπτες), σε αντίθεση με την εκφυλιστική αρθροπάθεια όπου οι δύο πρώτες φάσεις του σπινθηρογραφήματος είναι αρνητικές όταν εκλείπει η συνύπαρξη φλεγμονώδους αντίδρασης. Στη φάση του οστικού μεταβολισμού παρατηρείται αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στην περιοχή της πάσχουσας άρθρωσης η οποία καταλαμβάνει και τμήματα των οστών γύρω από την άρθρωση, εύρημα που σχετίζεται τόσο με την αυξημένη αιμάτωση όσο και με τον αυξημένο οστικό μεταβολισμό (remodelling) ως επακόλουθο της οστικής απορρόφησης (στοιχείο που χαρακτηρίζει κυρίως τη ρευματοειδή αρθρίτιδα). Σε αρκετές περιπτώσεις, ειδικά αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, συνυπάρχει φλεγμονή των ιερολαγονίων αρθρώσεων (ιερολαγονίτιδα). Το σπινθηρογράφημα οστών εκτός από την απεικόνιση της ιερολαγονίτιδας προσφέρει και τη δυνατότητα ποσοτικής ανάλυσης με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή. Υπολογίζεται ο λόγος της ραδιενεργού συγκέντρωσης (ανά pixel εικόνας) κάθε μίας εκ των ιερολαγονίων αρθρώσεων προς την οσφυϊκή μοίρα, λαμβάνοντας αντίστοιχες περιοχές ενδιαφέροντος (Regions of Interest-ROIs).

Στην εκφυλιστική αρθροπάθεια τα ευρήματα αναδεικνύονται στην όσημη φάση της μελέτης, εκτός αν συνυπάρχει και φλεγμονώδης αντίδραση. Τυπικά το σπινθηρογράφημα δείχνει αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στις αρθρώσεις με τη μεγαλύτερη καταπόνηση ενώ αρκετά συχνά απεικονίζονται και τα οστεόφυτα σε περιπτώσεις σπονδυλαρθροπάθειας. Με την πρόοδο της εκφύλισης η απεικόνιση σε πολλές περιπτώσεις γίνεται περισσότερο εστιακή και δημιουργεί διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα με τις οστικές μεταστάσεις, (συνήθως στη

σπονδυλική στήλη και τις ιερολαγόνιες αρθρώσεις) κυρίως σε ασθενείς όπου υπάρχει γνωστή πρωτοπαθής νόσος.

Εκτός του κλασσικού σπινθηρογραφήματος οστών (με επισημασμένα διφωσφονικά σύμπλοκα), η απεικόνιση με διάφορα άλλα ραδιοφάρμακα συμβάλλει στην πλέον ολοκληρωμένη εκτίμηση των αρθρίτιδων. Το  $^{67}\text{Ga}$  συγκεντρώνεται στην περιοχή της φλεγμονής και φαίνεται ότι ο βαθμός συγκέντρωσης σχετίζεται τόσο με την ένταση της φλεγμονώδους εξεργασίας όσο και με τα κλινικά συμπτώματα της αρθρίτιδας. Μειονεκτήματα που περιορίζουν τη χρήση του είναι τα μέτρια φυσικά του χαρακτηριστικά, η υψηλή ακτινική επιβάρυνση και η έλλειψη ειδικότητας των ευρημάτων, ιδιαίτερα στη σπονδυλική στήλη. Η ανθρώπινη πολυκλωνική IgG ανοσοσφαιρίνη (HIG) επισημασμένη με  $^{111}\text{In}$  ή  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  δίνει πολύ καλή σπινθηρογραφική απεικόνιση της φλεγμονής, χωρίς να συγκεντρώνεται σε περιπτώσεις εκφυλιστικής αρθροπάθειας, ενώ παράλληλα ο βαθμός συγκέντρωσης είναι ανάλογος με την ένταση της φλεγμονής. Η ένταση της σπινθηρογραφικής απεικόνισης ελαττώνεται όταν ανταποκρίνεται η νόσος στην αγωγή, παρέχοντας έτσι τη δυνατότητα αντικειμενικής εκτίμησης και παρακολούθησης του θεραπευτικού αποτελέσματος. Αντίθετα τα επισημασμένα (με  $^{111}\text{In}$ -oxine ή  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO) λευκά αιμοσφαίρια και τα επισημασμένα με  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  τμήματα της αλβουμίνης ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -nanocolloid) δεν έχουν μεγάλη εφαρμογή στις αρθρίτιδες.

Τα τελευταία χρόνια δοκιμάζονται κλινικά νέα ραδιοφάρμακα για τη σπινθηρογραφική απεικόνιση των αρθρίτιδων. Τα επισημασμένα (με  $^{111}\text{In}$  ή  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) ανάλογα της σωματοστατίνης εκτός από τη συγκέντρωσή τους σε όγκους, έχει αποδειχθεί ότι συγκεντρώνονται και σε αυτοάνοσες νόσους όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Η συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου σχετίζεται με τη φλεγμονώδη εξεργασία, γι' αυτό και υπάρχει καλή συσχέτιση ανάμεσα στην ένταση της απεικόνισης και στον πόνο αλλά και το οίδημα των αρθρώσεων, ενώ αντίθετα σε περιπτώσεις εκφυλιστικής αρθροπάθειας δεν παρατηρείται αυξημένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου. Επισημασμένα με  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  μονοκλωνικά αντισώματα (anti-CD<sub>3</sub>, anti-CD<sub>4</sub>, anti-E-selectin) έχουν χρησιμοποιηθεί για τη σπινθηρογράφιση φλεγμονωδών αρθρίτιδων (κυρίως ρευματοειδούς). Τα πρώτα αποτελέσματα δείχνουν πολύ καλής ποιότητας απεικόνιση που αντανακλά τη φλεγμονή του αρθρικού υμένα και σχετίζεται τόσο με τα κλινικά ευρήματα όσο και με τα συμπτώματα του ασθενή. Η ανάπτυξη αντίδρασης HAMA και το υψηλό κόστος περιορίζουν τη δυνατότητα ευρείας εφαρμογής τους. Τα επισημασμένα με  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  λιπосώματα συγκεντρώνονται στις φλεγμαίνουσες αρθρώσεις, κυρίως σε περιπτώσεις ρευματοειδούς και ψωριασικής αρθρίτιδας και σπανιότερα σε ενεργό οστεοαρθρίτιδα. Η δυσκολία

παρασκευής του ραδιοφαρμάκου και το υψηλό κόστος του έχουν περιορίσει σημαντικά την εφαρμογή του.

Η έλλειψη ικανοποιητικής ειδικότητας των σπινθηρογραφικών ευρημάτων που ισχύει για όλες τις κλινικές εφαρμογές της μεθόδου, απαιτεί συχνά τη σύγκριση με τα ευρήματα άλλων απεικονιστικών τεχνικών. Οι απλές ακτινογραφίες και η CT παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για τις ανατομικές αλλοιώσεις στην περιοχή των αρθρώσεων. Τα ευρήματα όμως, όπως και των απλών ακτινογραφιών, πολύ λίγο συμβάλλουν στην εκτίμηση και στην παρακολούθηση της φλεγμονώδους διαδικασίας ενώ και η ακτινική επιβάρυνση του ασθενή είναι υψηλή. Η MRI έχει σημαντικά πλεονεκτήματα αφενός λόγω της πολύ καλής ποιότητας απεικόνισης που παρέχει, τόσο των οστών όσο και των μαλακών μορίων και αφετέρου λόγω της έλλειψης ακτινοβολίας. Κύριο μειονέκτημα της μεθόδου θεωρείται το υψηλό κόστος που καθιστά δύσκολη τη γενικευμένη εφαρμογή της.

## **V. Μεταβολικά Νοσήματα**

Τα συνηθέστερα μεταβολικά νοσήματα των οστών είναι η οστεοπόρωση, η νόσος Paget, η οστεομαλάκυνση, ο υπερπαραθυρεοειδισμός (πρωτοπαθής - δευτεροπαθής) και η νεφρική οστεοδυστροφία.

Αντίθετα από άλλες παθολογικές καταστάσεις (π.χ. νεοπλάσματα, φλεγμονές, κατάγματα) όπου το σπινθηρογράφημα αναδεικνύει τις παθολογικές εστίες, στα μεταβολικά οστικά νοσήματα προσβάλλεται τυπικά όλος ο σκελετός και συνήθως απεικονίζεται διάχυτα αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στα οστά, ενώ η εστιακή πρόσληψή του σχετίζεται με συνυπάρχουσες αλλοιώσεις (παθολογικά κατάγματα, μεταστάσεις κλπ). Αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου παρατηρείται συνήθως στον αξονικό σκελετό, στα μακρά οστά, στον θόλο του κρανίου, στην κάτω γνάθο, περίξ των αρθρώσεων, στις πλευροχονδρικές αρθρώσεις και στο στέρνο («tie sternum»), ενώ σε αρκετές περιπτώσεις επισημαίνεται και εξωοστική συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου, ιδιαίτερα στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και στη νεφρική οστεοδυστροφία. Η διάχυτα αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου μπορεί να λάβει χαρακτηρισ «super scan» ανάλογα με ότι περιγράψαμε στην εκτεταμένη μεταστατική νόσο, με τη διαφορά ότι στις περιπτώσεις μεταβολικής νόσου προσβάλλεται κατά κανόνα ολόκληρος ο σκελετός, συμπεριλαμβανομένων των μακρών οστών και του κρανίου. Το «super scan» παρατηρείται κυρίως σε υπερπαραθυρεοειδισμό, νεφρική οστεοδυστροφία, οστεομαλακία και νόσο του Paget και σπανιότερα σε βαριά οστεοπόρωση λόγω υπερθυρεοειδισμού και στην ενεργό μεγαλακρία.

Εκτός από τη σπινθηρογραφική απεικόνιση, στα μεταβολικά νοσήματα είναι χρήσιμη η μέτρηση της ολόσωμης 24ωρης κατακράτησης των διφωσφονικών ραδιοφαρμάκων στον σκελετό (Whole Body Retention – WBR), με τη χρήση ενός κατάλληλου ολόσωμου μετρητή ακτινοβολίας, που αποτελεί τον πλέον αξιόπιστο δείκτη του συνολικού οστικού μεταβολισμού.

Η οστεοπόρωση αποτελεί τη συχνότερη μεταβολική νόσο, η οποία έχει λάβει διαστάσεις επιδημίας και στη χώρα μας (περίπου το 20% των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών πάσχει από κλινικά εμφανή οστεοπόρωση). Το σπινθηρογράφημα συχνά δεν απεικονίζει ιδιαίτερα ευρήματα. Σε βαριά οστεοπόρωση η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου στα οστά είναι διάχυτα μειωμένη, με αποτέλεσμα την κακής ποιότητας απεικόνιση του σκελετού, ενώ σε περιπτώσεις οστεοπόρωσης εξ αχρησίας παρατηρείται αντίθετα αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου.

Το σπινθηρογράφημα είναι ιδιαίτερα χρήσιμο για την ανάδειξη των καταγμάτων εξ οστεοπορώσεως, τα οποία είναι συνήθη στη σπονδυλική στήλη, αλλά και στις πλευρές, τη λεκάνη και τα ισχία. Στη σπονδυλική στήλη απεικονίζονται ως επιμήκης συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου σε όλο το μήκος του πάσχοντος σπονδύλου. Ειδικά τα παθολογικά κατάγματα του ιερού οστού συχνά στο σπινθηρογράφημα απεικονίζονται με το χαρακτηριστικό σχήμα «H» λόγω συνύπαρξης με κάταγμα των ιερολαγονίων αρθρώσεων. Ο απλός ακτινολογικός έλεγχος αρκετές φορές δεν ανιχνεύει αυτή την κατηγορία καταγμάτων.

Η νόσος Paget αποτελεί μία από τις πιο συχνές χρόνιες παθήσεις του σκελετού, προσβάλλοντας περίπου το 3-4% των ατόμων άνω των 40 ετών. Έχει υποστηριχθεί ότι η αιτιολογία της νόσου είναι ιογενής. Είναι συνήθως πολυοστική νόσος και με μεγαλύτερη συχνότητα προσβάλλει τη λεκάνη (70-80%), τη σπονδυλική στήλη (θωρακική, οσφυϊκή μοίρα και ιερό οστού), τα μηριαία, το κρανίο, τις ωμοπλάτες, τις κνήμες και τα βραχιόνια. Η παθοφυσιολογική διαταραχή συνίσταται σε αυξημένη οστική απορρόφηση (αύξηση του αριθμού και της δραστηριότητας των οστεοκλαστών-οστεολυτική φάση), η οποία ακολουθείται από αύξηση της οστεοβλαστικής δραστηριότητας σε μία προσπάθεια του οργανισμού να «επουλώσει» την οστική βλάβη. Το παραγόμενο όμως οστό είναι αρχέγονο, μαλακό και ανώμαλο αρχιτεκτονικά. Το αποτέλεσμα της ταυτόχρονα αυξημένης οστεολυτικής και οστεοβλαστικής δραστηριότητας (μικτή φάση) είναι η παραγωγή παθολογικού οστού που παθαίνει εύκολα κατάγματα και παραμορφώσεις. Με την πάροδο του χρόνου η οστεοκλαστική δραστηριότητα μειώνεται ενώ οι οστεοβλάστες συνεχίζουν την οστική παραγωγή, με συνέπεια τα οστά να γίνονται σκληρά και βαρύτερα του φυσιολογικού (σκληρυντική φάση).



Η συνήθης σπινθηρογραφική εικόνα αναδεικνύει μεγάλης έντασης αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου, εμφανή και στις τρεις φάσεις της μελέτης (όταν εκτελείται σπινθηρογράφημα τριών φάσεων), η οποία κατά κανόνα καταλαμβάνει ολόκληρο ή τουλάχιστον μεγάλο τμήμα των διηθημένων οστών (η νόσος είναι συνήθως πολυοστική), χωρίς όμως να διαταράσσει την αρχιτεκτονική των οστών (αντίθετα από ότι παρατηρείται στις μεταστάσεις). Η ένταση της απεικόνισης σχετίζεται με τη δραστηριότητα και τη φάση της νόσου. Στην οστεολυτική φάση αρκετές φορές παρατηρείται μειωμένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου κεντρικά και αυξημένη στα όρια της βλάβης. Σε σχετικά σπάνιες περιπτώσεις μεταβολικής «αδράνειας» της νόσου το σπινθηρογράφημα μπορεί να είναι αρνητικό. Η σπινθηρογραφική μελέτη είναι χρήσιμη στην ανίχνευση και στην παρακολούθηση των επιπλοκών της νόσου Paget. Σε ποσοστό περίπου 10% υπολογίζονται τα παθολογικά κατάγματα, σε ποσοστό 1% οι περιπτώσεις κακοήθους εξαλλαγής (αναπτύσσεται συνήθως οστεοσάρκωμα), ενώ συχνά επιταχύνεται η εμφάνιση εκφυλιστικής αρθροπάθειας.

Στην οστεομαλάκυνση κατά κανόνα παρατηρείται η τυπική (για τις μεταβολικές οστικές νόσους) διάχυτα αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στο σκελετό, η οποία μπορεί να λάβει τα χαρακτηριστικά του «super scan». Ανάλογα ευρήματα έχουμε και στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό όπου όμως συχνά επισημαίνεται και εξωοστική συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου συνήθως στους πνεύμονες, στο στομάχι, στα νεφρά και στην καρδιά. Αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου παρατηρείται και στα παθολογικά κατάγματα που αποτελούν συχνή επιπλοκή του υπερπαραθυρεοειδισμού.

Στη νεφρική οστεοδυστροφία που είναι μία από τις κύριες επιπλοκές της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, παρατηρείται είτε διάχυτα αυξημένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου, όχι σπάνια με χαρακτηριστικά «super scan» είτε/και εστιακή συγκέντρωση αυτού ανάλογα με όσα ήδη αναφέραμε για τα μεταβολικά νοσήματα. Συχνά επισημαίνεται και εξωοστική συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου, όπως και στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό.

Λιγότερο συνηθισμένες μεταβολικές νόσοι που μπορούν να δώσουν ευρήματα στο σπινθηρογράφημα οστών είναι ο υπερθυρεοειδισμός, η μεγαλακρία, το σύνδρομο γάλακτος-αλκαλικών, η υπερβιταμίνωση D ή A και η οστεοπέτρωση.

## VI. Άλλες Παθολογικές Καταστάσεις

- **Επώδυνες αρθρώσεις μετά από αρθροπλαστική**

Η αντικατάσταση αρθρώσεων με προθέματα (αρθροπλαστική) αποτελεί συχνή ορθοπεδική επέμβαση, ιδιαίτερα στο ισχίο. Ο πόνος μπορεί να προκληθεί από διάφορες αιτίες, όπως η χαλάρωση ή η φλεγμονή (συχνά λοιμώδης), η φλεγμονώδης θυλακίτιδα, η έκτοπη οστεοποίηση, το κάταγμα / μετατόπιση του προθέματος και το σπάσιμο των συρμάτων στήριξης. Το σπινθηρογράφημα οστών (τριών φάσεων) είναι ιδιαίτερα χρήσιμο στη διαφορική διάγνωση χαλάρωσης από φλεγμονή. Φυσιολογικά, οι δύο πρώτες φάσεις της εξέτασης (αγγειακή, αιματική δεξαμενή) δεν δείχνουν αυξημένη αιμάτωση, ενώ και στις 3 φάσεις απεικονίζεται το πρόθεμα ως «φωτοπενική» περιοχή. Στην 3<sup>η</sup> φάση παρατηρείται μετρίου βαθμού αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου γύρω από το πρόθεμα μέχρι και ένα έτος από την επέμβαση (σπάνια μέχρι 3 έτη), ενώ η συγκέντρωση στον μείζονα κι ελάσσονα τροχαντήρα δεν αξιολογείται ως παθολογικό εύρημα. Σε περιπτώσεις χαλάρωσης απεικονίζεται συνήθως το κάτω άκρο (μηριαίο) της πρόθεσης, ενώ οι δύο πρώτες φάσεις του σπινθηρογραφήματος είναι φυσιολογικές. Διάχυτα αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου γύρω από το πρόθεμα είναι ασυνήθης και σχετίζεται κατά κανόνα με συνύπαρξη φλεγμονής. Στις περιπτώσεις φλεγμονής παρατηρείται διάχυτα αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου γύρω από το πρόθεμα και στις 3 φάσεις της μελέτης. Χρήσιμη σε αμφίβολες περιπτώσεις είναι η εκτέλεση σπινθηρογραφήματος με <sup>67</sup>Ga και η συνεκτίμηση των ευρημάτων με εκείνα του σπινθηρογραφήματος οστών. Η συγκέντρωση του <sup>67</sup>Ga σε περιοχή που δεν απεικονίζεται παθολογικά στο σπινθηρογράφημα οστών ή η εντονότερη απεικόνιση της οστικής βλάβης στο σπινθηρογράφημα με <sup>67</sup>Ga (συγκριτικά με το σπινθηρογράφημα οστών) είναι χαρακτηριστικά ευρήματα φλεγμονής.

Το σπινθηρογράφημα με επισημασμένα (με <sup>111</sup>In ή <sup>99m</sup>Tc) λευκά αιμοσφαίρια μπορεί να συμβάλει σε ειδικές περιπτώσεις στην ανίχνευση της φλεγμονής (η χρήση του περιορίζεται από την πολυπλοκότητα της μεθόδου), ενώ έχουν δοκιμαστεί και τα επισημασμένα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι των λευκών αιμοσφαιρίων, τα επισημασμένα αντιβιοτικά, καθώς και το σπινθηρογράφημα με <sup>18</sup>FDG (PET).

- **Άσηπτη Νέκρωση**

Το σπινθηρογράφημα οστών είναι χρήσιμο στη διάγνωση της άσηπτης νέκρωσης και του οστικού εμφράκτου, που σχετίζεται με διάφορες καταστάσεις (όπως κατάγματα, νόσος Perthe's, αιμολυτικές αναιμίες, αγγειίτιδες, μεταβολικά σύνδρομα, εμβολή λίπους, λήψη κορτικοστεροειδών). Οι απλές ακτινογραφίες είναι αρνητικές σε πρώιμα στάδια (μέχρι και 6 μήνες). Το σπινθηρογράφημα απεικονίζει

κατά κανόνα μια περιοχή μειωμένης συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου, η οποία προοδευτικά μετατρέπεται σε περιοχή αυξημένης συγκέντρωσης αυτού, λόγω της αντιρροπιστικής διαδικασίας αποκατάστασης της βλάβης και της συχνής ανάπτυξης εκφυλιστικής αρθρίτιδας. Πρακτικά, στις περισσότερες περιπτώσεις απεικονίζεται αυξημένη συγκέντρωση, οπότε είναι απαραίτητη η εκτέλεση τομογραφικής (SPECT) μελέτης, με την οποία απεικονίζεται «φωτοπενική» περιοχή εντός της ζώνης αυξημένης συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου. Τα τελευταία χρόνια, με την επέκταση της εφαρμογής της MRI απεικόνισης η διάγνωση τίθεται ευχερώς χωρίς την εκτέλεση SPECT τεχνικής.

- **Αντανακλαστική Συμπαθητική Αλγοδυστροφία**

Πρόκειται για σύνδρομο αγνώστου αιτιολογίας, με κύριο χαρακτηριστικό τις αγγειοκινητικές διαταραχές. Συνυπάρχουν πόνος, ευαισθησία, οίδημα και δυστροφικές αλλοιώσεις. Το σύνδρομο προκαλείται από τραυματισμό, αρθρίτιδα, τενοντίτιδα, λοίμωξη (συχνά από έρπητα ζωστήρα), όγκους, έμφραγμα μυοκαρδίου και κήλη μεσοσπονδύλιου δίσκου. Στο σπινθηρογράφημα τριών φάσεων, η πάσχουσα περιοχή απεικονίζεται με διάχυτα αυξημένη αιμάτωση και αυξημένο οστικό μεταβολισμό. Η αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου εντοπίζεται συνήθως περιαρθρικά και στα σύστοιχα οστά. Ανάλογη σπινθηρογραφική απεικόνιση έχει και η περιοχική μεταναστευτική οστεοπόρωση, η οποία προσβάλλει συνήθως την περιοχή των ισχίων και των γονάτων και συναντάται κατά κανόνα σε άρρενες μέσης ηλικίας.

- **Έκτοπη Οστεοποίηση**

Παρατηρείται αρκετά συχνά σε ασθενείς με παραπληγία ή τετραπληγία (συνήθως μετά από τραυματισμό του νωτιαίου μυελού), ενώ συχνά εκδηλώνεται με σημεία φλεγμονής ή εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδας. Τελικά οδηγεί σε αγκύλωση των αρθρώσεων. Το σπινθηρογράφημα οστών απεικονίζει αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στους μαλακούς ιστούς και είναι πιο ευαίσθητο σε πρώιμα στάδια από τις ακτινογραφίες.

### **Θεραπευτικές εφαρμογές**

- **Ανακουφιστική θεραπεία οστικών μεταστάσεων**

Η Πυρηνική Ιατρική προσφέρει τη δυνατότητα όχι μόνο διαγνωστικών αλλά και θεραπευτικών εφαρμογών κυρίως σε μεταστατικές παθήσεις των οστών. Εδώ και αρκετές δεκαετίες είναι γνωστή η χορήγηση μεγάλων δόσεων  $^{131}\text{I}$  (συνήθως 1850-7400 MBq) για τη θεραπεία μεταστάσεων από διαφοροποιημένο καρκίνο θυρεοειδούς (οι οποίες συχνά εντοπίζονται και στα οστά) και πιο πρόσφατα του  $^{131}\text{I}$ -MIBG (συνήθης δόση 3700-11100 MBq) για την αντιμετώπιση μεταστάσεων από όγκους

του νευροενδοκρινικού ιστού (κυρίως φαιοχρωμοκύττωμα, νευροβλάστωμα) και των επισημασμένων (συνήθως με  $^{131}\text{I}$  ή  $^{90}\text{Y}$ ) μονοκλωνικών αντισωμάτων σε δευτερογενείς εντοπίσεις αιματολογικών νεοπλασιών (συνήθως λεμφώματα) αλλά και άλλων όγκων όπως καρκίνου του μαστού, μελανώματος, μυελοειδούς καρκινώματος του θυρεοειδούς κλπ. Σε στάδιο πρώιμων κλινικών εφαρμογών βρίσκεται τα τελευταία χρόνια η θεραπεία με επισημασμένα (κατά κανόνα με  $^{90}\text{Y}$ ) ανάλογα της σωματοστατίνης για την αντιμετώπιση μεταστάσεων από νεοπλάσματα που φέρουν υποδοχείς της σωματοστατίνης.

Όπως ήδη αναφέραμε ο πόνος συνοδεύει συχνά τις οστικές μεταστάσεις και αποτελεί σημαντικό κλινικό πρόβλημα των ασθενών με μεταστατικά νεοπλάσματα, επηρεάζοντας ιδιαίτερα την ποιότητα ζωής τους. Υπολογίζεται ότι 50-70% των ασθενών με εκτεταμένη νεοπλασματική νόσο υποφέρουν από οστικά άλγη ενώ το 50-80% αυτών δεν ανακουφίζεται ικανοποιητικά με την αναλγητική αγωγή. Τις δυο τελευταίες δεκαετίες πέρα από τις κλασσικές μεθόδους για την αντιμετώπιση του άλγους των καρκινοπαθών (ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία, ορμονοθεραπεία, χορήγηση αναλγητικών) έχουν δοκιμασθεί αρκετά ραδιοφάρμακα ως ανακουφιστική αγωγή σε οστικές μεταστάσεις με γενικά ικανοποιητικά αποτελέσματα.

Ένδειξη για να υποβληθούν σε ραδιοϊσοτοπική αγωγή έχουν οι ασθενείς με μεταστάσεις στο σκελετό, με θετικό για οστικές εντοπίσεις σπινθηρογράφημα και με έντονο οστικό άλγος (επανεμφάνιση πόνου στο πεδίο προηγούμενης ακτινοθεραπείας, πολλαπλές εντοπίσεις του άλγους ή μεταναστευτικό άλγος, προηγούμενη ακτινοθεραπεία σε μία περιοχή όταν το σπινθηρογράφημα δείχνει πολλαπλές οστικές μεταστάσεις ανεξάρτητα από την εμφάνιση ή όχι πόνου εντός του ακτινοθεραπευτικού πεδίου και πόνος που απαιτεί οπιοειδή αναλγητικά). Σχετική ένδειξη είναι η απεικόνιση πολλαπλών μεταστάσεων στο σπινθηρογράφημα οστών χωρίς ενοχλήματα ή με μέτριου βαθμού άλγος που υποχωρεί με μη οπιοειδή αναλγητικά ή έστω δεν απαιτεί συνεχή οπιοειδή αναλγητική αγωγή. Η ραδιοφαρμακευτική θεραπεία εφαρμόζεται συνήθως σε οστικές μεταστάσεις από καρκίνο του προστάτη και του μαστού, ενώ λιγότερο συχνά σε δευτεροπαθείς εντοπίσεις από καρκίνο του πνεύμονα, του γαστρεντερικού, από νεφροκυτταρικό καρκίνωμα και από ηπάτωμα, ενώ θεωρητικά τουλάχιστον θα μπορούσε να εφαρμοσθεί σε κάθε νεοπλασία με θετικό σπινθηρογράφημα οστών και έντονα ενοχλήματα στις μεταστατικές εστίες.

Αντενδείξεις για την εφαρμογή της αγωγής είναι η ύπαρξη σημαντικής μυελοκαταστολής (αιμοπετάλια < 60.000, λευκά αιμοσφαίρια < 2.500, ενώ σχετική αντένδειξη είναι ο αριθμός αιμοπεταλίων < 100.000 ή / και λευκών αιμοσφαιρίων <

3000), η ταχεία μείωση του αριθμού των κυττάρων του αίματος, η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, το επαπειλούμενο παθολογικό κάταγμα, η πρόσφατη χημειοθεραπεία με μυελοκατασταλτικά φάρμακα και οι εκτεταμένες μεταστάσεις σε μαλακούς ιστούς. Η αγωγή αντενδεικνύεται σε εγκυμονούσες ή θηλάζουσες (εκτός εάν διακοπεί ο θηλασμός) γυναίκες (λίαν σπάνιες περιπτώσεις) και σε ασθενείς με προσδόκιμο επιβίωσης μικρότερο από δύο μήνες (σχετική αντένδειξη).

Τα πρώτα ραδιοφάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν ο  $^{32}\text{P}$  και το  $^{89}\text{Sr}$ . Νεότερα ραδιοφάρμακα που έχουν χρησιμοποιηθεί τις τελευταίες δεκαετίες, είναι το ρήνιο-186-HEDP ( $^{186}\text{Re}$ -HEDP), το σαμάριο-153-EDTMP ( $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP), και πρόσφατα ο τετρασθενής κασσίτερος-117m-DTPA [ $^{117\text{m}}\text{Sn}(4+)\text{DTPA}$ ].

Η χρήση του  $^{32}\text{P}$  (δόση 296-740 MBq) έχει σχεδόν εκλείψει στις μέρες μας λόγω της σημαντικής μυελοτοξικότητας του ραδιοφαρμάκου. Το  $^{89}\text{Sr}$  (συνήθης δόση 148 MBq) είναι το ευρύτερα δοκιμασμένο από τα υπόλοιπα ραδιοφάρμακα. Υποχώρηση των συμπτωμάτων αναφέρεται στο 51-100% των ασθενών (συνήθως με οστικές μεταστάσεις από καρκίνο του μαστού ή του προστάτη), αν και στις περισσότερες μελέτες το ποσοστό ανταπόκρισης στην αγωγή (μέση έως πλήρης ανακούφιση) ανέρχεται στο 75-83%. Η ύφεση των συμπτωμάτων αρχίζει συνήθως δύο εβδομάδες μετά τη χορήγηση και διαρκεί 3-6 μήνες, ενώ η μυελοκαταστολή που προκαλείται από το ραδιοφάρμακο είναι κατά κανόνα ήπια και παροδική (η αιματολογική εικόνα επανέρχεται εντός 7-12 εβδομάδων). Το  $^{186}\text{Re}$ -HEDP (δόση 1300-2400MBq) είναι αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση του μεταστατικού οστικού άλγους στο 75-80% των ασθενών. Η ύφεση ξεκινάει εντός της δεύτερης εβδομάδας μετά τη χορήγηση και διαρκεί συνήθως 7-8 εβδομάδες. Η μυελοτοξικότητα είναι ήπια, μικρής διάρκειας (μέχρι 8 εβδομάδες) και υποχωρεί αυτόματα. Η εμπειρία με το  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP (δόση 18-37 MBq/kg) είναι σημαντικά μικρότερη αλλά τα αποτελέσματα φαίνεται ότι είναι επίσης ικανοποιητικά. Ανταπόκριση στην αγωγή αναφέρει το 50-90% των ασθενών, ενώ η ύφεση των συμπτωμάτων καθίσταται αισθητή 1-2 εβδομάδες μετά τη χορήγηση και διαρκεί 4-40 εβδομάδες (μέση διάρκεια σε διάφορες μελέτες 8-16 εβδομάδες). Η μυελοκαταστολή που παρατηρείται σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών είναι ήπια, παροδική και επανέρχεται στην πλειοψηφία των ασθενών μέχρι την 8<sup>η</sup> εβδομάδα από τη χορήγηση. Τα λίγα κλινικά δεδομένα που υπάρχουν μέχρι σήμερα για τον  $^{117\text{m}}\text{Sn}(4+)\text{-DTPA}$  (συνήθης δόση 333 MBq) δείχνουν ύφεση των συμπτωμάτων σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών, αν και απαιτούνται επιπλέον μελέτες για την τεκμηρίωση τόσο της αποτελεσματικότητας όσο και των πιθανών παρενεργειών (κυρίως της μυελοτοξικότητας) της αγωγής. Γενικά μπορούμε να σημειώσουμε ότι το  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP και το  $^{186}\text{Re}$ -HEDP έχουν

μικρότερο χρόνο φυσικού υποδιπλασιασμού από το  $^{89}\text{Sr}$ , χαρακτηριστικό που έχει ως συνέπεια να αποδίδουν την ενέργειά τους σε μικρότερο χρόνο και με υψηλότερο ρυθμό. Η ανακούφιση από τα οστικά άλγη εμφανίζεται νωρίτερα με το  $^{186}\text{Re-HEDP}$  και το  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  η διάρκεια όμως του αποτελέσματος είναι μικρότερη σε σύγκριση με το  $^{89}\text{Sr}$ . Σε ένα μικρό αριθμό ασθενών (λιγότερο από 10%), κατά την αγωγή με όλα τα παραπάνω ραδιοφάρμακα, παρατηρείται παροδική επιδείνωση του άλγους 2-3 ημέρες μετά τη χορήγηση, διάρκειας 1-3 ημερών, που σχετίζεται με τη διεργασία έντονης ακτινοβόλησης της μετάστασης (pain flare reaction). Η χορήγηση απλών αναλγητικών αρκεί συνήθως για την υποχώρηση των συμπτωμάτων. Σε ένα μικρό ποσοστό των ασθενών παρατηρείται μετά τη ραδιοϊσοτοπική ανακουφιστική αγωγή σπινθηρογραφική ή και ακτινολογική βελτίωση των οστικών μεταστάσεων, καθώς και πτώση των επιπέδων των καρκινικών δεικτών, στοιχεία που ενδεχομένως σχετίζονται με υποχώρηση της μεταστατικής νόσου επιπλέον της ανακούφισης του άλγους. Υπάρχουν μελέτες οι οποίες δείχνουν μεγαλύτερη επιβίωση μετά την αγωγή πιθανότατα λόγω της καλύτερης ποιότητας ζωής που επιτυγχάνεται (βελτίωση σίτισης, ύπνου, μείωση stress κλπ.). Φαίνεται επίσης ότι πολύ καλά αποτελέσματα μπορούν να προκύψουν από τον συνδυασμό της ραδιοϊσοτοπικής αναλγητικής αγωγής με άλλα είδη θεραπείας (ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία κλπ.).

- **Ραδιοϊσοτοπική αρθροϋμενόλυση**

Έχουν περάσει πάνω από 40 χρόνια από την πρώτη θεραπευτική ενδοαρθρική χορήγηση ραδιοφαρμάκου και η ραδιοϊσοτοπική αρθροϋμενόλυση αποτελεί μέχρι σήμερα μία αξιόπιστη, εύχρηστη και οικονομική θεραπευτική μέθοδο για την αντιμετώπιση της χρόνιας – επίμονης/υποτροπιάζουσας υμενίτιδας – ύδραρθρου. Με την τεχνική αυτή επιχειρείται η καταστροφή του παθολογικού/υπερτροφικού αρθρικού υμένα, με αποτέλεσμα την τοπική ύφεση της φλεγμονής και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενή.

Υπό τοπική αναισθησία χορηγείται το ραδιοφάρμακο και ακολούθως μικρή ποσότητα διαλύματος κορτικοστεροειδούς μακράς δράσεως. Ακολουθεί επιπωματισμός – ελαστική επίδεση στο σημείο της παρακέντησης και ακινητοποίηση της άρθρωσης (με νάρθηκα ή κλινοστατισμό) τουλάχιστον για 48 ώρες. Ο ασθενής παρακολουθείται ανά μήνα για τους τρεις πρώτους μήνες και ακολούθως στους 6 μήνες, στους 12 μήνες και μετά ανά έτος, εκτός εάν κλινικοί λόγοι επιβάλλουν τη συχνότερη παρακολούθηση. Η έγχυση του ραδιοφαρμάκου στην άρθρωση έχει ως συνέπεια τη φαγοκυττάρωση των σωματιδίων από τα φαγοκύτταρα του αρθρικού υμένα και τη διασπορά του ραδιοϊσοτόπου κυρίως στον υμένα (και πολύ λίγο στον αρθρικό χόνδρο). Η ακτινοβόληση του αρθρικού υμένα προκαλεί μείωση της

υπεραιμίας, απόφραξη των μικρών καναλιών παραγωγής του αρθρικού υγρού και τελικά νέκρωση και ίνωση του υμένα.

Τα κυριότερα ραδιοφάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι το Yttrium-90 ( $^{90}\text{Y}$ ) - citrate/silicate (β-ακτινοβολία με  $E_{\max}$  2,29 MeV,  $T_{1/2}$  64,06h) για ραδιοαρθροϋμενόλυση στις κατά γόνυ αρθρώσεις, το Rhenium-186 ( $^{186}\text{Re}$ ) - sulphide (β-ακτινοβολία με  $E_{\max}$  1,07 MeV και γ-ακτινοβολία 59 keV - 3% - 137 keV - 10%,  $T_{1/2}$  89,3 h) που εφαρμόζεται σε μέσου μεγέθους αρθρώσεις (ισχία, ώμοι, αγκώνες κλπ.) και το Erbium - 169 ( $^{169}\text{Er}$ ) - citrate (β-ακτινοβολία με  $E_{\max}$  0,34 MeV,  $T_{1/2}$  9,4 d) που χρησιμοποιείται σε μικρές αρθρώσεις (μεσοφαλαγγικές, μετακαρπιοφαλαγγικές, μεταταρσιοφαλαγγικές κλπ.).

Οι κυριότερες παθήσεις στις οποίες εφαρμόζεται η ραδιοαρθροϋμενόλυση είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα, οροαρνητικές αρθρίτιδες (αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα κλπ.), η νόσος του Bechet, η νόσος του Lyme, το επίμονο ύδραρθρο ανεξαρτήτου αιτιολογίας (συχνά μετά από αρθροπλαστική), αιμορροφιλικές αρθρίτιδες, η ενεργός οστεοαρθρίτιδα, η λαχνοοζώδης υμενίτιδα, η χονδρασβέστωση, η ωχρόνωση, καθώς και αδιαφοροποίητες αρθρίτιδες (με υμενίτιδα, πάχυνση του υμένα ή / και ύδραρθρο). Σε όλες τις περιπτώσεις η ραδιοαρθροϋμενόλυση εφαρμόζεται αφού έχει προηγηθεί για 6 τουλάχιστον μήνες πλήρους συντηρητική αγωγή και εφόσον μερικές αρθρώσεις δεν παρουσιάζουν ικανοποιητική βελτίωση. Θεωρείται επίσης σκόπιμο να έχει προηγηθεί μία τουλάχιστον ενδοαρθρική χορήγηση κορτικοστεροειδούς μακράς δράσεως χωρίς ικανοποιητικό αποτέλεσμα.

Ως απόλυτες αντενδείξεις θεωρούνται η εγκυμοσύνη, ο θηλασμός, καθώς και η ύπαρξη σηπτικής αρθρίτιδας, τοπικής δερματικής λοίμωξης ή ραγείσας ιγνυακής κύστης, ενώ ως σχετικές αντενδείξεις η μικρή ηλικία (< 20 ετών), οι ασταθείς αρθρώσεις και οι αρθρώσεις με σημαντικές αλλοιώσεις των αρθρικών χόνδρων και των περιαρθρικών οστών.

Η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια από την εφαρμογή της ραδιοαρθροϋμενόλυσης είναι η διαφυγή του ραδιοφαρμάκου εκτός της αρθρώσεως και η πρόσληψή του κυρίως από τους επιχώριους λεμφαδένες και λιγότερο από το ήπαρ και τον σπλήνα, με αποτέλεσμα την ακτινοβόληση του ασθενή. Για να μειωθεί αυτός ο κίνδυνος γίνεται συνεχής προσπάθεια παραγωγής ραδιοφαρμάκων με όσο το δυνατόν μικρότερη διαφυγή από την άρθρωση, ενώ θεωρείται αναγκαία η ακινητοποίηση της άρθρωσης τουλάχιστον για 48 ώρες μετά την παρακέντηση. Σπάνιες επιπλοκές είναι η τοπική φλεγμονώδης αντίδραση μετά τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου, ο πυρετός και οι αλλεργικές αντιδράσεις, η εξέλκωση και η τοπική νέκρωση, η πρόκληση

αιμορραγίας ή σηπτικής αρθρίτιδας, ενώ ο κίνδυνος από τα «στοχαστικά αποτελέσματα» της ακτινοβολίας θεωρείται μάλλον μικρός (η ολόσωμη ακτινική επιβάρυνση από τη χορήγηση 185 MBq  $^{90}\text{Y}$  στα γόνατα υπολογίζεται σε 40-130 mSv).

Η ραδιοϊσοτοπική αρθροϋμενόλυση πλεονεκτεί έναντι των κλασικών επεμβατικών μεθόδων, διότι αποτελεί απλή και οικονομική θεραπεία, που απαιτεί απλή παρακέντηση χωρίς να χρειάζεται νοσηλεία, μπορεί να εφαρμοστεί σε ανεγχείρητους ασθενείς και δεν απαιτεί ιδιαίτερη διαδικασία αποκατάστασης. Η ραδιοαρθροϋμενόλυση μπορεί να πραγματοποιηθεί ταυτόχρονα σε δύο ή περισσότερες αρθρώσεις (ανάλογα με το είδος των αρθρώσεων) ενώ σε περίπτωση ανεπιτυχούς αποτελέσματος μπορεί να επαναληφθεί (μετά από τουλάχιστον 6 μήνες) ή να οδηγηθεί ο ασθενής σε επεμβατική θεραπεία. Κύρια μειονεκτήματα της μεθόδου είναι τα μέτρια αποτελέσματα σε ασταθείς αρθρώσεις, σε αρθρώσεις με σημαντική καταστροφή του χόνδρου και των οστών και σε περιπτώσεις συνυπάρχουσας τενοντοελυτρίτιδας, καθώς και η ακτινική επιβάρυνση του ασθενή.

Τα αποτελέσματα της μεθόδου, όπως φαίνονται στη βιβλιογραφία, είναι ικανοποιητικά σε ποσοστό που κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 60-80%. Η θεραπεία είναι ιδιαίτερα επιτυχής σε πρώιμα στάδια της νόσου (αρθρίτιδας), με μικρές φθορές του αρθρικού χόνδρου και των οστών.



## ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΟΥΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΑΔΕΝΕΣ

### ΘΥΡΕΟΕΙΔΗΣ ΑΔΕΝΑΣ

#### Εισαγωγή

Ο θυρεοειδής αδένας βρίσκεται μπροστά από την τραχεία και πίσω από τον θυρεοειδή χόνδρο, έχει βάρος 15-25 gr (φυσιολογικά) και αποτελείται από τον δεξιό και τον αριστερό λοβό, που ενώνονται μεταξύ τους με τον ισθμό. Συνήθως ο δεξιός λοβός είναι μεγαλύτερος από τον αριστερό, ενώ σε ποσοστό μέχρι και 35% υπάρχει κι ένας επιπλέον λοβός, ο πυραμοειδής, που ξεκινάει από τον ισθμό ή τα γειτονικά τμήματα των δύο λοβών, συχνότερα του αριστερού. Σε περιπτώσεις που δεν εκτελεστεί ομαλά η εμβρυολογική κάθοδος του θυρεοειδούς αδένου στον τράχηλο μπορεί να έχουμε έκτοπο θυρεοειδικό ιστό πίσω από τη γλώσσα (γλωσσική ή υπογλώσσια θέση), οπότε απαιτείται διαφορική διάγνωση από παθολογικές διογκώσεις. Έκτοπος λειτουργικός θυρεοειδικός ιστός ανευρίσκεται σπάνια στις ωοθήκες (struma ovarii), ο οποίος μπορεί να υπερλειτουργεί ή να εξαλλαχθεί σε κακοήθεια.

Στον θυρεοειδή αδένου παράγονται η θυροξίνη (T4) και η τριϊωδοθυρονίνη (T3), ενώ από τα παραθυλακίωδη κύτταρα (κύτταρα C) η καλσιτονίνη. Για τη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών (T3, T4) είναι απαραίτητο το ιώδιο (I), το οποίο εισέρχεται στα θυρεοειδικά κύτταρα μέσω αντλίας. Ο λόγος ενδοκυττάριας / εξοκυττάριας συγκέντρωσης του ιωδίου είναι φυσιολογικά 30:1, ενώ σε παθολογικές καταστάσεις μπορεί να φτάσει το 500:1.

Οι ημερήσιες ανάγκες του οργανισμού σε ιώδιο κυμαίνονται μεταξύ 250-600μgr. Η λειτουργία της θυρεοειδικής αντλίας ιωδίου ελαττώνεται σε συνθήκες υποξαιμίας ή υποθερμίας, ενώ επηρεάζεται και από ουσίες όπως τα κυανιούχα άλατα και η δινιτροφαινόλη.

Ιόντα όπως το  $TcO_4^-$ -pertechnetate, το  $ClO_4^-$ -perchlorate και το  $SCN^-$ -thiocyanate ανταγωνίζονται τη σύνδεση των ιόντων  $I^-$  με την αντλία, γεγονός που έχει ως συνέπεια και την απελευθέρωση στην κυκλοφορία («washout») του ιωδίου που έχει συγκεντρωθεί στον θυρεοειδή χωρίς όμως να έχει χρησιμοποιηθεί για τη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών.

Τα ιόντα  $I^-$  που συγκεντρώνονται στο θυρεοειδή οξειδώνονται με τη βοήθεια της υπεροξειδάσης και ακολούθως συνδέονται με την τυροσίνη σχηματίζοντας μόρια

μονοϊωδοτυροσίνης (MIT) και διϊωδοτυροσίνης (DIT) τα οποία συνδέονται με τη θυρεοσφαιρίνη (οργανοποίηση του ιωδίου). Η διαδικασία της οργανοποίησης αναστέλλεται από τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα, όπως η προπυλοθειουρακίλη και η μεθιμαζόλη. Τα μόρια MIT και DIT συνδέονται σχηματίζοντας θυροξίνη (2 μόρια DIT) και τριϊωδοθυρονίνη (1 μόριο MIT και 1 μόριο DIT). Η σύνδεση των μορίων MIT και DIT καταλύεται από τη θυρεοειδική υπεροξειδάση. Η θυροξίνη και η τριϊωδοθυρονίνη αποθηκεύονται στη θυρεοσφαιρίνη μέσα στα θυλάκια. Η T3 και η T4 εκκρίνονται στην κυκλοφορία μετά από υδρόλυση της θυρεοσφαιρίνης, ενώ παράλληλα απελευθερώνονται στον θυρεοειδή και τα ασύνδετα μόρια MIT και DIT τα οποία με την επίδραση της δειώδοδινάσης αποϊωδιώνονται και το ιώδιο που απελευθερώνεται επαναχρησιμοποιείται για τη σύνθεση θυρεοειδικών ορμονών. Οι T3 και T4 στην αιματική κυκλοφορία βρίσκονται συνδεδεμένες κατά το μεγαλύτερο ποσοστό με πρωτεΐνες – φορείς, όπως η TBG (Thyroid Binding Globulin – 70%), η αλβουμίνη (20%) και η TBPA (Thyroid Binding Prealbumin – 10%). Η αναλογία ελεύθερης και δεσμευμένης ορμόνης είναι 1:1000, ενώ επισημαίνεται ότι μόνον η ελεύθερη ορμόνη είναι βιολογικά δραστική. Η T4 μετατρέπεται στην περιφέρεια σε T3 που είναι η κύρια ενεργός θυρεοειδική ορμόνη στους ιστούς, ενώ η T4 αποτελεί κυρίως μια προορμόνη. Η μετατροπή της T4 σε T3 αναστέλλεται από την προπυλοθειουρακίλη. Ο χρόνος ημικαθάρσεως των θυρεοειδικών ορμονών από την κυκλοφορία είναι περίπου 6 ημέρες για την T4 και 1 ημέρα για την T3.

Η λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος (σύνθεση – απέκκριση T3 και T4) ρυθμίζεται από τον υποθαλαμικό παράγοντα TRH (Thyrotropin – Releasing Hormone) και την υποφυσιακή ορμόνη TSH (Thyroid – Stimulating Hormone). Η TRH διεγείρει την έκκριση της TSH με τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του θυρεοειδικού μεταβολισμού του ιωδίου και την αυξημένη σύνθεση και απελευθέρωση θυρεοειδικών ορμονών, αλλά και την αύξηση του μεγέθους του αδένος (βρογχοκήλη). Η αύξηση των επιπέδων της T3 και T4, ιδίως των ελευθέρων μορφών τους, οδηγεί μέσω του μηχανισμού «feedback» σε μείωση της έκκρισης TRH και TSH, ενώ αντίθετη επίπτωση έχει η μείωση της συγκέντρωσης των θυρεοειδικών ορμονών προκαλώντας ενεργοποίηση του υποθαλαμοϋποφυσιακού άξονα.

Η δράση των θυρεοειδικών ορμονών στους ιστούς αυξάνει τον βασικό μεταβολισμό, έχει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και ωρίμανση του οργανισμού και επηρεάζει τη λειτουργία πολλών οργάνων και συστημάτων.

### Ραδιοφάρμακα – Τεχνικές

Τα κυριότερα ραδιοφάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη σπινθηρογραφική απεικόνιση του θυρεοειδούς αδένου είναι το  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate ( $T \frac{1}{2}$  6h,  $E\gamma$  140 keV), το  $^{123}\text{I}$  ( $T \frac{1}{2}$  13h,  $E\gamma$  159 keV), το  $^{131}\text{I}$  ( $T \frac{1}{2}$  8,05 d  $E\gamma$  364 keV,  $E\beta$  606 keV), καθώς και μη ειδικά ραδιοφάρμακα (όπως  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI,  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin,  $^{123}\text{I}$  ή  $^{131}\text{I}$  MIBG, επισημασμένα με  $^{111}\text{In}$  ή  $^{99m}\text{Tc}$  ανάλογα της σωματοστατίνης,  $^{99m}\text{Tc}$ -VDMSA) κυρίως για την απεικόνιση νεοπλασμάτων του θυρεοειδούς (βλ. Πίνακα). Κατά κανόνα χρησιμοποιείται το  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate για τη σπινθηρογράφιση του θυρεοειδούς αδένου (δόση 111-185 MBq, απεικόνιση 20-30 min μετά την iv χορήγηση), λόγω του ιδιαίτερα χαμηλού κόστους, της εύκολης διαθεσιμότητας και της καλής ποιότητας απεικόνισης. Το ραδιοφάρμακο αυτό προσλαμβάνεται από τον θυρεοειδή αδένου χωρίς όμως να οργανοποιείται, αντίθετα με τα ραδιοϊσότοπα του ιωδίου, που έχουν όμοια βιοκινητική με το σταθερό ιώδιο. Με αυτή την έννοια το ραδιοφάρμακο εκλογής θεωρείται το  $^{123}\text{I}$ , η χρήση του όμως περιορίζεται κυρίως σε περιπτώσεις απεικόνισης έκτοπου θυρεοειδικού ιστού ή εντοπίσεων από διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς (μετά από θυρεοειδεκτομή), λόγω του υψηλού κόστους και της δύσκολης διαθεσιμότητας (προϊόν κυκλοτρονίου). Η χορηγούμενη δόση (per os) είναι 3,7 – 11,1 MBq (για απεικόνιση του θυρεοειδούς αδένου) και μεγαλύτερες δόσεις (185-370 MBq) για ολόσωμο σπινθηρογράφημα, ενώ η απεικόνιση πραγματοποιείται στις 3-4 και 24h αντίστοιχα.

ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΑ	ΕΝΕΡΓΕΙΑ (keV)	ΔΟΣΗ	ΦΥΣΙΚΟΣ ΧΡΟΝΟΣ ΥΠΟΔΙΠΛΑΣΙΑΣΜΟΥ ( $T \frac{1}{2}$ )
$^{131}\text{I}$	$\beta+\gamma$ , $E=364$	3,7-11,1 MBq	8,05 days
$^{123}\text{I}$	$\gamma$ , $E=159$	3,7-18 MBq	13,6 hours
$^{99m}\text{Tc}$	$\gamma$ , $E=140$	111-185 MBq	6 hours
$^{201}\text{Tl}$	$X=67-82$ (88%) $\gamma=135$ & $167$ (12%)	74-111 MBq	73 hours

Το σπινθηρογράφημα με  $^{131}\text{I}$  έχει μέτρια ποιότητα απεικόνισης λόγω της ενέργειας της εκπεμπόμενης  $\gamma$ -ακτινοβολίας, ενώ υψηλή είναι η ακτινική επιβάρυνση του εξεταζομένου και των οικείων του. Χρησιμοποιείται για την ολόσωμη απεικόνιση σε περιπτώσεις διαφοροποιημένου καρκίνου θυρεοειδούς μετά από θυρεοειδεκτομή, (δόση 185-370 MBq – peros χορήγηση σε κάψουλα, ολόσωμη απεικόνιση στις 48h ή και στις 72h με κατευθυντή υψηλής ενέργειας). Σπάνια εφαρμόζεται σπινθηρογράφημα με  $^{131}\text{I}$  για τη σπινθηρογράφιση οπισθοστερνικής –

«καταδυομένης» βρογχοκήλης, λόγω της εκπομπής υψηλής ενέργειας γ-ακτινοβολίας που διαπερνά καλύτερα το στέρνο.

Η σπινθηρογραφική απεικόνιση του θυρεοειδούς με  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate ή  $^{123}\text{I}$  πραγματοποιείται συνήθως με «pinhole» κατευθυντή (συχνά και με κατευθυντή «παράλληλων οπών» ειδικά όταν θέλουμε να απεικονίσουμε έκτοπο ή «καταδυόμενο» αδένα, καθώς και όταν θεωρείται χρήσιμος ο ταυτόχρονος υπολογισμός του «uptake» του ραδιοφαρμάκου από τον θυρεοειδή). Λαμβάνεται πρόσθια λήψη για 500.000 κρούσεις και επικουρικά δύο ακόμη πρόσθιες λοξές λήψεις (αριστερή και δεξιά) για ίδιο χρόνο με την πρόσθια, ενώ σε όλες τις λήψεις είναι χρήσιμο να σημειώνονται οι θέσεις των όζων και η σφαγιτιδική εντομή.

Ως «uptake» του θυρεοειδούς αδένα ορίζεται το επί τοις % ποσοστό του ραδιοφαρμάκου από τη συνολική δόση που χορηγήθηκε, το οποίο συγκεντρώνεται στον αδένα. Ο υπολογισμός του uptake μπορεί να συνδυαστεί με τη σπινθηρογραφική απεικόνιση (συνήθως με τη χορήγηση  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate ή  $^{123}\text{I}$ ) ή να πραγματοποιηθεί ως ανεξάρτητη εξέταση (π.χ. με τη χορήγηση 0,37 – 0,74 MBq  $^{131}\text{I}$  ή  $^{123}\text{I}$ ) και τη μέτρηση των κρούσεων με ειδικό «probe» που αποτελείται από ένα κρύσταλλο NaI (TI) διαστάσεων συνήθως 5 X 5 cm προσαρμοσμένο σε ένα κατευθυντή. Το uptake υπολογίζεται με τον τύπο:

$$\% \text{ uptake} = \frac{\text{κρούσεις} / 1' \text{ θυρεοειδούς} - \text{κρούσεις} / 1' \text{ μηρού}}{\text{κρούσεις} / 1' \text{ χορηγούμενου } \rho/\phi \text{ X παράγοντα υποδιπλασιασμού}} \times 100$$

Όταν συνδυάζεται με τη σπινθηρογραφική απεικόνιση με γ-camera υπολογίζεται εύκολα με κατάλληλα «softwares». Οι φυσιολογικές τιμές του uptake για το  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate κυμαίνονται από 0,5% έως 2,5% (κατά άλλους 3%) στα 20 min μετά τη χορήγηση, ενώ για το  $^{131}\text{I}$  το uptake φτάνει το 27% στις 2 ½ h και το 14-55% στις 24 h.

Σε λίγες περιπτώσεις ο υπολογισμός του uptake (συνήθως με  $^{131}\text{I}$ ) συνδυάζεται με τη χορήγηση υπερχλωρικού καλίου (perchlorate test) για τη διάγνωση διαταραχών στην οργανοποίηση του ιωδίου όπως σε θυρεοειδίτιδα Hashimoto ή συγγενείς ενζυμικές διαταραχές (π.χ. έλλειψη υπεροξειδάσης).

### Σπινθηρογραφικές Μελέτες

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η κατάλληλη προετοιμασία του εξεταζομένου. Η δεξαμενή ιωδίου του σώματος πρέπει να είναι κατά το δυνατόν ελαττωμένη (δίαιτα χαμηλή σε ιώδιο ή άλλες ανταγωνιστικές ουσίες) ενώ για 1-2 μήνες πριν την εξέταση

πρέπει να αποφεύγεται η χρήση σκευασμάτων που περιέχουν ιώδιο (π.χ. Betadine, σκιαγραφικά, αμιοδαρόνη). Τα αντιθυροειδικά φάρμακα θεωρείται σκόπιμο να διακόπτονται μια εβδομάδα πριν το σπινθηρογράφημα, ενώ όσοι ασθενείς λαμβάνουν T3 ή T4, η αγωγή διακόπτεται για τουλάχιστον 2 και 4 εβδομάδες αντίστοιχα. Απαραίτητη είναι επίσης η καλή λήψη του ιστορικού, η συλλογή όλων των σχετικών παρακλινικών εξετάσεων (π.χ. υπερηχογράφημα, τιμές θυροειδικών ορμονών στο αίμα), καθώς και η ενημέρωση του εξεταζομένου για τη διαδικασία.

Όταν χορηγείται ραδιενεργό ιώδιο per os (για διαγνωστικούς ή θεραπευτικούς σκοπούς), ο ασθενής πρέπει να είναι νηστικός πριν (από το προηγούμενο βράδυ) και τουλάχιστον 5 h μετά τη λήψη, για την καλύτερη απορρόφηση του ραδιοφαρμάκου. Θεωρούμε σκόπιμο τέλος να σημειώσουμε ότι το σπινθηρογράφημα παρέχει κυρίως λειτουργικές πληροφορίες, ενώ η εκτίμηση της ανατομίας του αδένα παρέχεται με μεγαλύτερη ακρίβεια και ιδιαίτερη ευκολία με το υπερηχογράφημα (η εκτέλεση του οποίου πρέπει να προηγείται της σπινθηρογραφικής απεικόνισης). Στο φυσιολογικό σπινθηρογράφημα θυροειδούς η θέση, το σχήμα και το μέγεθος του αδένα είναι εντός των φυσιολογικών ορίων, ενώ η συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου ομοιογενής. Το ποσοστό πρόσληψης αυτού (uptake) έχει φυσιολογική τιμή. Στην συνήθη απεικόνιση με  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate η συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στον θυροειδή πρέπει να έχει ένταση ανάλογη με εκείνη στους σιελογόνους αδένες. Πριν την έναρξη του σπινθηρογραφήματος ο εξεταζόμενος πίνει νερό για να αποφευχθεί η φυσιολογική συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στον οισοφάγο, που ενδέχεται να ερμηνευθεί εσφαλμένα ως έκτοπος θυροειδής ή ως «καταδυομένη» βρογχοκήλη. Συχνά, όπως ήδη αναφέραμε, ο αριστερός λοβός είναι μικρότερος του δεξιού, ενώ σε αρκετές περιπτώσεις απεικονίζεται και ο πυραμοειδής λοβός. Αξιοσημείωτο είναι ότι σε μελέτες με  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate που πραγματοποιήθηκαν σε ασυμπτωματικούς εξεταζόμενους χωρίς ιστορικό ή ευρήματα θυροειδικών παθήσεων ήταν ιδιαίτερα συχνή η λήψη παθολογικών σπινθηρογραφημάτων (συγκεκριμένα σε ποσοστό 30% η απεικόνιση του αδένα ήταν ανομοιογενής, ενώ σε ποσοστό 40% υπήρχαν ανωμαλίες στο περίγραμμα).

### **Παθολογικές καταστάσεις – Σπινθηρογραφικά ευρήματα**

#### **• Μη απεικόνιση του αδένα – Χαμηλό uptake**

Η μη απεικόνιση του θυροειδούς (ή η ασθενής συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου) σχετίζεται συχνά με λάθος προετοιμασία του εξεταζομένου. Η πρόσφατη εξωγενής χορήγηση ιωδίου (π.χ. χρήση Betadine, λήψη αμιοδαρόνης, χορήγηση σκιαγραφικών σε ακτινολογικές εξετάσεις, παρασκευάσματα από φύκια

θάλασσας κλπ.) εμποδίζει την πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου από τον θυρεοειδή αδένα λόγω ανταγωνισμού για τη σύνδεση με την αντλία ιωδίου. Με ανάλογο μηχανισμό επιδρούν και διάφορες τροφές (π.χ. λάχανα, γογγύλια) που περιέχουν θειοκυανικά άλατα τα οποία επίσης συνδέονται με την αντλία ιωδίου. Οι λαμβανόμενες θυρεοειδικές ορμόνες αναστέλλουν τον υποθαλαμοϋποφυ-σιακό άξονα («feedback»), με αποτέλεσμα την καταστολή της λειτουργίας του αδένα και τη μειωμένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου, ενώ όπως αναφέραμε και τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα επηρεάζουν την απεικόνιση (ιδίως όταν πραγματοποιούνται καθυστερημένες λήψεις με ραδιοϊσότοπα του ιωδίου). Παθήσεις που σχετίζονται με μη (ή ασθενή) απεικόνιση του θυρεοειδούς αδένα είναι ο υποθυρεοειδισμός, περιπτώσεις θυρεοειδίτιδας και ο έκτοπος αδέννας (γι' αυτό σε μη απεικόνιση του θυρεοειδούς πρέπει να ελέγχεται όλη η περιοχή από το στόμα έως και το μεσοθωράκιο, καθώς και η περιοχή των ωοθηκών).

- **Όζοι**

Η διερεύνηση όζων αποτελεί τη συχνότερη αιτία για την εκτέλεση σπινθηρογραφήματος θυρεοειδούς. Ανάλογα με το λειτουργικό τους «status» συγκριτικά με το λοιπό θυρεοειδικό παρέγχυμα, διακρίνονται σε «ψυχρούς» όταν συγκεντρώνουν λιγότερο ραδιοφάρμακο από το γύρω ιστό, «θερμούς» όταν συγκεντρώνουν περισσότερο, ενώ ορισμένοι χρησιμοποιούν και τον όρο «χλιαροί» για να χαρακτηρίσουν όζους με παρόμοια συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου με τον λοιπό αδένα.

Αν και η διάκριση των όζων σε «ψυχρούς» και «θερμούς» έχει επικρατήσει εδώ και δεκαετίες στην κλινική πράξη, πιθανώς πλέον δόκιμος είναι ο χαρακτηρισμός τους ως «λειτουργούντες» ή «μη λειτουργούντες». Οι λειτουργούντες όζοι (συγκεντρώνουν το ραδιοφάρμακο) διακρίνονται περαιτέρω σε μη αυτόνομους (όταν η λειτουργία τους είναι υπό τον έλεγχο της TSH) και αυτόνομους (όταν η λειτουργία τους είναι ανεξάρτητη από τα επίπεδα της TSH), με συχνό αποτέλεσμα την καταστολή του λοιπού αδένα μέσω μηχανισμού «feedback» από την επίδραση της μεγάλης ποσότητας ορμονών που εκκρίνονται από τον αυτόνομο ιστό, (π.χ. «τοξικό» αδένωμα). Η σπινθηρογραφική απεικόνιση όζων είναι ιδιαίτερα συχνή στον γενικό πληθυσμό και αυξάνεται με την ηλικία (από περίπου 17% στις ηλικίες 17-24, φτάνει στο 40% στις ηλικίες 51-80) ενώ έως και 50% των νεκροτομικών παρασκευασμάτων στον γενικό πληθυσμό περιέχουν όζους. Επισημαίνεται ότι η παρουσία όζων είναι συχνότερη στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες.

Οι απεικονιζόμενοι όζοι στο σπινθηρογράφημα οφείλονται συνήθως σε αδενώματα, αδενωματώδεις υπερπλασίες, κolloειδείς κύστες, καρκινώματα

θυρεοειδούς, αιματώματα, θυρεοειδίτιδες, αποστήματα, ίνωση και εξωτερικές μάζες που πιέζουν τον αδένα.

Οι συνηθέστερες αιτίες «ψυχρών» όζων είναι τα μη λειτουργούντα αδενώματα και οι κολλοειδείς κύστεις, ενώ οι θερμοί όζοι είναι στο μεγαλύτερο ποσοστό καλοήγη υπερλειτουργούντα αδενώματα. Η ευαισθησία του σπινθηρογραφήματος στην απεικόνιση όζων είναι περιορισμένη όταν το μέγεθός τους είναι μικρότερο του 1 cm και υπολείπεται σαφώς του υπερηχογραφήματος το οποίο αποτελεί την εξέταση εκλογής για την ανατομική εκτίμηση του θυρεοειδούς. Το σημαντικότερο κλινικό ερώτημα στη διερεύνηση των όζων είναι η πιθανότητα να περιέχουν νεοπλασματικό ιστό συνήθως από πρωτοπαθή καρκίνο του θυρεοειδούς. Οι μονήρεις «ψυχροί» όζοι έχουν πιθανότητα κακοήθειας σε ποσοστό 10-15% και συνήθως (περίπου 80%) πρόκειται για διαφοροποιημένο καρκίνωμα θυρεοειδούς. Αντίθετα, η πιθανότητα κακοήθειας μειώνεται σε περιπτώσεις πολλαπλών όζων ή μονήρους «θερμού» όζου (1-4% η συχνότητα καρκίνου). Υπάρχουν τέλος περιπτώσεις όπου απεικονίζεται ένας μεγάλος «ψυχρός» όζος σε συνδυασμό με ανομοιογενή - «μικροοζώδη» σπινθηρογραφική εικόνα του λοιπού θυρεοειδικού παρεγχύματος (dominant cold nodule) ή όπου ένας μονήρης όζος απεικονίζεται ως «χλιαρός» (σπανιότερα ως «θερμός») στο σπινθηρογράφημα με <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate, αλλά ως «ψυχρός» στη μελέτη με <sup>123</sup>I (ή <sup>131</sup>I). Σε αυτές τις περιπτώσεις η πιθανότητα κακοήθειας πλησιάζει εκείνη του μονήρους «ψυχρού» όζου.

Γενικά ο κίνδυνος καρκίνου σε «ψυχρό» όζο είναι μεγαλύτερος σε άρρενες, σε άτομα ηλικίας < 40 ετών, όταν υπάρχει ιστορικό ακτινοβολήσης της περιοχής, όταν αυξάνεται ταχέως το μέγεθος του όζου και όταν προκαλεί συμπτώματα (π.χ. δυσφαγία, σύνδρομο Horner's). Αντίθετα ο κίνδυνος κακοήθειας είναι μικρότερος όταν ο όζος καταλαμβάνει έναν ολόκληρο λοβό (συνήθως πρόκειται για θυρεοειδίτιδα), σε περιπτώσεις μαλακών όζων με ομαλά χείλη, καθώς και σε όζους πολύ μικρούς που δεν απεικονίζονται σπινθηρογραφικά. Κατά κανόνα πάντως οι μονήρεις «ψυχροί» όζοι καθώς και οι ευμεγέθεις «ψυχροί» όζοι με μικροοζώδη απεικόνιση του λοιπού παρεγχύματος ελέγχονται κυτταρολογικά (FNA, αναρρόφηση σε περίπτωση κύστης), ενώ σε αρκετές περιπτώσεις πραγματοποιείται χειρουργική εξαίρεση.

- **Φλεγμονές (θυρεοειδίτιδες)**

- I. Οξεία (πυώδης) θυρεοειδίτιδα

Πρόκειται για σπανιότατη πάθηση που οφείλεται σε μικροβιακή λοίμωξη, συνήθως από στρεπτόκοκκο, σταφυλόκοκκο, πνευμονιόκοκκο, κολοβακτηρίδιο ή ψευδομονάδα. Χαρακτηρίζεται από έντονα συμπτώματα και κλινικά σημεία, όπως

πόνο, πυρετό – ρίγος, ο αδένας είναι θερμός, ευαίσθητος και συχνά διογκωμένος, ενώ κατά κανόνα λείπουν ευρήματα υπέρ ή υποθυρεοειδισμού. Τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα είναι συνήθως φυσιολογικά, ενώ φυσιολογική είναι και η συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου (uptake) στον αδένα (σε λίγες περιπτώσεις το uptake είναι μειωμένο).

## II. Υποξεία θυρεοειδίτιδα (de Quervain's)

Είναι αγνώστου αιτιολογίας φλεγμονή του αδένα, αν και παρουσιάζεται συχνά μετά από ιογενείς λοιμώξεις του ανωτέρου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. φαρυγγίτιδα), γεγονός που την κάνει να θεωρείται από αρκετούς ως ιογενούς αιτιολογίας. Υπάρχει πόνος και ευαισθησία στην περιοχή του αδένα σε συνδυασμό με χαμηλή έως μέτρια πυρετική κίνηση, ενώ συχνά συνυπάρχει εικόνα υπερθυρεοειδισμού (στην οξεία φάση). Εργαστηριακώς υπάρχουν αυξημένες τιμές ΤΚΕ και θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα, ενώ ελαφρώς αυξημένος είναι σε αρκετές περιπτώσεις και ο τίτλος των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων. Αντίθετα, το uptake είναι χαμηλό (χαρακτηριστικός είναι ο συνδυασμός ↓ uptake και ↑ θυρεοειδικών ορμονών) ενώ και η σπινθηρογραφική απεικόνιση είναι ασθενής ή απουσιάζει εντελώς.

Η διάρκεια της νόσου είναι συνήθως 3-6 εβδομάδες με πιθανότητα χαμηλής έντασης αναζωπύρωσης για αρκετούς μήνες, ενώ ένα ποσοστό περίπου 10% μπορεί να εκδηλώσει για μακρά περίοδο υποθυρεοειδισμό.

## III. Χρόνια – αυτοάνοσος θυρεοειδίτιδα (Hashimoto's)

Θεωρείται αυτοάνοσης αιτιολογίας και συχνά συνυπάρχει με άλλες αυτοάνοσες νόσους (όπως κακοήθης αναιμία, σύνδρομο Sjögren's, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα, νόσος Addison's). Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από λεμφοκυτταρική διήθηση του αδένα, που συνοδεύεται σε πολλές περιπτώσεις από ίνωση. Προσβάλλει συνήθως γυναίκες ηλικίας 30-50 ετών ενώ παρουσιάζει αυξημένη συχνότητα σε μέλη της ίδιας οικογένειας. Παρατηρείται αύξηση του μεγέθους του θυρεοειδούς, ο οποίος είναι σκληρός και ανώμαλος. Σε λίγες περιπτώσεις υπάρχει υπερθυρεοειδισμός (στην οξεία φάση). Από τα εργαστηριακά ευρήματα παρατηρείται σημαντική αύξηση του τίτλου των αντιθυρεοειδικών και αντιμικροσωματικών αντισωμάτων, ενώ οι τιμές των θυρεοειδικών ορμονών μπορεί να είναι φυσιολογικές, μειωμένες ή αυξημένες (αν και συνήθως είναι φυσιολογικές ή μειωμένες). Το uptake του αδένα επίσης ποικίλει, αν και κατά κανόνα είναι φυσιολογικό ή μειωμένο (σε περιπτώσεις υποθυρεοειδισμού). Στο σπινθηρογράφημα ο αδένας απεικονίζεται συνήθως με ανομοιογενή συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου, ενώ συχνά συνυπάρχουν ένας ή περισσότεροι



«ψυχροί» όζοι (σπάνια και «θερμοί»). Αρκετά συχνά η απεικόνιση του αδένου είναι ασθενής, ενώ δεν αποκλείεται και η απουσία παθολογικών ευρημάτων στο σπινθηρογράφημα.

#### IV. Θυρεοειδίτιδα Riedel's

Σπανιότατη νόσος, αγνώστου αιτιολογίας, που προσβάλλει κυρίως γυναίκες ηλικίας 30-60 ετών. Κατά τη φυσική εξέταση ο αδένος είναι διογκωμένος και ιδιαίτερα σκληρός, λόγω της ινώδους διηθήσεως του θυρεοειδούς. Υπάρχουν συχνά συμπτώματα από πίεση των παρακείμενων οργάνων, όπως δύσπνοια, δυσφαγία, βράγχος φωνής ή συριγμός. Συχνά συνυπάρχει διάχυτη ίνωση στο μεσοθωράκιο, τον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο και τα χολαγγεία. Η νόσος μπορεί να παραμείνει για μεγάλο χρονικό διάστημα σταθερή ή να παρουσιάζει βραδεία επιδείνωση προκαλώντας υποθυρεοειδισμό. Η λειτουργία του αδένου είναι κατά κανόνα φυσιολογική (τιμές θυρεοειδικών ορμονών και uptake ε.φ.ο.) αν και προοδευτικά ελαττώνεται όσο επεκτείνεται η ινώδης διήθηση του αδένου. Η σπινθηρογραφική εικόνα έχει συνήθως χαρακτηριστικά οζώδους βρογχοκήλης.

#### V. Μετακτινική θυρεοειδίτιδα

Αποτελεί σπάνια επιπλοκή της θεραπείας με  $^{131}\text{I}$  (συνήθως μετά από υψηλές δόσεις). Χαρακτηρίζεται από ευαισθησία του αδένου και αυξημένη έκκριση θυρεοειδικών ορμονών στην κυκλοφορία, οι οποίες συχνά προκαλούν υπερθυρεοειδισμό. Η σπινθηρογραφική απεικόνιση ποικίλει χωρίς παθολογικά ευρήματα.

#### • Βρογχοκήλη

Ως βρογχοκήλη ορίζεται η αύξηση του μεγέθους του θυρεοειδούς αδένου, ενώ όταν συνυπάρχουν και όζοι, χαρακτηρίζεται ως οζώδης (ή πολυοζώδης όταν υπάρχουν πολλοί όζοι) βρογχοκήλη. Η απλή ιδιοπαθής βρογχοκήλη παρατηρείται συχνά κατά την εφηβεία ή την εγκυμοσύνη (σπανιότερα σε μεγαλύτερα άτομα) και σχετίζεται μάλλον με έντονη διέγερση του αδένου από την TSH στη διαδικασία αύξησης της παραγωγής θυρεοειδικών ορμονών ώστε να καλυφθούν οι μεταβολικές ανάγκες του οργανισμού. Η πολυοζώδης βρογχοκήλη είναι ιδιαίτερα συχνή σε άτομα μεγάλης ηλικίας (υπολογίζεται ότι έως και το 60% των ατόμων ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών έχουν πολυοζώδη βρογχοκήλη), ενώ σε αρκετές περιπτώσεις συνυπάρχει και υπερθυρεοειδισμός. Η αιτιολογία της νόσου δεν είναι σαφής αν και έχει συνδυαστεί με έλλειψη ιωδίου ενώ φαίνεται να υπάρχει και οικογενής χαρακτήρας. Όπως αναφέραμε, η κλινική πιθανότητα καρκίνου δεν υπερβαίνει το 1-4%. Το σπινθηρογράφημα απεικονίζει τον αδένου με αυξημένο μέγεθος και ανομοιογενή συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου δημιουργώντας την εικόνα πολλαπλών «ψυχρών»

ή / και «θερμών» όζων. Σε παρουσία αυτόνομων «θερμών» όζων παρατηρείται ασθενής πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου από το λοιπό θυρεοειδικό παρέγχυμα. Το συνολικό uptake είναι συνήθως φυσιολογικό ή αυξημένο (σπάνια μειωμένο) ανάλογα με τη λειτουργική κατάσταση του αδένου.

Η κάθοδος του διογκωμένου αδένου οπισθοστερνικά («καταδυομένη» βρογχοκήλη) είναι αρκετά συχνή και είναι δυνατόν να προκαλεί πιεστικά φαινόμενα στην τραχεία ή τον οισοφάγο. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με το σπινθηρογράφημα εφόσον ο οπισθοστερνικός ιστός είναι λειτουργικός. Ισότοπα εκλογής θεωρούνται το  $^{123}\text{I}$  ή το  $^{131}\text{I}$  δεδομένου ότι συνήθως η ποσότητα του θυρεοειδικού ιστού είναι περιορισμένη (και η συγκέντρωση του  $^{123}\text{I}$  ή  $^{131}\text{I}$  είναι σημαντικά μεγαλύτερη από αυτήν του  $^{99\text{m}}\text{Tc-pertechnetate}$ ) ενώ και η ενέργεια της  $\gamma$ -ακτινοβολίας αυτών των ραδιονουκλιδίων (και ιδίως του  $^{131}\text{I}$ ) διαπερνά καλύτερα το στέρνο.

Η νόσος Graves' («τοξική διάχυτη βρογχοκήλη») αποτελεί τη συχνότερη αιτία υπερθυρεοειδισμού. Είναι αυτοάνοση πάθηση, κατά την οποία παράγονται αντισώματα που συνδέονται στους υποδοχείς της TSH προκαλώντας υπερτροφία του αδένου και αυξημένη σύνθεση και έκκριση θυρεοειδικών ορμονών. Εκτός της βρογχοκήλης (κατά κανόνα χωρίς όζους) και του υπερθυρεοειδισμού συνυπάρχει συχνά διηθητική οφθαλμοπάθεια (εξώφθαλμος), διηθητική δερματοπάθεια (προκνημιαίο μυξοίδημα) και ακροπάθεια (πληκτροδακτυλία). Επιπλέον υπάρχουν μη ειδικές εκδηλώσεις από το νευρικό σύστημα (νευρική τρέμηση, τρόμος, συναισθηματικές διαταραχές), από το καρδιαγγειακό (ταχυκαρδία, αρρυθμίες, αίσθημα παλμών), από το γαστρεντερικό (διάρροια), μεταβολικές διαταραχές (αυξημένη παραγωγή θερμότητας, απώλεια βάρους, οστεοπόρωση, μυϊκή αδυναμία), καθώς και διαταραχές εμμήνου ρύσεως – γονιμότητας. Οι τιμές των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα είναι αυξημένες (αντίθετα η TSH ελαττωμένη λόγω feedback), ενώ αυξημένο είναι και το uptake του αδένου (αν και σε λίγες περιπτώσεις οι ασθενείς είναι ευθυρεοειδικοί). Αυξημένος είναι ο τίτλος των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων, ενώ ανιχνεύονται και άλλα αντισώματα, όπως η Thyroid – Stimulating Immunoglobulin (TSI) και ο παράγων Long – Acting Thyroid Stimulator (LATS). Στο σπινθηρογράφημα ο θυρεοειδής αδένος παρουσιάζει διάχυτα αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου (αν και σε λίγες περιπτώσεις μπορεί να απεικονίζονται όζοι λόγω συνύπαρξης οζώδους βρογχοκήλης), το μέγεθος του αδένου είναι συνήθως αυξημένο, ενώ συχνά απεικονίζεται και πυραμοειδής λοβός.

- **Καρκίνος θυρεοειδούς**

Διάφοροι τύποι νεοπλασμάτων εντοπίζονται στον θυρεοειδή αδένου. Ως επί το πλείστον πρόκειται για πρωτοπαθή νεοπλασμάτα με συχνότερα τα διαφοροποιημένα

(θηλώδη, θυλακιώδη) και πιο σπάνια τα αναπλαστικά και τα μυελοειδή καρκινώματα (προέρχονται από τα κύτταρα C). Τα θηλώδη καρκινώματα συχνά περιέχουν και θυλακιώδη στοιχεία (μικτά καρκινώματα). Τα θηλώδη καρκινώματα του θυρεοειδούς είναι γενικά καλής πρόγνωσης (θνησιμότητα < 1% στα 10 έτη).

Η πρόγνωση είναι χειρότερη σε γυναίκες άνω των 50 ετών και άνδρες άνω των 40 ετών, ενώ γενικά οι άρρενες έχουν πιο κακοήθεις όγκους σύμφωνα με την ιστολογική εξέταση. Η παρουσία μεγάλου πρωτοπαθούς όγκου (> 5 cm), η αρχική διήθηση των επιχώριων ιστών, η παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων, καθώς και η τοπική υποτροπή επιβαρύνουν την πρόγνωση. Αντίθετα, η πρόγνωση είναι ιδιαίτερα ευνοϊκή σε μικρούς (< 1,5 cm) όγκους με απουσία μεταστάσεων. Γενικά τα θηλώδη καρκινώματα δίνουν συχνά επιχώριες μεταστάσεις συνήθως σε λεμφαδένες (50-90%), αλλά είναι σπάνιες οι απομακρυσμένες εντοπίσεις στους πνεύμονες, τα οστά και τον εγκέφαλο (< 1% κατά τη διάγνωση και στο 4-25% των ασθενών). Τα θυλακιώδη καρκινώματα αποτελούν το 10-20% των θυρεοειδικών νεοπλασμάτων. Είναι συχνά πολυεστιακά, εντοπίζονται σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς (συγκριτικά με τα θηλώδη) και δίνουν συχνά απομακρυσμένες μεταστάσεις (κυρίως σε οστά και πνεύμονες), ενώ η συχνότητα διήθησης των επιχωρίων λεμφαδένων είναι σχετικά μικρή (< 10%). Η πρόγνωσή τους είναι σημαντικά χειρότερη από τα θηλώδη.

Τα αναπλαστικά καρκινώματα είναι σχετικά σπάνια και έχουν ιδιαίτερα κακή πρόγνωση (η πλειοψηφία των ασθενών καταλήγει σε διάστημα 6-12 μηνών). Τα μυελοειδή καρκινώματα είναι σπάνια και συχνά συνδυάζονται με άλλες νεοπλασματικές παθήσεις στα πλαίσια του συνδρόμου πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου II (συνδυασμός μυελοειδούς καρκινώματος, φαιοχρωμοκυττώματος, πολλαπλής νευρινωμάτωσης και συνδρόμου Marfan). Σε πολλές περιπτώσεις προσβάλλονται μέλη της ίδιας οικογένειας. Οι όγκοι προέρχονται από τα παραθυλακιώδη κύτταρα (κύτταρα C) και συχνά προκαλούν πονοκεφάλους, εξάψεις και διάρροιες, λόγω της έκκρισης ουσιών όπως ισταμίνη, σεροτονίνη, προσταγλανδίνες και ACTH. Συνήθως οι τιμές καλσιτονίνης στο πλάσμα είναι αυξημένες, ενώ η παρακολούθηση των τιμών της είναι χρήσιμη για τη μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών. Η μέτρηση των επιπέδων καλσιτονίνης στους συγγενείς των πασχόντων (συχνά προ και μετά διέγερση με πενταγαστρίνη) είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για τη διάγνωση του καρκίνου σε πρώιμα στάδια ή της υπερπλασίας των C κυττάρων (προκαρκινωματώδης κατάσταση) σε περιπτώσεις με οικογενή χαρακτήρα της νόσου.

Οι καρκίνοι του θυρεοειδούς απεικονίζονται συνήθως στο σπινθηρογράφημα ως μονήρεις «ψυχροί» όζοι (σπανιότερα ως «χλιαροί» ή «θερμοί»), ενώ λιγότερο

συχνά εντοπίζονται σε περιπτώσεις πολυζώδους βρογχοκήλης. Στα διαφοροποιημένα καρκινώματα είναι δυνατή η απεικόνιση μεταστάσεων με σπινθηρογράφημα με  $^{131}\text{I}$ , εφόσον έχει προηγηθεί ολική θυρεοειδεκτομή και καταστροφή (συνήθως με θεραπευτική δόση  $^{131}\text{I}$ ) των υπολειμμάτων θυρεοειδικού ιστού. Απαιτείται κατάλληλη προετοιμασία του ασθενή (αποφυγή ιωδιούχων σκευασμάτων, έγκαιρη διακοπή της θεραπείας υποκατάστασης), ενώ η TSH πρέπει να έχει τιμή  $> 30 \mu\text{IU/ml}$  (αρκετοί υποστηρίζουν ότι είναι σκόπιμο η τιμή της να πλησιάζει τις  $50 \mu\text{IU/ml}$ ) ώστε να επιτευχθεί διέγερση του θυρεοειδικού ιστού (υπολειμματικού ή μεταστατικού) για να προσλάβει έντονα το  $^{131}\text{I}$ . Η δόση του ραδιοφαρμάκου είναι σκόπιμο να κυμαίνεται μεταξύ  $185\text{-}370 \text{ MBq}$ , ενώ η απεικόνιση πραγματοποιείται  $48 \text{ h}$  ή και  $72 \text{ h}$  μετά τη χορήγηση (per os σε κάψουλα).

Η συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στους σιελογόνους αδένες, στο γαστρεντερικό και στο ουροποιητικό (νεφρά, κύστη) θεωρείται φυσιολογική. Η συγκέντρωση στο ήπαρ σχετίζεται με τη διάσπαση ραδιενεργών θυρεοειδικών ορμονών – πρωτεϊνών από υπολειπόμενο ή μεταστατικό (καλά διαφοροποιημένο) θυρεοειδικό ιστό. Αν και το σπινθηρογράφημα με  $^{131}\text{I}$  χρησιμοποιείται ευρέως για την ολόσωμη απεικόνιση, δεδομένου ότι παρέχει τη δυνατότητα καθυστερημένων λήψεων, σε αρκετά κέντρα εφαρμόζεται η ολόσωμη απεικόνιση με  $^{123}\text{I}$  (πλεονεκτεί στην ενέργεια της γ-ακτινοβολίας, ενώ δεν παρατηρείται φαινόμενο καταστολής – «stunning» όπως συμβαίνει σε αρκετές περιπτώσεις με το  $^{131}\text{I}$ ). Άλλα ραδιοφάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι το  $^{201}\text{Tl}$ , το  $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$  (σπανιότερα το  $^{99\text{m}}\text{Tc-tetrofosmin}$ ) και η  $^{18}\text{FDG}$  (PET απεικόνιση) για την ανίχνευση μεταστάσεων από διαφοροποιημένα αλλά και αδιαφοροποίητα (δεν συγκεντρώνουν το  $^{131}\text{I}$  και το  $^{123}\text{I}$ ) καρκινώματα του θυρεοειδούς. Για τον έλεγχο του μυελοειδούς καρκινώματος χρησιμοποιείται το σπινθηρογράφημα με  $^{131}\text{I}$  (ή  $^{123}\text{I}$ ) MIBG, με  $^{111}\text{In}$  (ή  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) επισημασμένα ανάλογα της σωματοστατίνης και με  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (V) DMSA, ενώ αρκετά καλά αποτελέσματα δίνει και η απεικόνιση με  $^{201}\text{Tl}$  ή  $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ . Σημαντική είναι επίσης η συχνή μέτρηση των επιπέδων της θυρεοσφαιρίνης (Tg) για τη μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών με διαφοροποιημένο καρκίνο θυρεοειδούς. Οι τιμές της μετά τη θυρεοειδεκτομή και την καταστροφή του θυρεοειδικού υπολείμματος είναι πολύ χαμηλές (κοντά στο 0). Αύξηση των τιμών της είναι ενδεικτική τοπικής υποτροπής ή μεταστάσεων. Αρκετές μελέτες έχουν συγκρίνει την ευαισθησία της θυρεοσφαιρίνης με εκείνη του ολόσωμου σπινθηρογραφήματος με  $^{131}\text{I}$  για την ανίχνευση τοπικής υποτροπής ή μεταστάσεων, με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Στα περισσότερα κέντρα συνδυάζεται το ολόσωμο

σπινθηρογράφημα και οι διαδοχικές μετρήσεις της θυρεοσφαιρίνης για την καλύτερη παρακολούθηση των ασθενών.

### **Θεραπεία παθήσεων του θυρεοειδούς με <sup>131</sup>I**

Όπως ήδη αναφέραμε το <sup>131</sup>I εκπέμπει β-ακτινοβολία, στοιχείο που σε συνδυασμό με την εκλεκτική του πρόσληψη και οργανοποίηση από το θυρεοειδικό ιστό, το καθιστά αξιολογότερο ραδιοφάρμακο για τη θεραπεία αρκετών καλόηθων και κακόηθων παθήσεων του θυρεοειδούς. Η β-ακτινοβολία προκαλεί ιονισμούς που ακολουθούνται από χρωμοσωματικές αλλοιώσεις, με τελικό αποτέλεσμα την αδυναμία των κυττάρων να πολλαπλασιαστούν. Η χορήγηση του <sup>131</sup>I γίνεται σε μορφή κάψουλας (αποφεύγεται έντονα η χορήγηση διαλυμάτων), ενώ ακολουθείται η προετοιμασία που αναφέραμε για την εκτέλεση του σπινθηρογραφήματος, ώστε να εξασφαλίζεται η κατά το δυνατόν μέγιστη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στα θυρεοειδικά κύτταρα με την όσο το δυνατό μικρότερη συγκέντρωση στους υγιείς ιστούς.

Οι καλοήθεις παθήσεις στις οποίες εφαρμόζεται θεραπεία με <sup>131</sup>I είναι η νόσος Graves', η «τοξική» πολυοζώδης βρογχοκήλη (σπανιότερα εφαρμόζεται και σε μη τοξική πολυοζώδη βρογχοκήλη) και ο «τοξικός» μονήρης «θερμός» όζος («τοξικό» αδένωμα). Απόλυτες αντενδείξεις είναι η εγκυμοσύνη και η γαλουχία, ενώ σχετικές αντενδείξεις είναι το μεγάλο μέγεθος του αδένα (ή του αδενώματος) και η μικρή ηλικία (< 25 ετών). Στη νόσο Graves' η δόση του ραδιοφαρμάκου είτε είναι καθορισμένη (χαμηλή 111-185 MBq ή υψηλή 370-555 MBq), είτε καθορίζεται λαμβάνοντας υπόψιν το μέγεθος και το uptake του αδένα. Χρήσιμος τύπος για τον υπολογισμό της δόσης είναι:

$$D = \text{βάρος θυρεοειδούς (gr)} \times 80 - 160 \mu\text{Ci} / \text{gr} \times \frac{100}{\text{uptake}}$$

Γενικά, όσο μεγαλύτερη είναι η δόση, τόσο πιο αποτελεσματική είναι η θεραπεία, αλλά τόσο μεγαλύτερη και η πιθανότητα υποθυρεοειδισμού (αναφέρεται ότι ακόμη και με χαμηλές δόσεις πάνω από το 70% των ασθενών θα μεταπέσουν σε υποθυρεοειδισμό εντός 10 ετών). Μετά τη θεραπευτική χορήγηση του <sup>131</sup>I οι ασθενείς γίνονται ευθυρεοειδικοί εντός 2-6 μηνών, γεγονός που καθιστά αναγκαία την έναρξη συντηρητικής αγωγής μετά τη χορήγηση του <sup>131</sup>I και μέχρι να αποκατασταθεί η θυρεοειδική λειτουργία σε φυσιολογικά πλαίσια. Τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα διακόπτονται τουλάχιστον 72 ώρες πριν τη χορήγηση του <sup>131</sup>I και μπορούν να χορηγηθούν ξανά 72 h μετά τη λήψη ιωδίου σε συνδυασμό συχνά με b-blockers.

Για τη θεραπεία του «τοξικού» αδενώματος και της «τοξικής» πολυοζώδους βρογχοκήλης απαιτούνται μεγαλύτερες δόσεις (555-925 MBq), ενώ ακόμη μεγαλύτερες δόσεις (της τάξης των 1110 MBq) χορηγούνται σε ασθενείς με μη «τοξική» πολυοζώδη βρογχοκήλη.

Κύριες παρενέργειες από τη θεραπευτική χορήγηση του  $^{131}\text{I}$  σε ασθενείς με διάφορες μορφές υπερθυρεοειδισμού είναι ο επακόλουθος υποθυρεοειδισμός (παρατηρείται συνήθως σε νόσο Graves' και πολύ σπανιότερα στις άλλες παθήσεις) και η «θυρεοτοξική κρίση» ή έστω η επιδείνωση του υπερθυρεοειδισμού λόγω απελευθέρωσης μεγάλης ποσότητας αποθηκευμένων ορμονών από τον αδένα (αντιμετωπίζεται με την κατάλληλη αντιθυρεοειδική αγωγή – διακόπτεται σε ευαίσθητα άτομα 48 h πριν τη χορήγηση του ιωδίου και χορηγείται εκ νέου 72 h μετά τη λήψη του  $^{131}\text{I}$ ). Άλλες σπανιότερες παρενέργειες είναι η μετακτινική θυρεοειδίτιδα ή σιαλαδενίτιδα. Η συχνότητα καρκινογένεσης καθώς και γενετικών ανωμαλιών δεν φαίνεται να είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με  $^{131}\text{I}$  συγκριτικά με εκείνους που ακολούθησαν αγωγή με αντιθυρεοειδικά φάρμακα ή υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση.

Ιδιαίτερα σημαντική εφαρμογή έχει η χορήγηση  $^{131}\text{I}$  στους ασθενείς με διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς.

Παρά το ότι συνήθως ο διαφοροποιημένος καρκίνος του θυρεοειδούς απεικονίζεται στο σπινθηρογράφημα μη λειτουργικός («ψυχρός» όζος), μετά από αύξηση των επιπέδων της TSH προσλαμβάνει επαρκή ποσότητα  $^{131}\text{I}$  ώστε να καταστρέφεται.

Πρακτικά, σε όλες τις περιπτώσεις παραμένει μετά τη χειρουργική εξαίρεση κάποια ποσότητα θυρεοειδικού ιστού στην περιοχή του αδένα, για την καταστροφή του οποίου χορηγούνται 1110-5550 MBq  $^{131}\text{I}$  (συνήθως 2960-3700 MBq).

Η καταστροφή του θυρεοειδικού υπολείμματος είναι απαραίτητη, αφενός μεν διότι φαίνεται να μειώνεται έτσι η πιθανότητα τοπικής υποτροπής ή απομακρυσμένων μεταστάσεων σε περιπτώσεις πολυεστιακού καρκίνου και αφετέρου δε γίνεται εφικτή η παρακολούθηση των ασθενών με μέτρηση των επιπέδων της θυρεοσφαιρίνης και ολόσωμη απεικόνιση με  $^{131}\text{I}$ . Το  $^{131}\text{I}$  για καταστροφή του θυρεοειδικού υπολείμματος δίνεται τουλάχιστον ένα μήνα μετά την επέμβαση (αρκετοί υποστηρίζουν την πάροδο μεγαλύτερου χρονικού διαστήματος), αφού έχει προηγηθεί κατάλληλη προετοιμασία του ασθενή (σύμφωνα με όσα αναφέραμε και για την εκτέλεση του ολόσωμου σπινθηρογραφήματος με  $^{131}\text{I}$ ). Η τιμή της TSH πρέπει να είναι μεγαλύτερη από 30  $\mu\text{IU/ml}$  (30-50  $\mu\text{IU/ml}$ ), το υπόλειμμα να προσλαμβάνει το  $^{131}\text{I}$  γεγονός που αποδεικνύεται είτε με την απεικόνιση σε σπινθηρογράφημα με  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate ή

με υπολογισμό του uptake, ενώ απαραίτητο κρίνουμε να έχει πραγματοποιηθεί και CT (χωρίς σκιαγραφικό) ή MRI εγκεφάλου, για να αποκλεισθεί η περίπτωση εγκεφαλικών μεταστάσεων όπου η θεραπευτική χορήγηση του  $^{131}\text{I}$  αντενδείκνυται διότι υπάρχει κίνδυνος εγκεφαλικού οιδήματος. Μία έως δύο εβδομάδες μετά τη λήψη του  $^{131}\text{I}$  ο ασθενής υποβάλλεται σε ολόσωμη σπινθηρογραφική απεικόνιση για την καλύτερη σταδιοποίηση της νόσου. Σε περιπτώσεις με μεγάλη ποσότητα θυρεοειδικού υπολείμματος η θεραπεία με  $^{131}\text{I}$  δεν είναι αποτελεσματική και απαιτείται χειρουργικός καθαρισμός.

Μετά τη θεραπευτική χορήγηση του  $^{131}\text{I}$  για καταστροφή του θυρεοειδικού υπολείμματος, οι ασθενείς παρακολουθούνται με συχνές μετρήσεις της θυρεοσφαιρίνης και υποβάλλονται σε ολόσωμο σπινθηρογράφημα μετά 6-12 μήνες. Σε περιπτώσεις ανάδειξης υπολειμματικού ιστού ή μεταστάσεων χορηγείται εκ νέου θεραπευτική δόση  $^{131}\text{I}$  (3700-7400 MBq) ύστερα από κατάλληλη προετοιμασία όπως προαναφέραμε και η διαδικασία επαναλαμβάνεται έως ότου δεν απεικονίζεται θυρεοειδικός ιστός ή η συνολική δόση που έχει χορηγηθεί υπερβεί τα 18500-37000 MBq. Η χορήγηση θεραπευτικών δόσεων  $^{131}\text{I}$  μεγαλύτερων από 555 MBq (όπως στις περιπτώσεις καρκίνου θυρεοειδούς) απαιτεί την παραμονή του ασθενούς σε θωρακισμένο δωμάτιο μέχρι να μειωθεί η εκπεμπόμενη ακτινοβολία σε επιτρεπτά όρια. Τόσο στους ασθενείς που λαμβάνουν μικρές δόσεις  $^{131}\text{I}$  για τη θεραπεία καλοήθων παθήσεων του θυρεοειδούς όσο και σε εκείνους που λαμβάνουν μεγάλες δόσεις δίνονται σαφείς οδηγίες ακτινοπροστασίας για τη μείωση της ακτινικής επιβάρυνσης τόσο των ιδίων όσο και των οικείων τους. Συστήνεται να αποφεύγεται η στενή και μακροχρόνια επαφή με μικρά παιδιά και εγκύους τουλάχιστον για 7-10 ημέρες, να χρησιμοποιούν ατομικά οικιακά σκεύη και να πλένουν χωριστά τα ρούχα τους, να καταναλώνουν μεγάλη ποσότητα υγρών και να ουρούν όσο το δυνατόν πιο συχνά αδειάζοντας δύο φορές το καζανάκι μετά από κάθε ούρηση, ενώ εάν απαιτηθεί η νοσηλεία τους το προσωπικό πρέπει να είναι ενημερωμένο και έμπειρο. Η κύηση επιτρέπεται 6-9 μήνες μετά τη λήψη υψηλών δόσεων θεραπευτικού  $^{131}\text{I}$  (π.χ. 3700 MBq).

Απόλυτες αντενδείξεις για τη θεραπεία με  $^{131}\text{I}$  σε ασθενείς με διαφοροποιημένο καρκίνο θυρεοειδούς είναι η κύηση και ο θηλασμός, ενώ ως σχετικές αντενδείξεις θεωρούνται η βαριά ακράτεια ούρων, ο αρρυθμιστος υπερθυρεοειδισμός και η ενεργός θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση  $^{131}\text{I}$  σε ασθενείς με καρκίνο θυρεοειδούς είναι η καρκινογένεση (σπάνια σε συνολικές δόσεις < από 37000 MBq), όπως ανάπτυξη λευχαιμίας, καρκίνου του μαστού και καρκίνου της ουροδόχου κύστης, η

μυελοκαταστολή (παροδική) η οποία παρατηρείται συνήθως 4-8 εβδομάδες μετά τη χορήγηση, η μετακτινική σιελαδενίτιδα, η μετακτινική πνευμονίτιδα και πνευμονική ίνωση (κυρίως σε ασθενείς με πνευμονικές μεταστάσεις) και η ναυτία – έμετος που παρατηρείται τις πρώτες 12 h από τη χορήγηση (αντιμετωπίζεται με την προφυλακτική χορήγηση αντιεμετικών και την im χορήγηση κορτιζόνης πριν τη χορήγηση του  $^{131}\text{I}$  για την αποφυγή ακτινικής γαστρίτιδας).

Πιθανές θεωρούνται επίσης οι βλάβες των γονάδων με επακόλουθο γενετικές ανωμαλίες.

### **Σπινθηρογράφημα Παραθυρεοειδών Αδένων**

Οι παραθυρεοειδείς αδένες είναι συνήθως 4 και εντοπίζονται οι δύο άνω πίσω από τους άνω πόλους του θυρεοειδούς ή στην περιοχή του κρικοειδούς χόνδρου και οι δύο κάτω στην περιοχή των κάτω πόλων του θυρεοειδούς ή όχι σπάνια στην περιοχή του άνω πόλου του θύμου, στο μεσοθωράκιο ή σε άλλη έκτοπη θέση. Στο 2,5% των ασθενών ανευρίσκονται περισσότεροι των τεσσάρων παραθυρεοειδών αδένων. Το σπινθηρογράφημα παραθυρεοειδών αδένων εφαρμόζεται στη διαγνωστική προσπέλαση των ασθενών με υπερπαραθυρεοειδισμό και στην προεγχειρητική τους προετοιμασία. Για την απεικόνιση ενός παραθυρεοειδούς αδένου απαιτείται αύξηση του μεγέθους του τουλάχιστον κατά 30 φορές, για αυτό και η σπινθηρογραφική τεχνική έχει καλά αποτελέσματα (ευαισθησία 80-90%, ειδικότητα > 90%) σε περιπτώσεις αδενώματος, ενώ αντίθετα, τα αποτελέσματα δεν είναι ιδιαίτερα ικανοποιητικά σε ασθενείς με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή υπερπλασία των παραθυρεοειδών, όπου η αύξηση της μάζας τους είναι σημαντικά μικρότερη.

Δύο σπινθηρογραφικές τεχνικές εφαρμόζονται συνήθως για την απεικόνιση των παραθυρεοειδών αδένων. Στην πρώτη τεχνική («διπλό πρωτόκολλο») στον ασθενή χορηγούνται (iv) 75-111 MBq  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate και μετά από 20 min ίση δόση  $^{201}\text{Tl}$ . Ακολούθως λαμβάνονται εικόνες του τραχήλου και του μεσοθωρακίου ταυτόχρονα στο «παράθυρο» απεικόνισης του  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (140 keV) και στο «παράθυρο» χαμηλής ενέργειας του  $^{201}\text{Tl}$  (69-83 keV). Συνήθως λαμβάνεται και μια εικόνα στο «παράθυρο» των 69-83 keV πριν τη χορήγηση του  $^{201}\text{Tl}$ , που χρησιμοποιείται για τη διόρθωση της σκέδασης της ενέργειας του  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  στο «παράθυρο» του  $^{201}\text{Tl}$ . Αρκετοί προτιμούν τη χορήγηση πρώτα του  $^{201}\text{Tl}$  και τη σπινθηρογράφιση στο «παράθυρο» του  $^{201}\text{Tl}$  πριν τη χορήγηση του  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate, η λήψη όμως ανεξάρτητων εικόνων  $^{201}\text{Tl}$  και  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  απαιτεί τη δυνατότητα ακριβέστατης διόρθωσης κάθε πιθανής κίνησης ή μετατόπισης του ασθενή. Γενικά, η αρχή της τεχνικής αυτής βασίζεται στην ιδιότητα του  $^{201}\text{Tl}$  να προσλαμβάνεται τόσο από τον θυρεοειδή όσο και από τους



παραθυροειδείς αδένες, σε αντίθεση με το  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate που συγκεντρώνεται μόνο στον θυροειδή. Αφαιρώντας την εικόνα του  $^{99m}\text{Tc}$  (που καταγράφηκε στο «παράθυρο» των 140 keV) από την εικόνα του  $^{201}\text{Tl}$  (που καταγράφηκε στο «παράθυρο» των 69-83 keV) αναδεικνύεται η ραδιενεργός συγκέντρωση στους παραθυροειδείς (θυροειδής + παραθυροειδείς - θυροειδή = παραθυροειδείς). Επισημαίνεται ότι απαιτείται προετοιμασία του εξεταζομένου όμοια με το σπινθηρογράφημα θυροειδούς με  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate.

Στη δεύτερη τεχνική χορηγούνται (iv) 740-925 MBq  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI (ή  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrafosmin) και λαμβάνονται εικόνες 10-30 min και 2-4 h μετά τη χορήγηση, στην περιοχή του τραχήλου και του μεσοθωρακίου. Η έκπλυση του ραδιοφαρμάκου (washout) είναι ταχύτερη από τον θυροειδή συγκριτικά με τους υπερπλαστικούς ή αδενωματώδεις παραθυροειδείς επιτρέποντας έτσι την απεικόνισή τους (ειδικά σε περιπτώσεις αδενώματος), λόγω της συγκριτικά αυξανόμενης συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου σε αυτούς με την πάροδο του χρόνου. Σε αυτή την τεχνική φαίνεται να δίνει καλύτερα αποτελέσματα το  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI συγκριτικά με το  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrafosmin, ενώ είναι δυνατός ο συνδυασμός της και με την «αφαιρετική» τεχνική πραγματοποιώντας σπινθηρογράφημα με  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate (πριν τη χορήγηση του  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI) και αφαίρεση των δύο εικόνων (απαραίτητη η διόρθωση για διαφορές στην τοποθέτηση του εξεταζομένου στις δύο απεικονίσεις), ανάλογα με όσα αναφέραμε στο «διπλό πρωτόκολλο». Σε σπάνιες περιπτώσεις εφαρμόζεται και τομογραφική (SPECT) απεικόνιση.

### **Σπινθηρογράφημα Φλοιού Επινεφριδίων**

Χορηγούνται επισημασμένα ανάλογα της χοληστερόλης, δεδομένου ότι η χοληστερόλη αποτελεί την πρόδρομη ουσία των παραγόμενων από τον φλοιό στεροειδών. Συνήθως χρησιμοποιείται η  $^{131}\text{I}$ -iodomethyl-19-norcholesterol (NP-59) σε δόση 37 MBq. Λαμβάνονται οπίσθιες λήψεις 3-7 ημέρες μετά τη χορήγηση. Σκόπιμη είναι η έγκαιρη διακοπή φαρμάκων που επηρεάζουν την απεικόνιση, όπως διουρητικά, κορτικοστεροειδή, αντισυλληπτικά και αντιχοληστερινικά. Φυσιολογικά απεικονίζονται συμμετρικά τα δύο επινεφρίδια (αν και το δεξιό απεικονίζεται αρκετά συχνά εντονότερα του αριστερού). Όταν το σπινθηρογράφημα πραγματοποιείται σε συνδυασμό με καταστολή με δεξαμεθαζόνη (4 mg ημερησίως για 7 ημέρες πριν την εξέταση) τα επινεφρίδια δεν απεικονίζονται τις πρώτες 5 ημέρες από τη χορήγηση. Η αμφοτερόπλευρη - συμμετρικά αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στα επινεφρίδια είναι χαρακτηριστική συνδρόμου Cushing's οφειλόμενου σε υπερέκκριση ACTH (λόγω αδενώματος της υπόφυσης, έκτοπης παραγωγής ή διαταραχής του

υποθαλαμοϋποφυσιακού άξονα). Ασύμμετρη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στα επινεφρίδια χαρακτηρίζει την αμφοτερόπλευρη υπερπλασία, ενώ η απεικόνιση μόνο του ενός επινεφριδίου οφείλεται κατά κανόνα σε αδένωμα που αναστέλλει την έκκριση της ACTH (μηχανισμός feedback). Η αμφοτερόπλευρη μη απεικόνιση των επινεφριδίων είναι χαρακτηριστική του καρκινώματος. Σε μελέτες που πραγματοποιούνται υπό καταστολή με δεξαμεθαζόνη, χαρακτηριστική είναι η πρόωρη (πριν τις 5 ημέρες) αμφοτερόπλευρη ή ετερόπλευρη απεικόνιση των επινεφριδίων αντίστοιχα με τις παθολογικές καταστάσεις που αναφέραμε παραπάνω.

### **Σπινθηρογράφημα μυελού των επινεφριδίων**

Χρησιμοποιείται συνήθως το επισημασμένο με  $^{131}\text{I}$  (δόση 18,5-37 MBq) ή προτιμότερο με  $^{123}\text{I}$  (δόση 185-370 MBq) MIBG (metaiodobenzylguanidine). Λαμβάνονται λήψεις όλου του σώματος στις 24, 48 και 72 h με το  $^{131}\text{I}$ -MIBG, ενώ με το  $^{123}\text{I}$ -MIBG στις 2-6 h και 24 h μετά τη χορήγηση, για την απεικόνιση τόσο των επινεφριδίων όσο και πιθανών εξωεπινεφριδιακών εντοπίσεων. Η προετοιμασία των ασθενών συνίσταται στο μπλοκάρισμα του θυρεοειδούς με διάλυμα Lugol 5% (10 σταγόνες X 3 για 10 ημέρες αρχίζοντας μια μέρα πριν τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου) και στη διακοπή φαρμάκων, όπως η ρεζεργίνη, η κοκαΐνη, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, οι αμφεταμίνες κλπ., που ανταγωνίζονται την πρόσληψη του MIBG.

Φυσιολογικά τα επινεφρίδια δεν απεικονίζονται ή απεικονίζονται ασθενώς, ενώ φυσιολογική θεωρείται η συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στο ήπαρ (μέγιστη στις 24 h), στον σπλήνα, στην ουροδόχο κύστη, στο παχύ έντερο, στους σιελογόνους αδένες και στην καρδιά.

Η ετερόπλευρη έντονη απεικόνιση του ενός επινεφριδίου είναι χαρακτηριστική όγκου (φαιοχρωμοκυττώματος ή νευροβλαστώματος), ενώ η αμφοτερόπλευρα αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου είναι ενδεικτική υπερπλασίας του μυελού των επινεφριδίων. Επιπλέον, σε περιπτώσεις κακόηθων όγκων ανιχνεύονται και πιθανές μεταστάσεις. Τα τελευταία χρόνια εφαρμόζονται με ενθαρρυντικά αποτελέσματα τα επισημασμένα ανάλογα (με  $^{111}\text{In}$  και πλέον πρόσφατα με  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) της σωματοστατίνης για τη σπινθηρογραφική απεικόνιση όγκων του νευροενδοκρινικού ιστού.

Να επισημάνουμε τέλος, ότι μεγάλες δόσεις  $^{131}\text{I}$ -MIBG (της τάξης των 7400 MBq) χορηγούνται θεραπευτικά σε ασθενείς με κακόηθες φαιοχρωμοκύττωμα και νευροβλάστωμα, συνήθως μετά από αποτυχία της κλασικής αγωγής.

## ΣΠΙΝΘΗΡΟΓΡΑΦΗΜΑ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ

### Στοιχεία Ανατομίας – Φυσιολογίας

Καθένας από τους δύο πνεύμονες (δεξιός, αριστερός) βρίσκεται στην αντίστοιχη κοιλότητα του υπεζωκότα και έχει βάρος 650 gr και 550 gr αντίστοιχα (ο δεξιός είναι βαρύτερος του αριστερού), ενώ στις γυναίκες το βάρος του δεξιού πνεύμονα ανέρχεται σε 525 gr και του αριστερού σε 450 gr. Σε κάθε πνεύμονα διακρίνουμε την κορυφή και τη βάση, δύο επιφάνειες (έξω ή πλευρική και έσω ή μεσοπνευμόνια) και τρία χείλη (πρόσθιο, οπίσθιο και κάτω). Ο δεξιός πνεύμονας διαιρείται σε τρεις λοβούς (άνω, μέσο και κάτω) και ο αριστερός σε δύο (άνω και κάτω), με τις μεσολόβιες σχισμές.

Ο άνω λοβός του δεξιού πνεύμονα διαιρείται σε τρία βρογχοπνευμονικά τμήματα (κορυφαίο, οπίσθιο, πρόσθιο), ο μέσος λοβός σε δύο βρογχοπνευμονικά τμήματα (έσω, έξω) και ο κάτω λοβός σε πέντε βρογχοπνευμονικά τμήματα (κορυφαίο, έσω βασικό, πρόσθιο βασικό, έξω βασικό, οπίσθιο βασικό). Ο άνω λοβός του αριστερού πνεύμονα περιλαμβάνει πέντε βρογχοπνευμονικά τμήματα (κορυφαίο, οπίσθιο, πρόσθιο, άνω, κάτω) και ο κάτω λοβός σε τέσσερα (κορυφαίο, πρόσθιο βασικό, έξω βασικό, οπίσθιο βασικό). Κάθε βρογχοπνευμονικό τμήμα με τους βρογχικούς κλάδους και τους κλάδους της πνευμονικής αρτηρίας και των πνευμονικών φλεβών που περιέχει, αποτελεί αυτοτελή λειτουργική μονάδα του πνεύμονα.

Κάθε πνεύμονας εμφανίζει δύο είδη κυκλοφορίας, τη λειτουργική που εξυπηρετεί την ανταλλαγή των αερίων (πρόσληψη  $O_2$  – αποβολή  $CO_2$ ) και γίνεται με την πνευμονική αρτηρία και τις πνευμονικές φλέβες και τη θρεπτική που χρησιμεύει για τη θρέψη των ιστών του πνεύμονα και γίνεται με τις βρογχικές αρτηρίες και φλέβες.

Η κύρια λειτουργία του πνεύμονα συνίσταται στην ανταλλαγή των αερίων μεταξύ αίματος και αέρα. Η ανταλλαγή των αερίων πραγματοποιείται κατά μήκος της κυψελιδο-τριχοειδικής μεμβράνης, με απλή διάχυση, η οποία εξαρτάται από τη διαφορά πίεσης των αερίων στις δύο πλευρές της μεμβράνης και από την έκταση και το πάχος της μεμβράνης. Σε κάθε ήρεμη αναπνοή ο υγιής άνδρας εισπνέει και εκπνέει περίπου 500ml αέρα. Στη διάρκεια ενός λεπτού ο αναπνεόμενος όγκος αέρα είναι περίπου 4lt ενώ στον ίδιο χρόνο 5lt αίματος διέρχονται από τα πνευμονικά τριχοειδή. Σε φυσιολογικές συνθήκες ο λόγος αερισμού/αιμάτωσης είναι  $4/5=0,8$ . Παράλληλα,

λόγω της βαρύτητας, η αιμάτωση είναι 3-5 φορές μεγαλύτερη στη βάση του πνεύμονα συγκριτικά με την κορυφή, ενώ ο αερισμός αυξάνεται 1,5-2 φορές από την κορυφή προς τη βάση.

Η πνευμονική (μικρή) κυκλοφορία έχει την ιδιαιτερότητα να παρεμβάλλεται σε σειρά μεταξύ του τέλους και της αρχής της συστηματικής (μεγάλης) κυκλοφορίας και κατά συνέπεια το ποσό του αίματος που περνά μέσα από το τριχοειδικό δίκτυο των πνευμόνων είναι ισόποσο, σε φυσιολογικές περιπτώσεις, με την καρδιακή παροχή. Σημαντική ιδιομορφία της πνευμονικής κυκλοφορίας αποτελεί η αντίδραση των προτριχοειδικών της αγγείων στην τάση οξυγόνου του κυψελιδικού αέρα, που είναι αντίστροφη από αυτήν που παρατηρείται στα αγγεία της συστηματικής κυκλοφορίας. Όταν ελαττωθεί η τάση του οξυγόνου σε μία περιοχή του πνεύμονα λόγω μειωμένου αερισμού των κυψελίδων, προκαλείται αγγειοσυστολή, με συνέπεια τον περιορισμό ή και την αναστολή της αιμάτωσης στην περιοχή αυτή και την εκτροπή του αίματος προς περιοχές του πνεύμονα με αερισμό και τάση του οξυγόνου σε φυσιολογικά επίπεδα. Με αυτόν τον τρόπο εμποδίζεται η διοχέτευση αίματος προς τη συστηματική κυκλοφορία που δεν έχει υποστεί ικανοποιητική «αρτηριοποίηση», δηλ. δεν έχει προσλάβει το απαιτούμενο οξυγόνο και δεν έχει απαλλαγεί από την περίσσεια CO<sub>2</sub>.

### **Ραδιοφάρμακα – Τεχνικές**

Ειδικές σπινθηρογραφικές τεχνικές για τον έλεγχο των πνευμόνων είναι το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης και το σπινθηρογράφημα αερισμού, ενώ μια σειρά από μη ειδικά ραδιοφάρμακα (<sup>67</sup>Ga, <sup>201</sup>Tl, <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi, επισημασμένα μονοκλωνικά αντισώματα και ανάλογα της σωματοστατίνης, ραδιοφάρμακα για PET απεικόνιση κλπ.) απεικονίζουν όγκους και φλεγμονές στους πνεύμονες (ανάλογα με όσα ισχύουν και σε άλλα όργανα του σώματος).

#### **α. Ραδιοφάρμακα Αιμάτωσης**

I) <sup>99m</sup>Tc-Macroaggregated Albumin (<sup>99m</sup>Tc-MAA)

Πρόκειται για επισημασμένα με <sup>99m</sup>Tc μακροσυσσωματώματα ανθρώπινης λευκωματίνης μεγέθους 5-90 μm (το μεγαλύτερο ποσοστό έχει μέγεθος 10-40 μm) και χρόνου βιολογικού υποδιπλασιασμού 2-9 h. Με την πάροδο του χρόνου τα συσσωματώματα βιοδιασπώνται σε μικρότερα σωματίδια, που εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία και τελικά φαγοκυτταρώνονται από τα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος κυρίως στο ήπαρ και τον σπλήνα.

II) <sup>99m</sup>Tc-Human Albumin Microspheres (<sup>99m</sup>Tc-HAM)

Είναι επισημασμένες με  $^{99m}\text{Tc}$  μικρόσφαιρες ανθρώπινης λευκωματίνης, μεγέθους 10-45  $\mu\text{m}$  (το μέγεθός τους παρουσιάζει μικρότερες διακυμάνσεις συγκριτικά με τα μακροσυσσωματώματα) και χρόνου βιολογικού υποδιπλασιασμού 7h. Μειονεκτήματα των μικρόσφαιρων είναι η συχνότερη εμφάνιση αλλεργικών αντιδράσεων (αν και σπάνια) σε σύγκριση με τα μακροσυσσωματώματα, καθώς και η πιο αργή βιοδιάσπασή τους.

Με τα παραπάνω ραδιοφάρμακα πραγματοποιείται εμβολισμός στα μικρά πνευμονικά αρτηριόλια που έχουν διάμετρο μικρότερη από το μέγεθος των σωματιδίων. Στους ενήλικες υπάρχουν περίπου  $280 \times 10^6$  τέτοια αρτηριόλια, ενώ κατά την εκτέλεση του σπινθηρογραφήματος χορηγούνται  $200 \times 10^3 - 500 \times 10^3$  επισημασμένα σωματίδια προκαλώντας απόφραξη περίπου σε 1 αρτηριόλιο στα 1000, γεγονός που δεν επιφέρει αιμοδυναμικές μεταβολές. Ο αριθμός των σωματιδίων που χορηγούνται μειώνεται στα παιδιά, σε ασθενείς με δεξιό – αριστερό «shunt» και σε ασθενείς με βαριά πνευμονική υπέρταση.

Η ραδιενεργός δόση του  $^{99m}\text{Tc}$  με την οποία επισημαίνονται τα σωματίδια είναι 74-185 MBq. Η χορήγηση του ραδιοφαρμάκου γίνεται ενδοφλεβίως, με τον ασθενή ξαπλωμένο στο κρεβάτι της  $\gamma$ -camera, ώστε να μειώνεται η διαφορά αιμάτωσης λόγω της βαρύτητας μεταξύ κορυφής και βάσης. Πριν τη χορήγηση γίνεται πολύ καλή ανάδευση της σύριγγας για να αποφευχθεί η συγκόλληση των σωματιδίων. Επίσης, αποφεύγεται κατά το δυνατό και η αναρρόφηση αίματος στη σύριγγα πριν τη χορήγηση ώστε να μη σχηματίζονται επισημασμένοι θρόμβοι. Τέλος, αμέσως πριν και μετά τη χορήγηση, ο ασθενής παίρνει βαθιές αναπνοές, για τον καλύτερο αερισμό των πνευμόνων. Κατά τη σπινθηρογράφιση λαμβάνονται τουλάχιστον 6 λήψεις (πρόσθια, οπίσθια, αριστερή πλάγια, δεξιά πλάγια, αριστερή οπίσθια λοξή, δεξιά οπίσθια λοξή). Επικουρικά μπορούν να ληφθούν και η αριστερή πρόσθια λοξή και δεξιά πρόσθια λοξή, ενώ σε εξειδικευμένες περιπτώσεις (σπάνια) πραγματοποιείται τομογραφική (SPECT) μελέτη. Κατά κανόνα λαμβάνονται πρόσθια ή οπίσθια λήψη μέχρι να συγκεντρωθούν 700.000 κρούσεις και οι λοιπές λήψεις σπινθηρογραφούνται κατά τον ίδιο χρόνο.

Στο φυσιολογικό σπινθηρογράφημα αιματώσεως των πνευμόνων παρατηρείται ομοιογενής διάχυση του ραδιοφαρμάκου σε όλη την έκταση και των δύο πνευμόνων. Στην οπίσθια λήψη απεικονίζονται ευκρινώς οι πλευροδιαφραγματικές γωνίες, ενώ ελλείμματα προκαλούν τα εντυπώματα της καρδιάς, των πυλών και του αορτικού κομβίου.

Στην πρόσθια λήψη το εντύπωμα της καρδιάς προκαλεί έλλειμμα στον αριστερό πνεύμονα, που μπορεί να είναι σημαντικού μεγέθους σε μεγαλοκαρδία. Στις

γυναίκες οι μαστοί μπορεί να προκαλούν διάχυτα ασθενή απεικόνιση των πνευμονικών βάσεων λόγω εξασθένησης της ακτινοβολίας. Στις πλάγιες λήψεις οι πύλες προκαλούν στο κέντρο των πνευμόνων κυκλικά ή ημισεληνοειδή ελλείμματα. Στην αριστερή πλαγία λήψη απεικονίζεται ως κοίλο έλλειμμα το εντόπωμα της καρδιάς, ενώ ασθενέστερα μπορεί να απεικονίζεται και στη δεξιά πλάγια λήψη. Οι ώμοι επίσης προκαλούν ασθενέστερη απεικόνιση των ανώτερων πνευμονικών πεδίων. Στις οπίσθιες λοξές λήψεις ελλείμματα προκαλούν η καρδιά (εμφανές κυρίως στην αριστερά οπίσθια λοξή προβολή) και οι ώμοι (στα ανώτερα πνευμονικά πεδία). Στις πρόσθιες λοξές λήψεις απεικονίζονται τα εντοπώματα των πνευμονικών πυλών. Ως φυσιολογικές παραλλαγές θεωρούνται η ασθενέστερη απεικόνιση της κορυφής του δεξιού πνεύμονα και του λοβού της αζύγου φλέβας, ενώ σε παχύσαρκους ασθενείς οι πνεύμονες έχουν μικρό μέγεθος με ασαφή απεικόνιση των πλευροδιαφραγματικών γωνιών.

Η ανατομική εντόπιση των ελλειμμάτων που αναφέραμε, σε συνδυασμό με την παρουσία τους σε συγκεκριμένες προβολές, βοηθούν στη διάκρισή τους από παθολογικά ελλείμματα.

### **β. Ραδιοφάρμακα Αερισμού**

I)  $^{133}\text{Xe}$  (T  $\frac{1}{2}$  5,3 d - E $\gamma$  81 keV)

Είναι το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο ραδιοφάρμακο παγκοσμίως για την εκτέλεση σπινθηρογραφήματος αερισμού πνευμόνων. Δεδομένου ότι εκπέμπει γ-ακτινοβολία ενέργειας σημαντικά χαμηλότερης από του  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (140 keV) πρέπει να προηγείται το σπινθηρογράφημα αερισμού του σπινθηρογραφήματος αιμάτωσης, ώστε να αποφεύγεται η επίπτωση της σκέδασης των φωτονίων του  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  στην «φωτοκορυφή» του  $^{133}\text{Xe}$ . Η συνήθης χορηγούμενη δόση είναι 370-1110 MBq. Η εκπομπή β-ακτινοβολίας αυξάνει σημαντικά την ακτινική επιβάρυνση των εξεταζομένων.

II)  $^{127}\text{Xe}$  (T  $\frac{1}{2}$  36,4 d - E $\gamma$  = 172 keV, 203 keV, 375 keV)

Η χρήση του περιορίζεται από το υψηλό κόστος σε συνδυασμό με τον μακρό χρόνο ημιζωής και την υψηλότερη ενέργεια των φωτονίων του που δυσχεραίνουν τη μεταφορά και τη φύλαξή του, λόγω της θωράκισης που απαιτείται. Κύριο πλεονέκτημα του  $^{127}\text{Xe}$  είναι η δυνατότητα λήψης του σπινθηρογραφήματος αερισμού μετά το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης, λόγω της υψηλότερης ενέργειας των φωτονίων του σε σύγκριση με τα φωτόνια του  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (140 keV). Ως εκ τούτου, σε περιπτώσεις που το σπινθηρογράφημα αιματώσεως είναι φυσιολογικό, το σπινθηρογράφημα αερισμού δεν εκτελείται, ενώ παρέχεται και η δυνατότητα σπινθηρογράψης των ίδιων λήψεων στη μελέτη αερισμού με εκείνες του

σπινθηρογραφήματος αιματώσεως όπου απεικονίζονται καλύτερα τα «ελλείμματα». Η συνήθης δόση κυμαίνεται μεταξύ 370-740 MBq.

III)  $^{81m}\text{Kr}$  ( $T_{1/2}$  13 sec -  $E_\gamma = 190$  keV, γεννήτρια  $^{81}\text{Rb}/^{81m}\text{Kr}$ )

Η χρήση του περιορίζεται σημαντικά από το υψηλό κόστος της γεννήτριας παραγωγής του. Δεδομένου ότι η ενέργεια των φωτονίων του είναι μεγαλύτερη της ενέργειας του  $^{99m}\text{Tc}$ , το σπινθηρογράφημα αερισμού έπεται του σπινθηρογραφήματος αιματώσεως. Λόγω του μικρού χρόνου υποδιπλασιασμού, είναι δυνατή η πραγματοποίηση μόνο σπινθηρογραφήματος ισορροπίας («equilibrium») όπως περιγράφουμε παρακάτω. Η ραδιενεργός δόση κυμαίνεται στα 370 MBq.

IV) Aerosoles

Πρόκειται για σωματίδια μεγέθους 0,25-0,5  $\mu\text{m}$  (ή και μικρότερα) επισημασμένα κατά κανόνα με  $^{99m}\text{Tc}$ , σε μορφή aerosol.

Για την παρασκευή του aerosol χρησιμοποιείται συνήθως, σε ειδική συσκευή, διάλυμα  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA. Η δόση του ραδιοφαρμάκου που εισπνέεται δεν υπερβαίνει τα 111 MBq. Πλέον πρόσφατα έχει παραχθεί aerosol σε πολύ μικρό μέγεθος σωματιδίων (50-200 $^{\circ}$  A) από διάλυμα  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate σε επιφάνεια γραφίτη υπό αδρανές περιβάλλον από αργό («Technegas»). Κύριο μειονέκτημα των aerosols που επισημαίνονται με  $^{99m}\text{Tc}$  είναι η χρήση του ίδιου ραδιοϊσοτόπου που χρησιμοποιείται και για το σπινθηρογράφημα αιματώσεως, το οποίο συνήθως έπεται του σπινθηρογραφήματος αερισμού. Το πρόβλημα είναι ιδιαίτερα έντονο σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, λόγω της στένωσης των βρόγχων που έχει ως επακόλουθο τη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στις κεντρικές αναπνευστικές οδούς με πτωχή απεικόνιση της περιφέρειας των πνευμόνων. Σημαντικά πλεονεκτήματα είναι το χαμηλό κόστος, η εύκολη παραγωγή μέσα στο ίδιο το εργαστήριο και η σταθερή συγκέντρωσή του στους πνεύμονες για περίπου 1 h, που επιτρέπει τη σπινθηρογράφηση σε όλες τις προβολές.

V) Σε εργαστήρια με PET-camera και κύκλοτρο σε πολύ κοντινή απόσταση από το εργαστήριο πραγματοποιείται σπινθηρογράφημα αερισμού με τη χρήση  $^{13}\text{N}$  ( $T_{1/2}$  10 min) ή  $^{15}\text{O}$  ( $T_{1/2}$  2 min) με κύριο πλεονέκτημα τον μικρό χρόνο υποδιπλασιασμού τους, που τα καθιστά ιδιαίτερα εύχρηστα.

Η εκτέλεση του σπινθηρογραφήματος αερισμού, ανεξάρτητα από το ραδιοφάρμακο που χρησιμοποιείται, απαιτεί ειδικό τεχνολογικό εξοπλισμό για την εισπνοή και εκπνοή του ραδιενεργού αερίου, ενώ υπάρχει και αρκετά μεγάλος κίνδυνος ραδιομόλυνσης.

Όταν χρησιμοποιείται  $^{133}\text{Xe}$  ή  $^{127}\text{Xe}$ , ο ασθενής κάθεται με την πλάτη στον ανιχνευτή και μέσω της μάσκας που συνδέεται με τη συσκευή παροχής του

ραδιενεργού αερίου πραγματοποιεί, μετά από πλήρη εκπνοή, μια μέγιστη εισπνοή και κρατάει την αναπνοή του μέχρι να καταγραφεί η εικόνα (10-20 sec). Η φάση αυτή ονομάζεται «wash in». Ακολούθως αναπνέει ήρεμα μέσω κλειστού κυκλώματος που παρέχει το αέριο για 3-5 min (φάση «ισορροπίας - equilibrium»), ενώ στο τέλος της φάσης λαμβάνεται τουλάχιστον μια λήψη (οπίσθια συνήθως) για περίπου 500 kcounts. Στη συνέχεια ο ασθενής αναπνέει αέρα περιβάλλοντος για 6-10 min (φάση «washout»), ενώ λαμβάνονται λήψεις κάθε 30-60 sec, διάρκειας ίσης με τη λήψη στη φάση «ισορροπίας». Μετά τις πρώτες «washout» εικόνες που είναι οπίσθιες, μπορούν να ληφθούν επιπλέον δεξιές κι αριστερές οπίσθιες λοξές λήψεις.

Στο φυσιολογικό σπινθηρογράφημα αερισμού οι δύο πνεύμονες απεικονίζονται παρόμοια με ομοιογενή συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου σε όλη την έκταση των οργάνων. Το εντύπωμα της καρδιάς είναι πολύ μικρότερο απ' ό,τι στο σπινθηρογράφημα αιματώσεως, ενώ οι πλευροδιαφραγματικές γωνίες δεν απεικονίζονται ευκρινώς. Κατά τη φάση του «washout» τα κατώτερα πνευμονικά πεδία αδειάζουν πιο γρήγορα από τα ανώτερα. Το ραδιενεργό αέριο απομακρύνεται πλήρως, συνήθως εντός 3 min, αν και μικρή καθυστέρηση δεν αξιολογείται κατά κανόνα.

Στο σπινθηρογράφημα αερισμού με  $^{81m}\text{Kr}$  λαμβάνονται πολλαπλές εικόνες σε διάφορες προβολές, αντίστοιχα με αυτές που λαμβάνονται στο σπινθηρογράφημα αιματώσεως, μόνο κατά τη φάση «ισορροπίας», λόγω του πολύ μικρού χρόνου υποδιπλασιασμού του. Η απεικόνιση των πνευμόνων σε φυσιολογικές περιπτώσεις είναι παρόμοια με την απεικόνιση στη φάση «ισορροπίας» με Xe. Ασθενώς μπορεί να απεικονίζεται και η τραχεία.

Κατά το σπινθηρογράφημα με aerosol ή technegas, ο ασθενής αναπνέει μέσω της συσκευής για αρκετά λεπτά μέχρι να εισπνεύσει επαρκή δόση αερίου όπως φαίνεται στην απεικόνιση με τη γ-camera. Λήψεις λαμβάνονται σε όλες τις προβολές αντίστοιχα με τις λήψεις του σπινθηρογραφήματος αιματώσεως.

Στο φυσιολογικό σπινθηρογράφημα με aerosol (ή technegas), η απεικόνιση των πνευμόνων μοιάζει με εκείνη στο σπινθηρογράφημα αιματώσεως. Σε αρκετές περιπτώσεις (κατά κανόνα με aerosol) παρατηρούνται περιοχές αυξημένης συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου στο φάρυγγα, την τραχεία και τους βρόγχους, ενώ μετά από κατάποση και στο στομάχι. Εξεταζόμενοι με υπεραερισμό κατά τη διάρκεια της μελέτης παρουσιάζουν αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στους κεντρικούς βρόγχους που εξαφανίζεται στις όψιμες λήψεις, ενώ αυξημένη και ανομοιογενής συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου κεντρικά παρατηρείται συχνά σε ασυμπτωματικούς χρόνιους καπνιστές.



## Κλινική Συμβολή

### **α. Πνευμονική Εμβολή**

Αποτελεί την κύρια ένδειξη για την εκτέλεση σπινθηρογραφήματος πνευμόνων αιματώσεως – αερισμού. Στις ΗΠΑ, πάνω από 630.000 περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής καταγράφονται ετησίως, ενώ η θνησιμότητα φτάνει το 11% στην πρώτη ώρα.

Η πνευμονική εμβολή οφείλεται στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων σε θρόμβους που προέρχονται από το εν τω βάθει φλεβικό δίκτυο των κάτω άκρων και της λεκάνης. Ως υψηλού κινδύνου για εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδα και κατά συνέπεια πνευμονική εμβολή, θεωρούνται οι ασθενείς που παραμένουν κλινήρεις για μεγάλο χρονικό διάστημα, συνήθως μετά από γυναικολογικές ή ορθοπεδικές (π.χ. αρthroπλαστική ισχίου) επεμβάσεις. Στους ασθενείς υψηλού κινδύνου δίνεται κατά κανόνα προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή, ενώ επιχειρείται και η κατά το δυνατό ταχύτερη κινητοποίησή τους. Σπάνια η πνευμονική εμβολή μπορεί να προκληθεί από εμβολή αέρα, λίπους, ενάμιου υγρού, μυελού των οστών, ναρκωτικών ουσιών και ακτινολογικού υλικού αντίθεσης. Η τυπική κλινική εικόνα συνίσταται σε ξαφνικό θωρακικό άλγος, δύσπνοια, βήχα, αιμόπτυση, ενώ επί μαζικής εμβολής (με απόφραξη άνω του 50-60% της πνευμονικής κυκλοφορίας) επέρχεται συγκοπή συχνά θανατηφόρος. Ιδιαίτερη σημασία όπως αναφέραμε έχει η παρουσία εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδας. Συνυπάρχει συνήθως ταχύπνοια, ταχυκαρδία, διόγκωση των φλεβών του τραχήλου και του ήπατος, ενώ ακροαστικά ακούγεται ο τρίτος (ή και ο τέταρτος) καρδιακός τόνος της δεξιάς κοιλίας στο δεξιό χείλος του στέρνου ή στο επιγάστριο, καθώς και ρόγχος από τους πνεύμονες. Το ΗΚΓ σε αρκετές περιπτώσεις έχει ευρήματα «strain» της δεξιάς κοιλίας, καθώς και τη χαρακτηριστική τριάδα S I, Q III, T III (ή πτώση του ST στις απαγωγές II, III, aVF). Τα αέρια αίματος είναι επηρεασμένα ( $\downarrow$  pO<sub>2</sub> και pCO<sub>2</sub>), η LDH είναι αυξημένη, ενώ αυξημένα είναι και τα D-Dimers. Η ακτινογραφία θώρακος μπορεί να είναι φυσιολογική, να δείχνει μη παθολογικά ευρήματα ή να απεικονίζει ένα ολιγαμικό τμήμα όταν το έμβολο είναι μεγάλο. Η μαγνητική και κυρίως η CT αγγειογραφία αποτελούν σήμερα εξετάσεις εκλογής για τη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής.

Ως εξέταση αναφοράς («gold standard») θεωρείται η πνευμονική αγγειογραφία, η οποία είναι επεμβατική, ακριβή και με αρκετές επιπλοκές μέθοδος για αυτό και εφαρμόζεται σε ειδικές μόνο περιπτώσεις. Το σπινθηρογράφημα αποτελεί τη μόνη εύχρηστη, αναίμακτη και με ικανοποιητική ακρίβεια μέθοδο για τη

διάγνωση πνευμονικής εμβολής. Δεδομένου ότι η εκτέλεση του σπινθηρογραφήματος έχει το χαρακτήρα του επείγοντος, σε πολλά εργαστήρια πραγματοποιείται μόνο σπινθηρογράφημα αιματώσεως, ενώ η εκτίμηση του αερισμού γίνεται από την πρόσφατη, μέχρι 12 h πριν, ακτινογραφία θώρακα. Σπινθηρογράφημα αερισμού πραγματοποιείται σε δεύτερο χρόνο μόνο σε αμφίβολες περιπτώσεις.

Στο σπινθηρογράφημα αιματώσεως παρατηρούνται πολλαπλά, τμηματικά (σε ποσοστό 75%) τριγωνικά / σφηνοειδή περιφερικά ελλείμματα με συχνότερη εντόπιση στους κάτω λοβούς. Σε λίγες περιπτώσεις παρατηρείται συρρίκνωση των πνευμόνων λόγω πολλαπλών μικρών εμβολών που αποφράσσουν μικρά περιφερικά αγγεία (shrunken lung sing) ή επιμήκη ελλείμματα παρόμοια με εκείνα της αυξημένης πλευριτικής συλλογής (fissure sing). Αντίθετα, σε ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς πνευμονική εμβολή, τα ελλείμματα αιματώσεως (λόγω της αντιδραστικής αγγειοσύσπασης) είναι συνήθως μη τμηματικά, εντοπίζονται συχνά στους άνω λοβούς κι έχουν πολλές φορές γραμμοειδές σχήμα (stripe sing). Παθολογικός θεωρείται ο συνδυασμός ελλειμμάτων (ιδίως με τα χαρακτηριστικά που αναφέραμε) στο σπινθηρογράφημα αιματώσεως χωρίς αντίστοιχα ευρήματα στο σπινθηρογράφημα αερισμού (ή στην πρόσφατη α/α θώρακος) (**perfusion – ventilation mismatch**).

Ο συνδυασμός του σπινθηρογραφήματος αιματώσεως και της α/α θώρακος έχει 75-80% θετική προγνωστική αξία και 64% αρνητική προγνωστική αξία στη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής, ενώ ο συνδυασμός σπινθηρογραφήματος αιματώσεως / αερισμού ανεβάζει τα αντίστοιχα ποσοστά πάνω από 90% και η ειδικότητα της μεθόδου φτάνει το 91% ακόμη και σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Για την ερμηνεία του σπινθηρογραφήματος αιματώσεως / αερισμού έχουν καθιερωθεί συγκεκριμένα κριτήρια. Στην πράξη χρησιμοποιούνται κυρίως δύο σειρές κριτηρίων (κατά Biello και PIOPED). Σύμφωνα με την κατά Biello αξιολόγηση των ευρημάτων το φυσιολογικό σπινθηρογράφημα αποκλείει την πνευμονική εμβολή. Η παρουσία μικρών περιοχών (< 25% της έκτασης του βρογχοπνευμονικού τμήματος) «mismatch» ή περιοχών με ταύτιση των ελλειμμάτων στα δύο σπινθηρογραφήματα («match») χωρίς αντίστοιχα ακτινογραφικά ευρήματα, ή ελλείμματα στο σπινθηρογράφημα αιματώσεως μικρότερων από τα αντίστοιχα στην α/α θώρακα, θεωρούνται ως ευρήματα μικρής πιθανότητας για πνευμονική εμβολή (< 10%).

Ως μέσης πιθανότητας πνευμονικής εμβολής χαρακτηρίζονται οι περιπτώσεις βαριάς – διάχυτης ΧΑΠ, οι περιπτώσεις που ταυτίζονται («match») τα ελλείμματα του σπινθηρογραφήματος αιματώσεως και οι αλλοιώσεις στην α/α θώρακα, καθώς και η απεικόνιση ενός μέσου μεγέθους ελλείμματος (μεταξύ 25-75% της έκτασης του

βρογχοπνευμονικού τμήματος) στο σπινθηρογράφημα αιματώσεως χωρίς αντίστοιχο έλλειμμα στο σπινθηρογράφημα αερισμού («mismatch») ή αντίστοιχα ευρήματα στην α/α θώρακα.

Υψηλής πιθανότητας για πνευμονική εμβολή (>87-90%) θεωρούνται οι περιπτώσεις απεικόνισης ενός τουλάχιστον μεγάλου ελλείμματος (>75% της έκτασης του βρογχοπνευμονικού τμήματος) και σημαντικά μεγαλύτερου από τις όποιες αντίστοιχες αλλοιώσεις στην α/α θώρακα, καθώς και η απεικόνιση δύο ή περισσότερων μέσου μεγέθους ελλειμμάτων στο σπινθηρογράφημα αιμάτωσης, χωρίς αντίστοιχα ελλείματα στη μελέτη αερισμού («mismatch») ούτε αντίστοιχες βλάβες στην α/α θώρακα. Επισημαίνεται ότι αρκετοί χαρακτηρίζουν την περίπτωση ενός μεγάλου «mismatch» ελλείμματος ως μέσης αντί μεγάλης πιθανότητας για πνευμονική εμβολή.

Η PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) ταξινόμηση χαρακτηρίζει ως μικρής πιθανότητας για πνευμονική εμβολή (12%) τις περιπτώσεις μη τμηματικών ελλειμμάτων (π.χ. πολύ μικρά ελλείματα που προκαλούν ασαφή απεικόνιση της πλευροδιαφραγματικής γωνίας), τις περιπτώσεις ενός μέσου μεγέθους τμηματικού ελλείμματος στο σπινθηρογράφημα αιματώσεως χωρίς αντίστοιχο εύρημα στη μελέτη αερισμού («mismatch») και με φυσιολογική α/α θώρακα, καθώς και κάθε περίπτωση όπου τα ελλείματα στη μελέτη αιματώσεως είναι σημαντικά μικρότερα από τις αντίστοιχες αλλοιώσεις στην α/α θώρακα. Το φυσιολογικό σπινθηρογράφημα αιματώσεως πρακτικά αποκλείει και στην PIOPED ταξινόμηση την πιθανότητα πνευμονικής εμβολής. Ως υψηλής πιθανότητας (88%) θεωρούνται οι μελέτες που απεικονίζουν δύο ή περισσότερα μεγάλα τμηματικά ελλείματα στο σπινθηρογράφημα αιματώσεως, χωρίς αντίστοιχα ευρήματα ή σημαντικά μεγαλύτερα από τα αντίστοιχα ευρήματα στο σπινθηρογράφημα αερισμού και στην α/α θώρακα («mismatch»). Επίσης στην κατηγορία υψηλής πιθανότητας για πνευμονική εμβολή ταξινομούνται και οι περιπτώσεις όπου ανιχνεύονται δύο ή περισσότερα μέσου μεγέθους τμηματικά ελλείματα μαζί με ένα τουλάχιστον μεγάλο έλλειμμα στο σπινθηρογράφημα αιματώσεως χωρίς αντίστοιχα ευρήματα στην εξέταση αερισμού και στην α/α θώρακα («mismatch»), καθώς και οι μελέτες με 4 ή περισσότερα μέσου μεγέθους τμηματικά ελλείματα χωρίς αντίστοιχες αλλοιώσεις στο σπινθηρογράφημα αερισμού ή στην α/α θώρακα («mismatch»). Όσες περιπτώσεις δεν εμπίπτουν στις κατηγορίες της χαμηλής ή υψηλής πιθανότητας, όσες είναι δύσκολο να χαρακτηριστούν ως υψηλής ή χαμηλής πιθανότητας, καθώς κι όσες θα μπορούσαν να ταξινομηθούν οριακά ως υψηλής ή χαμηλής πιθανότητας, θεωρούνται ως μέσης πιθανότητας για πνευμονική εμβολή (33%).

Ανεξάρτητα από τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση των σπινθηρογραφικών ευρημάτων, η συνεκτίμηση των λοιπών κλινικοεργαστηριακών δεδομένων επηρεάζει σημαντικά την πιθανότητα για πνευμονική εμβολή κι επομένως τους παραπέρα διαγνωστικούς και θεραπευτικούς χειρισμούς. Γενικά μπορούμε να πούμε πως οι ασθενείς με υψηλή πιθανότητα πνευμονικής εμβολής υποβάλλονται σε αντιπηκτική αγωγή, εκείνοι με χαμηλή πιθανότητα κατά κανόνα απλά παρακολουθούνται, ενώ όσοι θεωρούνται μέσης πιθανότητας πνευμονικής εμβολής, είτε υποβάλλονται σε αντιπηκτική αγωγή, είτε οδηγούνται σε πνευμονική αγγειογραφία, ανάλογα με την «a priori» κλινική πιθανότητα πνευμονικής εμβολής. Οι ασθενείς που έχουν υποστεί πνευμονική εμβολή και λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή, εμφανίζουν σε ποσοστό 30-60% νέα ελλείμματα στο σπινθηρογράφημα αιματώσεως σε επανάληψη της μελέτης. Το φαινόμενο αυτό αποδίδεται είτε σε κατακερματισμό των εμβόλων με συνέπεια την απόφραξη περιφερικότερων αγγειακών κλάδων, είτε σε μεταβολή των αγγειακών αντιστάσεων με αποτέλεσμα τη μετατόπιση του εμβόλου. Μετά την πνευμονική εμβολή, το χρονικό διάστημα για την αποκατάσταση του ελλείμματος ποικίλει. Σε νέους ασθενείς συνήθως δεν υπερβαίνει τις 10 ημέρες, ενώ σε ηλικιωμένους ξεπερνά τους 3 μήνες.

Άλλες παθολογικές καταστάσεις που προκαλούν αναντιστοιχία ευρημάτων στα σπινθηρογραφήματα αιματώσεως / αερισμού («mismatch») είναι η συστηματική αγγειοπάθεια (π.χ. σε νόσο του κολλαγόνου), η φυματίωση, η σαρκοείδωση, η πνευμονία, χωροτακτικές εξεργασίες του πνεύμονα, συγγενείς ανωμαλίες της πνευμονικής αρτηρίας (αγενεσία, στένωση, ανώμαλη έκφυση), καθώς και πολύ σπάνια το σάρκωμα και η αγγειοενδοθηλιωμάτωση της πνευμονικής αρτηρίας.

## **β. Καρκίνος του Πνεύμονα**

Αποτελεί τον συχνότερο καρκίνο στους άνδρες και τον 2<sup>ο</sup> συχνότερο στις γυναίκες. Οι ακτινολογικές τεχνικές (CT, MRI) αποτελούν τη μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση και την ανατομική εντόπιση του όγκου αν και η Πυρηνική Ιατρική μπορεί να συμβάλει στην επίλυση αρκετών κλινικών ζητημάτων. Τόσο το σπινθηρογράφημα αερισμού όσο και το αιματώσεως απεικονίζουν ελλείμματα στην περιοχή του όγκου, αλλά αρκετά συχνά και σε μεγαλύτερη έκταση του πνεύμονα όταν ο όγκος διηθεί – αποφράσσει κεντρικά στελέχη των βρόγχων ή της πνευμονικής αρτηρίας. Ιδιαίτερα χρήσιμο είναι το σπινθηρογράφημα αιματώσεως για την προεγχειρητική εκτίμηση της πνευμονικής λειτουργίας μετά την πνευμονεκτομή. Δεδομένου ότι η αιμάτωση και η αναπνευστική λειτουργία των πνευμόνων είναι άρρηκτα συνδεδεμένες, η σχετική αιμάτωση ενός πνεύμονα ή μιας περιοχής αυτού (ενός ή δύο λοβών) προς τη συνολική αιμάτωση των δύο πνευμόνων είναι ανάλογη της συνεισφοράς του

πνεύμονα (ή ενός ή δύο λοβών αυτού) στη συνολική αναπνευστική λειτουργία. Ο υπολογισμός της σχετικής λειτουργικής συμμετοχής ενός πνεύμονα (ή περιοχής αυτού) δίδεται από τη σχέση:

$$\frac{\sqrt{\text{κρούσεις στην πρόσθια λήψη X κρούσεις στην οπίσθια λήψη}}}{\sqrt{\text{κρούσεις πρόσθιας λήψης X κρούσεις οπίσθιας λήψης αριστερού πνεύμονα}} + \sqrt{\text{κρούσεις πρόσθιας λήψης X κρούσεις οπίσθιας λήψης δεξιού πνεύμονα}}$$

Για τον υπολογισμό των κρούσεων κάθε πνεύμονα (ή μιας περιοχής αυτού) λαμβάνονται στην πρόσθια και στην οπίσθια λήψη του σπινθηρογραφήματος αντίστοιχες περιοχές ενδιαφέροντος (Region of Interest – ROIs) γύρω από κάθε πνεύμονα, καθώς και σε περιπτώσεις μερικής πνευμονεκτομής γύρω από την περιοχή του πνεύμονα που πρόκειται να αφαιρεθεί. Τέλος, υπολογίζεται ο FEV<sub>1</sub> μετά την επέμβαση, αφαιρώντας από τον ολικό FEV<sub>1</sub> το ποσοστό που αναλογεί στον πνεύμονα ή στους λοβούς που πρόκειται να αφαιρεθούν. Για να μην εμφανίσει ο ασθενής αναπνευστική ανεπάρκεια μετεγχειρητικά, ο FEV<sub>1</sub> μετά την επέμβαση θα πρέπει να υπερβαίνει το 0,8 – 1 lt.

Για τη σπινθηρογραφική απεικόνιση του όγκου χρησιμοποιούνται μια σειρά από «ογκόφιλα» ραδιοφάρμακα, όπως το <sup>67</sup>Ga (ευαισθησία 80-90%, ειδικότητα < 70%), το <sup>201</sup>Tl, το <sup>99m</sup>Tc-sestamibi, τα επισημασμένα με <sup>111</sup>In ή <sup>99m</sup>Tc ανάλογα της σωματοστατίνης (octreoscan, neospect – ευαισθησία 97%, ειδικότητα 73%), επισημασμένα με <sup>111</sup>In, <sup>123</sup>I ή <sup>99m</sup>Tc μονοκλωνικά αντισώματα, καθώς και ραδιοφάρμακα για απεικόνιση με PET camera (<sup>18</sup>FDG, <sup>11</sup>C-methionine). Η σπινθηρογραφική απεικόνιση συμβάλλει σημαντικά στη λειτουργική εκτίμηση μιας χωροκατακτητικής εξεργασίας (π.χ. διαφορική διάγνωση νεοπλασματικού ιστού από καλοήγη βλάβη ή νέκρωση μετά από ακτινοθεραπεία), στην ανίχνευση μεταστάσεων και στην εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος μετά από χημειοθεραπεία – ακτινοθεραπεία.

### γ. Φλεγμονές – Λοιμώξεις

Το σπινθηρογράφημα κυρίως με <sup>67</sup>Ga ή <sup>18</sup>FDG (με PET camera) χρησιμεύει στη διάγνωση και παρακολούθηση αρκετών νοσημάτων με πνευμονικές εντοπίσεις, όπως η σαρκοείδωση, οι άτυπες πνευμονίες, οι φλεγμονώδεις βλάβες, οι ευκαιριακές λοιμώξεις σε ασθενείς με AIDS, καθώς και στη διερεύνηση πυρετού αγνώστου αιτιολογίας.

#### **δ. Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)**

Σε ασθενείς με ΧΑΠ (βρογχικό άσθμα, εμφύσημα, χρόνια βρογχίτιδα) παρατηρούνται αλλοιώσεις, τόσο στο σπινθηρογράφημα αερισμού όσο και στο αιματώσεως (συνήθως λιγότερα ευρήματα). Οι αλλοιώσεις εντοπίζονται και στους δύο πνεύμονες, συνήθως είναι διάχυτες - μη τμηματικές. Από τις τρεις φάσεις του σπινθηρογραφήματος αερισμού επηρεάζεται κυρίως η φάση «washout». Οι τεχνικές της Πυρηνικής Ιατρικής χρησιμοποιούνται σπάνια στην καθημερινή κλινική πράξη για την εκτίμηση των ασθενών με ΧΑΠ, δεδομένου ότι η σπειρομέτρηση παρέχει κατά κανόνα επαρκείς πληροφορίες για την ολική αναπνευστική λειτουργία. Το σπινθηρογράφημα αερισμού είναι χρήσιμο για την εκτίμηση των αλλοιώσεων και της λειτουργίας περιοχών των πνευμόνων.

ε. Άλλες **παθολογικές καταστάσεις** στις οποίες (όχι συχνά) εφαρμόζεται σπινθηρογράφημα πνευμόνων (μόνον αερισμού ή αερισμού – αιμάτωσης) είναι η νόσος υαλίνης μεμβράνης, η κυστική ίνωση, η εισρόφηση ξένου σώματος, συγγενείς παθήσεις του πνεύμονα, πνευμονοκονιώσεις, η εισπνοή τοξικών αερίων ή καπνού, η πνευμονική υπέρταση και το δεξιό – αριστερό shunt.

### Στοιχεία Ανατομίας – Φυσιολογίας

Το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (Κ.Ν.Σ.) απαρτίζεται από τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό. Ο εγκέφαλος, ανάλογα με την εμβρυϊκή προέλευση, διακρίνεται σε τελικό εγκέφαλο, διάμεσο εγκέφαλο, μέσο εγκέφαλο, οπίσθιο εγκέφαλο και έσχατο εγκέφαλο, ενώ ανάλογα με τη λειτουργία των μερών του διαιρείται στα ημισφαίρια, το στέλεχος και την παρεγκεφαλίδα. Ο εγκέφαλος περιβαλλόμενος από τις τρεις μήνιγγες (σκληρή, αραχνοειδής, χοριοειδής) βρίσκεται κλεισμένος – προφυλαγμένος στο εγκεφαλικό κρανίο και διαμέσου του ινιακού τρήματος συνεχίζεται στον νωτιαίο μυελό. Ο νωτιαίος μυελός αποτελεί την συνέχεια του εγκεφάλου μέσα στον σπονδυλικό σωλήνα και περιβάλλεται επίσης από τις τρεις μήνιγγες. Ο εγκέφαλος αιματώνεται από κλάδους των δύο έσω καρωτίδων και των δύο σπονδυλικών αρτηριών. Κάθε έσω καρωτίδα διαιρείται σε δύο τελικούς κλάδους, την πρόσθια και τη μέση εγκεφαλική αρτηρία που αποτελεί την κύρια συνέχεια της έσω καρωτίδας. Οι σπονδυλικές αρτηρίες ενώνονται διαμορφώνοντας τη βασική αρτηρία που τελικά παρέχει τις δύο οπίσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες. Οι δύο πρόσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες, οι δύο έσω καρωτίδες (που συνεχίζονται στις μέσες εγκεφαλικές αρτηρίες) και οι δύο οπίσθιες εγκεφαλικές, αναστομώνονται μαζί με την πρόσθια αναστομωτική αρτηρία (μονήρης) και τις δύο οπίσθιες αναστομωτικές αρτηρίες, σχηματίζοντας τον αρτηριακό κύκλο ή εξάγωνο του Willis. Η αιμάτωση του εγκεφάλου κυμαίνεται στα 750 ml/min (15% της καρδιακής παροχής), η δε κατανάλωση O<sub>2</sub> είναι περίπου 500 ml/min (20% του συνολικού O<sub>2</sub> που καταναλίσκεται σε συνθήκες ηρεμίας). Τα αγγεία του εγκεφάλου δεν έχουν νευρογενή, αλλά μόνο μυογενή τόνο και το εύρος τους εξαρτάται κυρίως από την επίδραση της «μερικής» πίεσης του O<sub>2</sub>, του CO<sub>2</sub> και του pH στον μυογενή τόνο τους. Η υποξαιμία, η υπερκαπνία και η ελάττωση του pH προκαλούν αγγειοδιαστολή, ενώ αντίθετα η αύξηση της τάσης του O<sub>2</sub>, η υποκαπνία και η αλκάλωση (αύξηση του pH) προκαλούν αγγειοσυστολή. Επιπλέον, η πίεση του αίματος στα αγγεία έχει άμεση επίδραση στον μυογενή τόνο (τοπική αυτορύθμιση). Έτσι η αύξηση της αρτηριακής πίεσης προκαλεί αγγειοσυστολή, με αποτέλεσμα η πίεση με την οποία διοχετεύεται το αίμα στα εγκεφαλικά τριχοειδή να παραμένει σταθερή.

Το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (Ε.Υ.) γεμίζει από μέσα την ενιαία κοιλότητα του ΚΝΣ (κοιλίες στον εγκέφαλο, κεντρικός μυελικός σωλήνας στην κάτω μοίρα του προμήκους και σε όλο τον νωτιαίο μυελό), ενώ περιβάλλει και απ' έξω το ΚΝΣ με τον υπαραχνοειδή χώρο, έτσι ώστε να προστατεύει κι από μέσα κι απ' έξω την

ευπαθή ουσία του ΚΝΣ. Το Ε.Υ. παράγεται στα χοριοειδή πλέγματα, φέρεται από την πλάγια προς την 4<sup>η</sup> κοιλία και με το μεσαίο και τα πλάγια τμήματα της τελευταίας φέρεται στον υπαραχνοειδή χώρο. Επεκτείνεται στον περιαγγειακό χώρο και κατά μήκος των νεύρων κι απάγεται κυρίως με τα αραχνοειδή σωματίδια στους φλεβώδεις κόλπους της σκληρής μήνιγγας, οι οποίοι τελικά εκβάλλουν στην έσω σφαγίτιδα φλέβα.

- **Αιματοεγκεφαλικός Φραγμός**

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών αγγείων στον εγκέφαλο (και σε ολόκληρο το ΚΝΣ) συνδέονται πολύ στενά μεταξύ τους, ενώ εξωτερικά ακουμπάνε επάνω τους, πάρα πολύ στενά, «ποδίσκοι» των νευρογλοιακών κυττάρων. Η ιδιοτυπία αυτή καθιστά το τοίχωμα των τριχοειδών αδιαπέραστο από αρκετές ουσίες (ενδογενείς, εξωγενείς, φάρμακα κλπ.), που στα τριχοειδή του υπολοίπου σώματος διακινούνται ελεύθερα διαμέσου του τοιχώματός τους, προστατεύοντας έτσι τον εγκέφαλο από άχρηστες για τον μεταβολισμό του και πιθανώς τοξικές ουσίες. Το φαινόμενο αυτό χαρακτηρίζεται ως «αιματοεγκεφαλικός φραγμός». Η παρουσία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού φαίνεται ότι έχει σχέση και με την απουσία λεμφαγγείων από τον εγκέφαλο και γενικότερα από το Κ.Ν.Σ.

### **Ραδιοφάρμακα – Τεχνικές**

Η εξέλιξη των ακτινολογικών απεικονιστικών τεχνικών (CT – MRI) αλλά και η ανάπτυξη μιας σειράς από νέα ραδιοφάρμακα – τεχνικών (SPECT – PET) έχει ως συνέπεια τον επανακαθορισμό των κλινικών εφαρμογών του σπινθηρογραφήματος εγκεφάλου τα τελευταία χρόνια. Ανάλογα με τις φυσιολογικές / παθοφυσιολογικές λειτουργίες / διαταραχές που απεικονίζουν, τα ραδιοφάρμακα διακρίνονται σε τέσσερις κύριες κατηγορίες:

- Ραδιοφάρμακα απεικόνισης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (<sup>99m</sup>Tc – pertechnetate, <sup>99m</sup>Tc-glucoheptonate, <sup>99m</sup>Tc-DTPA, <sup>201</sup>Tl).
- Ραδιοφάρμακα απεικόνισης του εγκεφαλικού όγκου αίματος (<sup>99m</sup>Tc-RBC, <sup>99m</sup>Tc-HSA, <sup>111</sup>In-transferrin για γ-camera και <sup>11</sup>CO, C<sup>15</sup>O για PET camera).
- Ραδιοφάρμακα απεικόνισης της εγκεφαλικής αιματικής ροής (<sup>113</sup>Xe, <sup>123</sup>I-iodoantipyrine, <sup>123</sup>I-HIPDM, <sup>123</sup>I-IMP, <sup>99m</sup>Tc-PnAO, <sup>99m</sup>Tc-HMPAO, <sup>99m</sup>Tc-ECD, <sup>201</sup>Tl-DDC για γ-camera και <sup>13</sup>NH<sub>3</sub>, <sup>15</sup>O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub><sup>15</sup>O για PET camera).
- Ραδιοφάρμακα απεικόνισης νευροϋποδοχέων (<sup>123</sup>I-raclopride, <sup>123</sup>I-QNB, <sup>123</sup>I-IBZM, <sup>123</sup>I-flumazenil, <sup>123</sup>I-FP-CIT για γ-camera και <sup>11</sup>C-raclopride, <sup>11</sup>C-CIT, <sup>11</sup>C-methylspiperone, <sup>76</sup>Br-spiperone, <sup>11</sup>C-nicotine, <sup>11</sup>C-QNB, <sup>11</sup>C-carfentanyl, <sup>11</sup>C-diprenorphine, <sup>11</sup>C-flumazenil, <sup>18</sup>F-Dopa για απεικόνιση με PET-camera).



Επισημαίνεται ότι με την τεχνική PET είναι δυνατή πλέον και η εκτίμηση του εγκεφαλικού μεταβολισμού ( $^{18}\text{FDG}$ ,  $^{15}\text{O}_2$ ,  $^{11}\text{C}$ -methyl-L-methionine). Αρκετά τέλος μη ειδικά ραδιοφάρμακα συμβάλλουν στην απεικόνιση όγκων και φλεγμονών με  $\gamma$ -camera ή PET camera ( $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI), επισημασμένα μονοκλωνικά αντισώματα κι ανάλογα της σωματοστατίνης, PET ραδιοφάρμακα.

#### **α. Σπινθηρογράφημα Απεικόνισης του Αιματοεγκεφαλικού Φραγμού (με $\gamma$ -camera).**

Χαρακτηριστικό της σπινθηρογραφικής απεικόνισης με αυτή την κατηγορία ραδιοφαρμάκων είναι η συγκέντρωσή τους στον εγκέφαλο μόνο μετά από καταστροφή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Συνήθως χρησιμοποιούνται τα ραδιοφάρμακα που επισημαίνονται με  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (κυρίως το DTPA, το glucoheptonate ή το pertechnetate) σε δόση 555-740 MBq, ενώ το  $^{201}\text{Tl}$  εφαρμόζεται κυρίως για την απεικόνιση όγκων. Η χορήγηση των ραδιοφαρμάκων γίνεται ενδοφλεβίως με άμεση – συνεχόμενη λήψη εικόνων διάρκειας 1-2 sec (δυναμικό σπινθηρογράφημα) για 1 min, ακολουθεί η λήψη εικόνων - συνήθως πρόσθια, οπίσθια, πλάγιες - «αιματικής δεξαμενής» (απεικονίζει τη διάχυση του ραδιοφαρμάκου στο τριχοειδικό αγγειακό δίκτυο) για τουλάχιστον 500.000 – 700.000 κρούσεις / λήψη, ενώ μετά από 1-4 h λαμβάνονται οι όψιμες λήψεις (πρόσθια, οπίσθια, πλάγιες, vertex, λοξές, SPECT) για 500.000 – 1.000.000 κρούσεις / λήψη. Φυσιολογικά παρατηρείται ταυτόχρονη και συμμετρική άφιξη του ραδιοφαρμάκου στα δύο ημισφαίρια κατά τη δυναμική φάση, ενώ κατά τη φάση της «αιματικής δεξαμενής» απεικονίζεται επίσης συμμετρικά το τριχοειδικό δίκτυο, καθώς και οι οβελιαίοι κόλποι. Στις όψιμες λήψεις παρατηρείται σχετικά ασθενής συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου γύρω από τον εγκέφαλο και συγκεκριμένα στο κρανίο, στις μήνιγγες, στα μαλακά μόρια του προσώπου και τους κροταφικούς μύες. Απεικονίζονται επίσης οι οβελιαίοι, οι εγκάρσιοι κόλποι και ο ινιακός κόλπος. Σε παθολογικές καταστάσεις παρατηρείται μειωμένη (σπάνια αυξημένη) αιμάτωση ετερόπλευρα (αγγειακή φάση), αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στη φάση της «αιματικής δεξαμενής» αντίστοιχα με τη «βλάβη», η οποία μπορεί να μειώνεται ή να αυξάνεται περαιτέρω με την πάροδο του χρόνου και αυξημένη συγκέντρωση στην περιοχή της εγκεφαλικής αλλοίωσης στις καθυστερημένες λήψεις. Παλαιότερα, το σπινθηρογράφημα με τα ραδιοφάρμακα του «αιματοεγκεφαλικού φραγμού» εφαρμοζόταν για τη διερεύνηση πολλών παθολογικών καταστάσεων, όπως εγκεφαλικές λοιμώξεις – αποστήματα, χωροτακτικές εξεργασίες (καλοήθειες – κακοήθειες πρωτοπαθείς ή μεταστατικές), αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες – ανευρύσματα, αιματώματα, εγκεφαλικός θάνατος. Τα τελευταία χρόνια και ιδιαίτερα την τελευταία

δεκαετία με την εφαρμογή της αξονικής και μαγνητικής τομογραφίας, το σπινθηρογράφημα απεικόνισης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού χρησιμοποιείται σπανιότατα.

**β. Η σπινθηρογραφική απεικόνιση του εγκεφαλικού όγκου αίματος** εφαρμόζεται επίσης σπάνια στην καθημερινή κλινική πράξη. Πλέον της σπινθηρογραφικής απεικόνισης πραγματοποιούνται και ημιποσοτικοί – ποσοτικοί υπολογισμοί των όγκων αίματος (με PET). Σήμερα χρησιμοποιείται αποκλειστικά σχεδόν η PET τεχνική.

**γ. Σπινθηρογράφημα απεικόνισης της εγκεφαλικής αιματικής ροής (με  $\gamma$ -camera).**

Εφαρμόζεται συχνά ως μέθοδος εκλογής για τη «λειτουργική» εκτίμηση της αιματικής ροής στον εγκέφαλο. Κύριο χαρακτηριστικό των ραδιοφαρμάκων που χρησιμοποιούνται είναι η ιδιότητά τους να διέρχονται τον ακέραιο αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Άλλες απαραίτητες ιδιότητες των ραδιοφαρμάκων αυτής της κατηγορίας είναι το υψηλό ποσοστό συγκέντρωσής τους στον εγκέφαλο κατά την πρώτη τους δίοδο από τα εγκεφαλικά αγγεία, η κατακράτησή τους στον εγκέφαλο για επαρκές χρονικό διάστημα ώστε να είναι εφικτή η απεικόνιση (30-60 min), η συγκέντρωσή τους στον εγκέφαλο να είναι πρακτικά σταθερή (να μην εμφανίζει δηλ. το ραδιοφάρμακο επανακατανομή) όσο διαρκεί το σπινθηρογράφημα, να εμφανίζουν ελάχιστο μεταβολισμό όσο διαρκούν οι λήψεις και τέλος να μην έχουν αλλεργικές ή τοξικές βιολογικές επιδράσεις. Τα ραδιοφάρμακα αυτής της κατηγορίας με την ευρύτερη χρήση, για απεικόνιση με  $\gamma$ -camera, είναι το  $^{123}\text{I}$ -IMP (λιγότερο το  $^{123}\text{I}$ -HIPDM) από τα ραδιοφάρμακα που επισημαίνονται με  $^{123}\text{I}$  και το  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO από τα ραδιοφάρμακα που επισημαίνονται με  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Να σημειώσουμε ότι το  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO αποτελεί το ραδιοφάρμακο που χρησιμοποιείται κυρίως σήμερα για την απεικόνιση της εγκεφαλικής αιματικής ροής.

- **Σπινθηρογράφημα με  $^{123}\text{I}$ -IMP**

Πρόκειται για ουδέτερο – λιποδιαλυτό ραδιοφάρμακο, το οποίο διαπερνά τον ακέραιο αιματοεγκεφαλικό φραγμό και διαχέεται στον εγκεφαλικό ιστό λόγω της έντονης λιποδιαλυτότητάς του. Η διάχυσή του στον εγκέφαλο είναι ανάλογη της εγκεφαλικής αιματικής ροής. Το ποσοστό κατακράτησής του στην πρώτη δίοδο φτάνει το 85-90%. Η ραδιενεργός συγκέντρωση παραμένει σταθερή στον εγκέφαλο 20-60 min μετά τη χορήγηση. Η χορήγηση του ραδιοφαρμάκου γίνεται ενδοφλεβίως σε ήσυχο δωμάτιο, με τον ασθενή να έχει κλειστά τα μάτια και η συνήθης δόση είναι 185 MBq. Το  $^{123}\text{I}$ -HIPDM έχει ανάλογη βιοκινητική με το  $^{123}\text{I}$ -IMP και χορηγείται

στην ίδια δόση με ανάλογο τρόπο. Η σπινθηρογραφική απεικόνιση (planar ή συνήθως SPECT) ξεκινά 15 - 20 min μετά τη χορήγηση. Λαμβάνονται τουλάχιστον πρόσθια, οπίσθια, δεξιά κι αριστερά πλάγια και vertex λήψη για 700.000 κρούσεις, ενώ όταν πραγματοποιείται τομογραφική (SPECT) μελέτη λαμβάνονται κρούσεις σε τουλάχιστον 64 διαφορετικές θέσεις για 40 sec / θέση (για  $\gamma$ -camera μιας ανιχνευτικής κεφαλής) σε μια πλήρη περιστροφή (360°) γύρω από τον εγκέφαλο. Συχνά η σπινθηρογραφική απεικόνιση επαναλαμβάνεται μετά 5-6 h για να ανιχνευθεί πιθανή «επανακατανομή».

- **Σπινθηρογράφημα με  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO**

Είναι ουδέτερο, λιπόφιλο ραδιοφάρμακο, το οποίο επίσης διαπερνά τον ακέραιο αιματοεγκεφαλικό φραγμό και διαχέεται στον εγκέφαλο ανάλογα με την αιματική ροή. Το ποσοστό κατακράτησης του ραδιοφαρμάκου στον εγκεφαλικό ιστό είναι ιδιαίτερα υψηλό (> 85%), ενώ μετά τη διάχυσή του στον εγκέφαλο παραμένει σε σταθερή συγκέντρωση για μακρό χρονικό διάστημα (δεν εμφανίζει «επανακατανομή»). Η κατακράτησή του στον εγκεφαλικό ιστό αποδίδεται στην επίδραση της ενδοκυτταρίου γλουταθειόνης, η οποία μετατρέπει το ραδιοφάρμακο σε μη λιπόφιλο μόριο. Η χορήγηση γίνεται ενδοφλεβίως (δόση 740-910 MBq) σε ήσυχη αίθουσα και με τον ασθενή να έχει κλειστά τα μάτια. Η σπινθηρογραφική απεικόνιση (κατά κανόνα τομογραφική) μπορεί να ξεκινήσει μέχρι και 10 min μετά τη χορήγηση. Λαμβάνονται 64 ή 128 λήψεις σε μια πλήρη περιστροφή (360°) γύρω από τον εγκέφαλο, διάρκειας 20 sec / λήψη (για  $\gamma$ -camera μίας ανιχνευτικής κεφαλής). Δεδομένου ότι τόσο το σπινθηρογράφημα με  $^{123}\text{I}$ -IMP (ή  $^{123}\text{I}$ -HIPDM) όσο και το σπινθηρογράφημα με  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO απεικονίζουν παρόμοια ευρήματα στις περισσότερες παθολογικές καταστάσεις, θα αναφερθούμε στις κλινικές εφαρμογές και για τα δύο μαζί. Φυσιολογικά παρατηρείται συμμετρική συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου και στα δύο ημισφαίρια, πιο έντονη στη φαιά ουσία, ενώ οι παθολογικές μελέτες χαρακτηρίζονται από περιοχές μειωμένης ή αυξημένης συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου.

### **I. Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια**

Απεικονίζονται κατά κανόνα ως περιοχές (συχνά σφηνοειδούς σχήματος) μειωμένης συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου. Σε ορισμένες περιπτώσεις (συνήθως όταν χρησιμοποιείται  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO) μπορεί να παρατηρείται αυξημένη συγκέντρωση, λόγω διαταραχής του μηχανισμού αυτορρύθμισης της εγκεφαλικής αιματικής ροής στην περιοχή περιφερικά του εμφράκτου, που οδηγεί σε υπεραιμία. Το φαινόμενο αυτό («luxury perfusion») είναι παροδικό και με την πάροδο του

χρόνου εξασθενεί μεταπίπτοντας σε έλλειμμα ραδιενεργού συγκέντρωσης. Αρκετά συχνά παρατηρείται επίσης μειωμένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στο ετερόπλευρο παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο, λόγω μείωσης της αιμάτωσης (και του μεταβολισμού). Το φαινόμενο ονομάζεται διασταυρούμενη παρεγκεφαλιδική διάσχιση. Το εγκεφαλικό έμφρακτο απεικονίζεται μεγαλύτερο στη σπινθηρογραφική απεικόνιση (SPECT) συγκριτικά με τις ακτινολογικές τεχνικές (CT, MRI) λόγω της ύπαρξης ισχαιμίας γύρω από το έμφραγμα, με αποτέλεσμα η περιοχή της μειωμένης αιμάτωσης (συνεπώς και της μειωμένης συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου) να είναι μεγαλύτερη από τη νεκρωμένη περιοχή. Η ευαισθησία και η ειδικότητα των ακτινολογικών τεχνικών υπερτερούν του SPECT σπινθηρογραφήματος, ενώ με τις τεχνικές αυτές (CT, MRI) είναι εύκολη η διαφοροδιάγνωση του αιμορραγικού από το ισχαιμικό έμφρακτο. Αντίθετα, το σπινθηρογράφημα (SPECT) συχνά προηγείται των ακτινολογικών τεχνικών στην ανάδειξη των οξέων εγκεφαλικών επεισοδίων. Όταν χρησιμοποιείται το  $^{123}\text{I-IMP}$  (ή  $^{123}\text{I-HIPDM}$ ) λαμβάνεται πρώιμο (15-20 min) και όψιμο (4-6 h) σπινθηρογράφημα. Σε περιπτώσεις εγκεφαλικής ισχαιμίας (χωρίς νέκρωση, π.χ. παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο) παρατηρείται προοδευτική αποκατάσταση του αρχικού ελλείμματος (φαινόμενο επανακατανομής), δίδοντας έτσι τη δυνατότητα διαφοροδιάγνωσης της ισχαιμίας από τη νέκρωση. Οι ασθενείς με επανακατανομή έχουν εγκεφαλικό ιστό σε «κίνδυνο» και πιθανώς να ωφεληθούν από πιο «επιθετική» αντιμετώπιση, ενώ έχουν και καλύτερη πρόγνωση από τους ασθενείς που εμφανίζουν σταθερό έλλειμμα απεικόνισης. Χρήσιμο θεωρείται (αν και δεν έχει τύχει ευρείας κλινικής εφαρμογής) ο συνδυασμός του σπινθηρογραφήματος με τη χορήγηση ενός αγγειοδιασταλτικού παράγοντα (της ακεταζολαμίδης – «diamox test»). Η ακεταζολαμίδα προκαλεί αγγειοδιαστολή των εγκεφαλικών αγγείων. Δεδομένου ότι τα στενωμένα αγγεία έχουν μόνιμη αγγειοδιαστολή ώστε να διατηρείται η αιματική ροή σε φυσιολογικά επίπεδα, έχουν μικρότερη δυνατότητα να αυξήσουν περαιτέρω την αιματική ροή συγκριτικά με τα φυσιολογικά αγγεία, τα οποία υπό την επίδραση της ακεταζολαμίδης τη διπλασιάζουν. Έτσι, οι περιοχές που αιματώνονται από στενωμένα αγγεία συγκεντρώνουν λιγότερο το ραδιοφάρμακο ( $^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$ ) όταν γίνεται η χορήγηση υπό την επίδραση του αγγειοδιασταλτικού παράγοντα και απεικονίζονται ως περιοχές μειωμένης διαχύσεως του ραδιοφαρμάκου. Όταν η μελέτη επαναλαμβάνεται χωρίς την επίδραση της ακεταζολαμίδης, η συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στις περιοχές των στενωμένων αγγείων εξομοιώνεται με τις φυσιολογικές περιοχές, όταν δεν υπάρχει νέκρωση, ενώ τα ελλείμματα παραμένουν αμετάβλητα στις περιοχές εγκεφαλικής νέκρωσης. Σε περιπτώσεις ανευρύσματος της έσω καρωτίδας ή εγκεφαλικού όγκου, για τη

χειρουργική αντιμετώπιση των οποίων είναι απαραίτητη η παροδική ή μόνιμη απολίνωση της μίας έσω καρωτίδας, έχει εφαρμοστεί η πραγματοποίηση σπινθηρογραφήματος του εγκεφάλου (με  $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ ) μετά από παροδική (για 10-15 min) απόφραξη της έσω καρωτίδας με καθετήρα – μπαλόνι. Μειωμένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου αντίστοιχα με την έσω καρωτίδα που παροδικά αποφράχθηκε, σημαίνει περιοχή του εγκεφάλου σε κίνδυνο κατά τη διάρκεια πιθανής χειρουργικής επέμβασης.

## **II. Επιληψία**

Χρησιμοποιείται συνήθως το  $^{123}\text{I-IMP}$ , διότι είναι σταθερό διάλυμα, έτοιμο προς χορήγηση, δίνοντας έτσι τη δυνατότητα να χορηγηθεί άμεσα στον ασθενή κατά τη διάρκεια της επιληπτικής κρίσης, ενώ αντίθετα το  $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$  παρασκευάζεται στο «θερμό» εργαστήριο και πρέπει να χορηγηθεί εντός 30 min από την παρασκευή του. Να σημειώσουμε ότι το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα είναι χρήσιμο για τη διάγνωση της επιληψίας, δεν παρέχει όμως λεπτομερή στοιχεία για την ανατομική εντόπιση των επιληπτικών εστιών, ενώ η CT ανιχνεύει την ανατομική ανωμαλία στο 10-40% των ασθενών. Όταν η χορήγηση του ραδιοφαρμάκου γίνεται κατά τη διάρκεια της επιληπτικής κρίσης, παρατηρείται αυξημένη συγκέντρωση στην επιληπτική εστία, ενώ αντίθετα, όταν η μελέτη πραγματοποιείται με χορήγηση του ραδιοφαρμάκου στο μεσοδιάστημα των κρίσεων, η ίδια περιοχή παρουσιάζει συχνά μειωμένη (ή φυσιολογική) συγκέντρωση αυτού. Η ευαισθησία του SPECT σπινθηρογραφήματος στην ανάδειξη της επιληπτικής εστίας φτάνει το 70%, ενώ βελτιώνεται περαιτέρω όταν συνδυάζεται με το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Με το τομογραφικό σπινθηρογράφημα είναι ακόμη εφικτή η διαφορική διάγνωση της επιληψίας από «ψευδοεπιληπτικές» κρίσεις, όπου η συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στον εγκέφαλο (όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της κρίσης) είναι φυσιολογική ή οριακά αυξημένη.

## **III. Άνοια**

Η νόσος Alzheimer αποτελεί μια χρόνια, προοδευτική, εκφυλιστική νόσο του Κ.Ν.Σ. που προκαλεί άνοια. Η λανθασμένη διάγνωση (σε πρώιμα στάδια της νόσου) φτάνει το 10-30%, ενώ οι ακτινολογικές απεικονιστικές τεχνικές (CT, MRI) συμβάλλουν μόνο στον αποκλεισμό της δευτεροπαθούς άνοιας (π.χ. άνοια που σχετίζεται με πολλαπλά έμφρακτα). Το σπινθηρογράφημα (SPECT) αναδεικνύει μειωμένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στους βρεγματικούς λοβούς (συχνά αμφοτερόπλευρα), ενώ σε αρκετές περιπτώσεις παρατηρείται μειωμένη συγκέντρωση στους κροταφικούς, ινιακούς, καθώς και μετωπιαίους λοβούς (νόσος Pick). Χρήσιμη είναι η ημιποσοτική σύγκριση της συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου στον

εγκεφαλικό φλοιό και στην παρεγκεφαλίδα, λαμβάνοντας αντίστοιχες περιοχές ενδιαφέροντος. Ο λόγος των κρούσεων φλοιού / παρεγκεφαλίδας είναι  $< 0,8$  ενώ φυσιολογικά είναι περίπου 1. Η ευαισθησία και ειδικότητα του σπινθηρογραφήματος ξεπερνάει το 80-85%.

#### **IV. Ψυχιατρικές παθήσεις**

Η συμβολή του σπινθηρογραφήματος με ραδιοφάρμακα εγκεφαλικής αιματικής ροής είναι μάλλον περιορισμένη σε αυτές τις παθήσεις. Το σπινθηρογράφημα με  $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$  σε ασθενείς με σχιζοφρένεια δείχνει συχνά αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στους πυρήνες και τον κροταφικό λοβό ή μειωμένη συγκέντρωση στους μετωπιαίους λοβούς.

#### **V. Κακώσεις**

Σε ασθενείς με κλειστές κακώσεις του κρανίου το σπινθηρογράφημα (συνήθως με  $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ ) ανιχνεύει τη μορφολογική αλλοίωση με ευαισθησία 65-80%. Απεικονίζεται συνήθως εστιακή ή διάχυτα μειωμένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου.

#### **VI. Νεοπλάσματα**

Χρησιμοποιούνται κατά κανόνα οι ακτινολογικές τεχνικές (CT, MRI). Ο συνδυασμός ενός σπινθηρογραφήματος με  $^{201}\text{Tl}$  και ενός με  $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$  συμβάλλει στη διαφορική διάγνωση του όγκου (συνήθως γλοίωμα) από μετακτινική νέκρωση. Λαμβάνεται πρώτα το σπινθηρογράφημα (SPECT) μετά τη χορήγηση του  $^{201}\text{Tl}$  (δόση 111-148 MBq) και ακολουθεί η χορήγηση και το σπινθηρογράφημα (SPECT) με  $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ . Η αυξημένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου σε μια περιοχή του εγκεφάλου και στις δύο μελέτες είναι ενδεικτική όγκου, ενώ αντίθετα η χαμηλή συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου και στα δύο σπινθηρογραφήματα είναι χαρακτηριστικό εύρημα μετακτινικής νέκρωσης. Μέτρια συγκέντρωση του  $^{201}\text{Tl}$  και μεγάλη αύξηση της πρόσληψης του  $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$  είναι συνήθως συμβατή με όγκο, ενώ μέτρια συγκέντρωση του  $^{201}\text{Tl}$  με μειωμένη συγκέντρωση του  $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$  οφείλεται συνήθως σε μετακτινική νέκρωση.

#### **VII. Εγκεφαλικός θάνατος**

Δεδομένου ότι η διάχυση του ραδιοφαρμάκου στον εγκέφαλο εξαρτάται από την παρουσία βιώσιμου εγκεφαλικού ιστού (ώστε να παραμένει ακέραιος ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός), το σπινθηρογράφημα (συνήθως με  $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ ) έχει εφαρμοστεί για τη διάγνωση του εγκεφαλικού θανάτου. Πραγματοποιείται δυναμική μελέτη, ενώ αρκεί κατά κανόνα η απεικόνιση σε προβολές ενός επιπέδου (planar). Χαρακτηριστική είναι η απουσία πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου στα

ημισφαίρια και την παρεγκεφαλίδα, ενώ παρατηρείται συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στους πνεύμονες, το ήπαρ, τον σπλήνα και την ουροδόχο κύστη.

- **Σπινθηρογράφημα απεικόνισης νευροϋποδοχέων (με γ-camera)**

Σημαντική έρευνα έχει γίνει τα τελευταία χρόνια για την ανακάλυψη και κλινική εφαρμογή ραδιοφαρμάκων που απεικονίζουν τη λειτουργία των νευροϋποδοχέων. Για την απεικόνιση των ντοπαμινεργικών D<sub>2</sub> υποδοχέων ευρεία εφαρμογή έχει το <sup>123</sup>I-IBZM και πρόσφατα το <sup>123</sup>I-FP-CIT που συμβάλλουν στη διαφορική διάγνωση του ιδιοπαθή τρόμου από νόσο του Parkinson, στη σταδιοποίηση της νόσου του Parkinson, καθώς και στην εκτίμηση ασθενών με άλλες κινητικές διαταραχές (π.χ. χορεία Huntington), σχιζοφρένεια, επιληψία, κατάθλιψη. Για την απεικόνιση οπιούποδοχέων έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως το <sup>123</sup>I-flumazenil που εφαρμόζεται αρκετά συχνά σε ασθενείς με επιληψία και σχιζοφρένεια. Στην απεικόνιση των μουσκαρινικών και νικοτινικών υποδοχέων χρησιμοποιούνται κυρίως το <sup>123</sup>I-QNB και πρόσφατα το <sup>123</sup>I-nicotine για την εκτίμηση ασθενών με νόσο Parkinson, επιληψία, κατάθλιψη, νόσο Alzheimer. Η απεικόνιση των βενζοδιαζεπινικών υποδοχέων (χρησιμοποιούνται κυρίως το <sup>123</sup>I-iomazenil και το <sup>123</sup>I-flumazenil) εφαρμόζεται σε ασθενείς με επιληψία, αλκοολική εγκεφαλοπάθεια, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, σχιζοφρένεια και νόσο Alzheimer, ενώ η απεικόνιση των σεροτονινικών υποδοχέων (με <sup>123</sup>I-ketanserin, <sup>123</sup>I-CIT) σε ασθενείς με κατάθλιψη.

Αξιόλογη είναι επίσης η εφαρμογή του σπινθηρογραφήματος με επισημασμένα ανάλογα της σωματοστατίνης, που προσλαμβάνονται στους υποδοχείς σωματοστατίνης, για την απεικόνιση πρωτοπαθών (κυρίως αδενώματα υπόφυσης) ή μεταστατικών εγκεφαλικών όγκων.

- **Σπινθηρογραφική απεικόνιση με PET-camera**

Όπως αναφέραμε, μια πληθώρα από ραδιοφάρμακα που επισημαίνονται με ισότοπα εκπομπής ποζιτρονίων, χρησιμοποιούνται για την απεικόνιση του εγκεφάλου με PET-camera. Ιδιαίτερη σημασία έχει το σπινθηρογράφημα εγκεφαλικής αιματικής ροής – εγκεφαλικού όγκου αίματος και η σπινθηρογραφική απεικόνιση νευροϋποδοχέων. Οι μελέτες με PET-camera εφαρμόζονται κυρίως σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, επιληψία, κινητικές διαταραχές (νόσος Parkinson, χορεία Huntington), ψυχιατρικές νόσους (σχιζοφρένεια, κατάθλιψη), άνοια (νόσος Alzheimer) και βέβαια σε όγκους. Σε πολλές περιπτώσεις τα ευρήματα είναι ανάλογα με εκείνα του SPECT σπινθηρογραφήματος με ραδιοφάρμακα της ίδιας κατηγορίας με εκείνα που χρησιμοποιούνται στην PET-απεικόνιση.

- **Σπινθηρογράφημα απεικόνισης εγκεφαλονωτιαίου υγρού**

Χρησιμοποιείται συνήθως το  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  ή το  $^{111}\text{In-DTPA}$  (δόση 18-37 MBq και για τα δύο ραδιοφάρμακα). Η χορήγηση του ραδιοφαρμάκου, για την διερεύνηση ασθενών με υδροκέφαλο, γίνεται με οσφουονωτιαία παρακέντηση ή με έγχυση στην παρεγκεφαλονωτιαία δεξαμενή (με ανάλογες τεχνικές δυσκολίες / κινδύνους). Λαμβάνονται λήψεις (πρόσθια, οπίσθια, πλάγιες, vertex) 1, 4, 6, 24, 48 και 72 h μετά τη χορήγηση (100.000 κρούσεις / λήψεις) σε περιπτώσεις υδροκέφαλου. Η μέθοδος έχει εφαρμοστεί για την διαφορική διάγνωση μεταξύ φυσιολογικής πίεσεως αποφρακτικού υδροκέφαλου όπου παρατηρείται κατακράτηση του ραδιοφαρμάκου στις πλάγιες κοιλίες για πάνω από 48 h και ατροφικού υδροκέφαλου (δεν ωφελείται από πιθανές επεμβάσεις) αν και τα αποτελέσματα της σπινθηρογραφικής τεχνικής είναι αμφιλεγόμενα. Πλέον χρήσιμη θεωρείται η εφαρμογή της μεθόδου για τη διαπίστωση της βατότητας της συσκευής και της βαλβίδας παροχέτευσης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (από τις κοιλίες στον δεξιό κόλπο ή την περιτοναϊκή κοιλότητα). Χορηγείται το ραδιοφάρμακο (συνήθως  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ , δόση 18 MBq) στην περιοχή της παροχέτευσης ή στις κοιλίες. Φυσιολογικά, εντός 1 h ανιχνεύεται ραδιενέργεια στον δεξιό κόλπο ή στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Έχει επίσης εφαρμοστεί η σπινθηρογραφική απεικόνιση (με  $^{111}\text{In-DTPA}$  ή  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ ) για την ανίχνευση διαφυγής του εγκεφαλονωτιαίου υγρού μετά από τραυματισμό ή χειρουργική επέμβαση.

- **Δακρυοσπινθηρογράφημα**

Εφαρμόζεται για τη διερεύνηση κωλύματος στο δακρυϊκό σύστημα. Πραγματοποιείται ενστάλαξη μιας σταγόνας διαλύματος  $^{99m}\text{Tc-pertechnetate}$  (δόση 3-4 MBq) και απεικονίζεται η δίοδος του από τον ρινοδακρυϊκό πόρο. Φυσιολογικά παρατηρείται συμμετρική – ταυτόχρονη δίοδος του ραδιοφαρμάκου στον δεξιό και αριστερό ρινοδακρυϊκό πόρο, ο δακρυϊκός ασκός απεικονίζεται μέσα σε sec από την ενστάλαξη, ενώ σε λίγα λεπτά το ραδιοφάρμακο φτάνει μέχρι το ρινικό στόμιο του ρινοδακρυϊκού πόρου. Σε περίπτωση μερικής ή πλήρους απόφραξης (επιφορά) καθυστερεί ή και διακόπτεται πλήρως η δίοδος του ραδιοφαρμάκου.



## ΡΑΔΙΟΪΣΟΤΟΠΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΕ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ – ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

### Εισαγωγή

Τα νεφρά βρίσκονται στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, στο ύψος των  $\Theta_{11}$ - $O_3$  σπονδύλων. Το μέσο μήκος τους είναι 12 cm, ενώ συνήθως ο αριστερός νεφρός είναι ελαφρώς μεγαλύτερος του δεξιού.

Κάθε νεφρός αποτελείται από δύο μοίρες, τη φλοιώδη και τη μυελώδη. Η αιμάτωση του νεφρού επιτελείται από τη νεφρική αρτηρία, η οποία κοντά στη νεφρική πύλη διαιρείται σε τρεις κλάδους (πρόσθιο, οπίσθιο και άνω). Οι κλάδοι αυτοί πορεύονται στον νεφρό και δίνουν τις μεσολόβιες αρτηρίες, από τις οποίες εκφύονται οι τοξοειδείς και οι οποίες χορηγούν τις μεσολοβίδιες αρτηρίες. Οι μεσολοβίδιες αρτηρίες χορηγούν τα προσαγωγά αρτηρίδια, που το καθένα του εισδύει σε ένα μαλπιγγιανό σωματίο. Το προσαγωγό αρτηρίδιο διακλαδίζεται στην κάψα του Bowman και στη συνέχεια οι κλάδοι συνενώνονται σχηματίζοντας το απαγωγό αρτηρίδιο που εξέρχεται από το μαλπιγγιανό σωματίο. Από τα απαγωγά αρτηρίδια προκύπτουν τα ευθέα αγγεία, που διεισδύουν στη μυελώδη μοίρα. Από την κάψα του Bowman αρχίζει το ουροφόρο σωληνάριο, που αποτελείται από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, την αγκύλη του Henle, το άπω εσπειραμένο σωληνάριο και το αθροιστικό σωληνάριο. Από τη συνένωση των αθροιστικών σωληναρίων προκύπτουν μεγαλύτερα σωληνάρια και τελικά σχηματίζεται ο θηλαίος πόρος που εισβάλλει στη θηλή της νεφρικής πυραμίδας.

Από λειτουργική άποψη κάθε νεφρός διαιρείται σε περίπου 1.200.000 λειτουργικές μονάδες, τους νεφρώνες. Ο κάθε νεφρώνας αποτελείται από το μαλπιγγιανό σωματίο (κάψα του Bowman και αγγειώδες σπείραμα) και το ουροφόρο σωληνάριο. Κύριες νεφρικές λειτουργίες είναι η αποβολή των άχρηστων και επιβλαβών προϊόντων του μεταβολισμού (κυρίως του υπολοίπου αζώτου), η διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας και της ωσμωτικής πίεσης ρυθμίζοντας το ισοζύγιο νερού και ηλεκτρολυτών, η αποβολή διάφορων ξένων ουσιών (π.χ. φάρμακα), καθώς και η ενδοκρινική λειτουργία με την έκκριση της ρενίνης και της ερυθροποιητίνης.

Σημαντικοί δείκτες της νεφρικής λειτουργίας είναι ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate – GFR), που εκφράζει το ποσό του διηθήματος που παράγεται στα νεφρά στη μονάδα του χρόνου και μετράται σε ml / min (φ.τ.  $\approx$  110-125 ml / min) και η ενεργός νεφρική πλασματική ροή (Effective Renal Plasma

Flow – ERPF), που αποτελεί το γινόμενο της νεφρικής πλασματικής ροής (RPF) επί ένα συντελεστή (E – διαφορετικό για κάθε ουσία). Ο συντελεστής E εκφράζει την ικανότητα των νεφρών να κατακρατούν και να απεκκρίνουν στα ούρα ένα ποσοστό από την ποσότητα της ουσίας που φτάνει με την κυκλοφορία στο νεφρό (ERPF = RPF x E φ.τ.  $\approx$  500 – 600 ml/min).

### **Ραδιοφάρμακα – Τεχνικές**

Οι ραδιοϊσοτοπικές νεφρικές μελέτες διακρίνονται σε τρεις κύριες κατηγορίες: στις μελέτες υπολογισμού της συνολικής νεφρικής λειτουργίας (χωρίς απεικόνιση), καθώς και στις δυναμικές και στατικές σπινθηρογραφικές απεικονιστικές εξετάσεις.

Για την εκτίμηση της συνολικής νεφρικής λειτουργίας (χωρίς απεικόνιση) χρησιμοποιείται κυρίως το  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ , με το οποίο υπολογίζεται το GFR και σπάνια μικρές δόσεις (1-1,5 MBq)  $^{131}\text{I-OIH}$  για τον υπολογισμό της ERPF. Για την ακριβή μέτρηση του GFR το χορηγούμενο ραδιοφάρμακο πρέπει να απομακρύνεται από την κυκλοφορία αποκλειστικά με νεφρική διήθηση, να μην συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (διότι έτσι παρεμποδίζεται η διήθηση των συνδεδεμένων μορίων), να μην απεκκρίνεται ούτε να επαναρροφάται από τα νεφρικά σωληνάρια και να απομακρύνεται από τον οργανισμό αποκλειστικά μέσω των νεφρών (με τα ούρα).

Τα κυριότερα ραδιοφάρμακα για το δυναμικό σπινθηρογράφημα νεφρών είναι το  $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$  (diethylenetriamine pentaacetic acid), το οποίο καθαίρεται από τα νεφρά αποκλειστικά με σπειραματική διήθηση και ως εκ τούτου χρησιμοποιείται και για τον υπολογισμό του GFR, καθώς και ραδιοφάρμακα που απεκκρίνονται από τα νεφρικά σωληνάρια (παρέχουν έτσι τη δυνατότητα υπολογισμού του ERPF) όπως το  $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$  (mercaptoacetyltriglycine) και λιγότερο συχνά το  $^{123}\text{I}$  (παλαιότερα το  $^{131}\text{I}$ ) – OIH (orthoiodohippurate).

Το  $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$  είναι διαλυτό μόριο που παρουσιάζει μικρό ποσοστό σύνδεσης (3-5%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Δεν διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη (δεν προσλαμβάνεται από τα κύτταρα), το κλάσμα διηθήσεως είναι περίπου 20%, ενώ μετά 2 h λιγότερο από το 10% της δόσης (555-740 MBq) που χορηγήθηκε (iv) παραμένει στην κυκλοφορία.

Το  $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$  μετά από iv χορήγηση (δόση 185-370 MBq) διηθείται σε ποσοστό 10%, ενώ σε ποσοστό 55-60% απεκκρίνεται από τα νεφρικά σωληνάρια. Σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας ή προσμίξεων κατά την παρασκευή του ραδιοφαρμάκου, εκκρίνεται και από το ηπατοχολικό σύστημα, με αποτέλεσμα την απεικόνιση του ήπατος, των χοληφόρων, της χοληδόχου κύστεως και του εντέρου.

Το  $^{123}\text{I}$  (ή  $^{131}\text{I}$ ) ΟΙΗ έχει παρόμοια βιοκινητική με το ΡΑΗ (το ΡΑΗ θεωρείται «gold standard» για τον υπολογισμό της ERPF). Μετά από *iv* χορήγηση (δόση 370 MBq  $^{123}\text{I}$  ή 18,5-37 MBq  $^{131}\text{I}$ ) το ραδιοφάρμακο διηθείται σε ποσοστό 20%, ενώ το ποσοστό απέκκρισης από τα ουροφόρα σωληνάρια φτάνει στο 80%. Το 70% του χορηγούμενου ραδιοφαρμάκου απομακρύνεται με τα ούρα εντός 30 min από τη χορήγηση.

Συγκρίνοντας τα παραπάνω ραδιοφάρμακα, το  $^{131}\text{I}$ -ΟΙΗ υστερεί σημαντικά τόσο σε ποιότητα απεικόνισης όσο και σε ακτινική επιβάρυνση του εξεταζομένου. Το  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> και το  $^{123}\text{I}$ -ΟΙΗ παρέχουν καλύτερης ποιότητας απεικόνιση από το  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA σε ασθενείς με σημαντικού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια, αν και η χρήση τους περιορίζεται λόγω του ιδιαίτερα υψηλού κόστους τους.

Στις περισσότερες όμως κλινικές περιπτώσεις η συμβολή του δυναμικού σπινθηρογραφήματος είναι πρακτικά ανάλογη, ανεξάρτητα από το αν χρησιμοποιείται  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> ή  $^{123}\text{I}$ -ΟΙΗ.

Για το στατικό σπινθηρογράφημα νεφρών χρησιμοποιούνται ραδιοφάρμακα που κατακρατούνται στο νεφρικό παρέγχυμα, όπως το  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA (dimercaptosuccinic acid) και σπάνια το  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GH (glucoheptonate). Το  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA μετά την *iv* χορήγηση (δόση 111-185 MBq) συνδέεται σε ποσοστό 90% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, με συνέπεια πολύ μικρό ποσοστό του να διηθείται. Συγκεντρώνεται στον νεφρικό φλοιό και ιδιαίτερα στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια. Μία ώρα μετά τη χορήγηση το 50% του ραδιοφαρμάκου συγκεντρώνεται στους νεφρούς, ενώ το 50% παραμένει στον νεφρικό φλοιό μετά από 24 h. Σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας απεικονίζεται το ήπαρ, η χοληδόχος κύστη και το έντερο.

Το  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GH καθαίρεται τόσο με πειραματική διήθηση όσο και με σωληναριακή απέκκριση, για αυτό είναι ακατάλληλο για τον υπολογισμό GFR ή ERPF. Μετά την *iv* χορήγηση (δόση 555 MBq), 10% του ραδιοφαρμάκου συγκεντρώνεται στα νεφρικά σωληνάρια στις 1-2 h, ενώ στις 24 h παραμένει στα σωληνάρια το 5%. Συγκρίνοντας τα δύο παραπάνω ραδιοφάρμακα επισημαίνεται ότι το  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA έχει πολύ μεγαλύτερο ποσοστό συγκέντρωσης στον νεφρικό φλοιό και σημαντικά πιο σταθερή κατακράτηση από το  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GH, για αυτό και αποτελεί το ραδιοφάρμακο εκλογής για την στατική απεικόνιση των νεφρών.

Στο δυναμικό σπινθηρογράφημα νεφρών, καταγράφοντας διαδοχικές εικόνες, παρακολουθούμε την πορεία του ραδιοφαρμάκου στα νεφρικά αγγεία, στο νεφρικό παρέγχυμα και στο ουροποιητικό σύστημα. Με τη βοήθεια H/Y και κατάλληλων «softwares» γίνεται επεξεργασία των δεδομένων, ώστε να σχηματιστούν γραφικές καμπύλες της μεταβολής του ρυθμού κρούσεων στα νεφρά σε συνάρτηση με τον

χρόνο. Η χορήγηση του ραδιοφαρμάκου γίνεται ενδοφλεβίως με ταχεία ένεση, ενώ ο όγκος του είναι κατά το δυνατόν μικρός, έτσι ώστε να φτάνει όλο ταυτόχρονα στο νεφρό. Απαραίτητη είναι η καλή ενυδάτωση του εξεταζομένου (1-2 lt νερό) ξεκινώντας περίπου 1 h πριν την εξέταση, ενώ αναγκαία είναι και η ούρηση αμέσως πριν την έναρξη της μελέτης. Ο ασθενής κατά τη σπινθηρογράφιση είναι ξαπλωμένος με την κεφαλή της  $\gamma$ -camera στην οπίσθια θέση. Συνήθως λαμβάνονται λήψεις διάρκειας 1-2 sec για το 1<sup>ο</sup> min μετά τη χορήγηση και αμέσως μετά λήψεις διάρκειας 30-60 sec για τα επόμενα 25-30 min. Σε περιπτώσεις που παρατηρείται στάση του ρ/φ στο πυελοκαλυκτικό σύστημα ή τους ουρητήρες, χορηγείται (iv) φουροσεμίδη, ώστε να διαφοροδιαγνωσθεί το λειτουργικό κώλυμα ή η απλή διάταση (οπότε έχουμε σημαντική επιτάχυνση της αποχέτευσης του ραδιοφαρμάκου) από την αποφρακτική ουροπάθεια (όπου ο ρυθμός αποχέτευσης του ραδιοφαρμάκου δεν επιταχύνεται). Πριν το τέλος της μελέτης λαμβάνονται δύο στατικές εικόνες της ουροδόχου κύστεως, πριν και μετά την ούρηση, ενώ σε περιπτώσεις στάσεως του ραδιοφαρμάκου στα νεφρά λαμβάνονται και καθυστερημένες λήψεις (συνήθως μέχρι 3 h).

Όπως ήδη αναφέραμε, σε συνδυασμό με το δυναμικό σπινθηρογράφημα νεφρών, είναι δυνατό να υπολογιστεί το GFR ή η ERPF, ανάλογα με το ραδιοφάρμακο που χρησιμοποιείται.

Η καμπύλη ραδιενέργειας / χρόνου (νεφρογραφική καμπύλη) σχηματίζεται με τη βοήθεια H/Y όπου καταγράφονται τα δεδομένα, λαμβάνοντας περιοχές ενδιαφέροντος (Regions of Interest – ROIs) γύρω από τον κάθε νεφρό (καθώς και μια περιοχή ενδιαφέροντος εκτός των ορίων κάθε νεφρού που χρησιμεύει για διόρθωση της ραδιενέργειας του «background»), καθώς και στην περιοχή της κοιλιακής αορτής που βρίσκεται μεταξύ των νεφρών. Στη νεφρογραφική καμπύλη διακρίνουμε τρία τμήματα που αντιστοιχούν σε φάσεις της εξέτασης. Στο πρώτο τμήμα (αγγειακή φάση) ελέγχεται η νεφρική αιμάτωση, καταγράφοντας την πορεία του ραδιοφαρμάκου που φτάνει στο νεφρό και διανέμεται στο νεφρικό αγγειακό δίκτυο (παράλληλα ελέγχεται και η κοιλιακή αορτή). Στο δεύτερο τμήμα της καμπύλης (παρεγχυματική φάση) το ραδιοφάρμακο συγκεντρώνεται κατεξοχήν στο νεφρικό παρέγχυμα (αγγειώδες σπείραμα – ουροφόρα σωληνάρια), καταγράφοντας έτσι (σε φυσιολογικές περιπτώσεις) τη μέγιστη ραδιενεργό συγκέντρωση στα νεφρά («peak» της καμπύλης). Στο τρίτο τμήμα της καμπύλης (αποχετευτική φάση) καταγράφεται η απομάκρυνση (αποχέτευση) του ραδιοφαρμάκου από το πυελοκαλυκτικό σύστημα.

Στο φυσιολογικό δυναμικό σπινθηρογράφημα νεφρών, οι δύο νεφροί απεικονίζονται ταυτόχρονα με παρόμοια ένταση, η οποία είναι παρόμοια με την

ένταση απεικόνισης του σπλήνα. Η κλίση ανόδου της καμπύλης των νεφρών είναι παράλληλη με εκείνη της κοιλιακής αορτής, ενώ το μέγιστο της αγγειακής φάσης δεν πρέπει να καθυστερεί πάνω από 3 sec από το μέγιστο της καμπύλης της αορτής. Στο δεύτερο τμήμα της καμπύλης (παρεγχυματική φάση) η μέγιστη ραδιενεργός συγκέντρωση στα νεφρά παρουσιάζεται περίπου στο 3<sup>ο</sup>-5<sup>ο</sup> min, ενώ από το μαθηματικό ολοκλήρωμα των δύο νεφρικών καμπυλών μπορεί να υπολογιστεί η σχετική λειτουργική συμμετοχή των δύο νεφρών στη συνολική νεφρική λειτουργία (φυσιολογικά η διαφορά του ποσοστού λειτουργικής συμμετοχής μεταξύ των δύο νεφρών δεν υπερβαίνει το 16%, δηλ. 42% ο ένας και 58% ο άλλος νεφρός – κατά άλλους η μέγιστη φυσιολογική διαφορά είναι 14%, δηλ. 43% με 57%). Η κλίση ανόδου της νεφρικής καμπύλης στους δύο νεφρούς είναι παρόμοια και στη δεύτερη φάση της μελέτης. Η πύελος και η ουροδόχος κύστη απεικονίζονται μέχρι το 6<sup>ο</sup> min. Στην αποχετευτική φάση η αποχέτευση του ραδιοφαρμάκου εκτελείται ευχερώς χωρίς να επισημαίνεται στάση στο πυελοκαλυκτικό σύστημα ή τους ουρητήρες. Φυσιολογικά ο χρόνος T<sub>1/2</sub> της καμπύλης από το peak (που παρατηρείται κανονικά στο 3<sup>ο</sup>-5<sup>ο</sup> min της εξέτασης) δεν υπερβαίνει τα 18 min. Σε περίπτωση βραδέως ρυθμού αποχετεύσεως ή στάσεως του ραδιοφαρμάκου, εκτιμάται η αντίδραση στη χορήγηση του διουρητικού. Σε απουσία οργανικού κωλύματος παρατηρείται σημαντική επιτάχυνση του ρυθμού αποχετεύσεως και «λύση» της στάσεως του ραδιοφαρμάκου. Η ουροδόχος κύστη ελέγχεται για το σχήμα και την πιθανή παρουσία παθολογικών εντυπωμάτων πριν την ούρηση, ενώ μετά την κένωση παραμένει φυσιολογικά ελάχιστο υπόλειμμα ούρων.

Στο στατικό σπινθηρογράφημα νεφρών απεικονίζονται τα νεφρά με σταθερή ραδιενεργό συγκέντρωση (τουλάχιστον για το διάστημα που διαρκεί η σπινθηρογράφηση). Λαμβάνονται, 2-3 h μετά τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου, συνήθως μια οπίσθια λήψη και ακολούθως δύο οπίσθιες λοξές λήψεις (δεξιά και αριστερή) και μια πρόσθια λήψη για τον ίδιο χρόνο με την οπίσθια. Σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας, η απεικόνιση καθυστερεί μέχρι και 24 h μετά τη χορήγηση.

Με το στατικό σπινθηρογράφημα υπολογίζεται με μεγάλη ακρίβεια η ποσοστιαία συμμετοχή κάθε νεφρού στη συνολική νεφρική λειτουργία, λαμβάνοντας περιοχές ενδιαφέροντος γύρω από κάθε νεφρό, τόσο στην πρόσθια, όσο και στην οπίσθια λήψη (καθώς και περιοχές ενδιαφέροντος εκτός των ορίων των νεφρών που χρησιμεύουν για τη διόρθωση της ακτινοβολίας του background). Με τη βοήθεια H/Y υπολογίζονται οι κρούσεις (διορθωμένες για την ακτινοβολία του background) κάθε νεφρού στην πρόσθια και οπίσθια λήψη και ο γεωμετρικός μέσος όρος αυτών και ακολούθως ο λόγος του γεωμετρικού μέσου όρου κρούσεων κάθε νεφρού προς το

άθροισμα των κρούσεων και των δύο νεφρών. Δεδομένου ότι η συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στον νεφρικό φλοιό είναι ανάλογη της νεφρικής λειτουργίας, ο λόγος των κρούσεων αντιστοιχεί στο ποσοστό λειτουργικής συνεισφοράς κάθε νεφρού. Όπως αναφέραμε, η μέγιστη διαφορά λειτουργικής συμμετοχής δεν υπερβαίνει το 14-16%, δηλ. 43% με 57% ή 42% με 58%. Με το στατικό σπινθηρογράφημα ελέγχεται το σχήμα, η θέση και το μέγεθος των νεφρών. Φυσιολογικά το περίγραμμά τους είναι ομαλό, το μέγεθός τους δεν παρουσιάζει μεγάλη διαφορά (ο αριστερός είναι συνήθως ελαφρώς μεγαλύτερος), η συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου είναι ομοιογενής, ενώ φυσιολογικά θεωρούνται τα εντυπώματα του πυελοκαλυκτικού συστήματος, όταν δεν απεικονίζονται διατεταμένα.

### **Κλινική - Συμβολή**

Οι ανατομικές πληροφορίες που παρέχονται από το δυναμικό ή το στατικό σπινθηρογράφημα νεφρών είναι σαφώς κατώτερες των ακτινολογικών απεικονιστικών τεχνικών. Σημαντικό πλεονέκτημα των ραδιοϊσοτοπικών μελετών είναι η παροχή πληροφοριών για τη νεφρική λειτουργία τόσο συνολικά όσο και χωριστά για κάθε νεφρό. Η συνεισφορά των σπινθηρογραφικών μεθόδων στην κλινική πράξη συνίσταται κυρίως στη δυνατότητα εκτίμησης και παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας, καθώς και στην αξιολόγηση της επίπτωσης σε αυτή διαφόρων παθήσεων.

- **Νεφραγγειακή Υπέρταση**

Οι ασθενείς που πάσχουν από νεφραγγειακή υπέρταση υπολογίζεται ότι αντιστοιχούν στο 0,5% - 1% του συνόλου των υπερτασικών. Κυριότερες αιτίες είναι η ινομώδης δυσπλασία της νεφρικής αρτηρίας (προσβάλλει συνήθως γυναίκες ηλικίας 30-40 ετών και εντοπίζεται συνήθως δεξιά) και η αθηρωματική νόσος (αφορά κυρίως άρρενες ηλικίας άνω των 60 ετών και συχνά είναι αμφοτερόπλευρη, αν και η μία νεφρική αρτηρία μπορεί να έχει σημαντικότερη στένωση από την άλλη). Παθοφυσιολογικά η στένωση της νεφρικής αρτηρίας μειώνει την τριχοειδική πίεση γύρω από τα ουροφόρα σωληνάκια, με συνέπεια την αυξημένη επαναρρόφιση άλατος και νερού. Με αυτόν τον μηχανισμό, μικρότερη ποσότητα νερού και άλατος συγκεντρώνεται στην παρασπειραματική συσκευή, ερέθισμα που μειώνει την τοπική έκκριση ρενίνης (άρα μειώνεται και η παραγωγή αγγειοτενσίνης II) στην περιοχή του προσαγωγού αρτηριδίου (αγγειοδιαστολή), με αποτέλεσμα την αντισταθμιστική αύξηση της αιματικής ροής στο αγγειώδες σπείραμα. Επιπλέον, η μειωμένη ανάγκη για έκκριση ρενίνης τοπικά, οδηγεί σε αυξημένη έκκριση ρενίνης στη νεφρική φλέβα με αποτέλεσμα την μεγαλύτερη παραγωγή αγγειοτενσίνης II στην συστηματική

κυκλοφορία (αγγειοτενσινογόν ρενίνη → αγγειοτενσίνη I → μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνη II).

Η αύξηση της αγγειοτενσίνης II στην κυκλοφορία προκαλεί αγγειοσυστολή (άρα αύξηση της αρτηριακής πίεσης) με ιδιαίτερη δράση στο απαγωγό αρτηρίδιο, αυξάνοντας έτσι τη σπειραματική διήθηση, ενώ παράλληλα δρα και στον φλοιό των επινεφριδίων διεγείροντας την έκκριση αλδοστερόνης, που ως γνωστόν οδηγεί σε κατακράτηση νερού και άλατος, αύξηση του εξωκυττάριου όγκου υγρού και τελικά επίσης σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Κλινικά κριτήρια που πιθανολογούν την ύπαρξη νεφραγγειακής υπέρτασης είναι η υπέρταση και ιδιαίτερα η διαστολική (διαστολική πίεση > 105 mmHg) σε άτομα ηλικίας  $\leq 25$  ετών, η υπέρταση που δεν ανταποκρίνεται στη συνήθη αντιυπερτασική αγωγή, η υπέρταση που ενώ παλαιά ρυθμιζόταν με φαρμακευτική αγωγή πλέον δεν ελέγχεται, ο συνδυασμός της υπέρτασης με φύσημα στην κοιλιακή χώρα και κυρίως στην περιοχή των νεφρικών αρτηριών, καθώς και με γενικευμένη αποφρακτική αγγειοπάθεια ή με αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης στο αίμα, καθώς και η εμφάνιση ή η επιδείνωση νεφρικής ανεπάρκειας ως αποτέλεσμα της αγωγής με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου. Ιδιαίτερα χρήσιμη είναι η μέτρηση της ρενίνης τόσο σε συνθήκες ηρεμίας όσο συχνά και σε όρθια θέση ή μετά από άσκηση. Σε περιπτώσεις ετερόπλευρης στένωσης της νεφρικής αρτηρίας (ή και των μικρών αγγείων) χωρίς να έχει επηρεαστεί ο άλλος νεφρός (δεν είναι σπάνιο να προκαλείται στένωση των μικρών αγγείων του «υγιούς» νεφρού ως συνέπεια της υπέρτασης) και σε απουσία άλλης σημαντικής νεφρικής νόσου (π.χ. αποφρακτική ουροπάθεια – νεφροπάθεια) τα χαρακτηριστικά σπινθηρογραφικά ευρήματα (δυναμική μελέτη συνήθως με  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ ) είναι:

Μείωση και καθυστέρηση στην αιμάτωση, χαμηλό ύψος και καθυστέρηση του peak της καμπύλης πάνω από 1 min συγκριτικά με τον υγιή νεφρό (καθώς και παρατεταμένος μέσος χρόνος διόδου από το νεφρικό παρέγχυμα), βραδύς ρυθμός αποχέτευσης (παρά την απουσία κωλύματος) και μειωμένο ποσοστό συμμετοχής στη συνολική νεφρική λειτουργία (< 42%), ενώ αντίθετα ο άλλος νεφρός έχει φυσιολογική απεικόνιση και νεφραγγειακή καμπύλη και στις τρεις φάσεις της μελέτης. Δεδομένου ότι η συχνότητα της νεφραγγειακής υπέρτασης είναι πολύ μικρή και τα σπινθηρογραφικά ευρήματα δεν είναι πολλές φορές παθολογικά, χρησιμοποιείται συχνά η «δοκιμασία με καπτοπρίλη». Η καπτοπρίλη είναι αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου, αναστέλλοντας έτσι τον παλίνδρομο μηχανισμό παραγωγής αγγειοτενσίνης II που αναφέραμε, με συνέπεια την πτώση της

αρτηριακής πίεσης στους νεφραγγειακούς ασθενείς και τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας του πάσχοντα νεφρού.

Ο ασθενής υποβάλλεται σε δύο δυναμικές μελέτες (συνήθως με  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ ) χωρίς και μετά από χορήγηση καπτοπρίλης. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η σωστή προετοιμασία του εξεταζομένου (διακοπή καπτοπρίλης για 2 ημέρες και αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου μακράς δράσεως για 7 ημέρες τουλάχιστον, διακοπή διουρητικών για 2-3 ημέρες, πολύ καλή ενυδάτωση και διακοπή άναλου διαίτας). Αρχικά πραγματοποιείται το απλό σπινθηρογράφημα (χωρίς τη χορήγηση καπτοπρίλης) και σε περιπτώσεις που τα ευρήματα δεν κρίνονται παθολογικά, ακολουθεί μετά τουλάχιστον 48 h η δεύτερη μελέτη.

Στο σπινθηρογράφημα με χορήγηση καπτοπρίλης δίνονται στον ασθενή 25-50 mg καπτοπρίλης, *per os*, ενώ τόσο πριν όσο και κάθε 15 min παρακολουθείται η αρτηριακή πίεση (σημαντική πτώση της μετά τη λήψη του φαρμάκου αποτελεί κλινικό κριτήριο). Το σπινθηρογράφημα πραγματοποιείται 1 h μετά τη λήψη της καπτοπρίλης, τηρώντας σχολαστικά την ίδια διαδικασία – τεχνική και χρησιμοποιώντας το ίδιο ραδιοφάρμακο με την πρώτη μελέτη. Επιδείνωση στην αιμάτωση και ιδιαίτερα στη λειτουργία του νεφρού στη μελέτη μετά τη χορήγηση της καπτοπρίλης συγκριτικά με την πρώτη εξέταση, αξιολογούνται ως σημεία νεφραγγειακής υπέρτασης, ενώ σε αμφίβολες περιπτώσεις μπορεί να χρησιμοποιηθούν και ποσοτικά κριτήρια που αφορούν τη μεταβολή του GFR και της σχετικής λειτουργικής συμμετοχής των νεφρών. Ιδιαίτερα χρήσιμη είναι η εφαρμογή τέτοιων κριτηρίων σε αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας. Ορισμένοι προτείνουν την εκτέλεση πρώτα του σπινθηρογραφήματος με καπτοπρίλη ώστε εάν είναι απολύτως φυσιολογικό να μην υποβάλλεται ο ασθενής στη δεύτερη εξέταση.

- **Εμβολή Νεφρικής Αρτηρίας**

Οφείλεται συνήθως σε έμβολα που προέρχονται από την καρδιά λόγω βακτηριακής ενδοκαρδίτιδας ή κολπικής μαρμαρυγής επί ρευματικής βαλβιδοπάθειας. Σε ποσοστό 50% η προσβολή είναι αμφοτερόπλευρη και κλινικά χαρακτηρίζεται από έντονο άλγος σε συνδυασμό με αιματουρία και ανουρία. Στο δυναμικό σπινθηρογράφημα ο πάσχων νεφρός στερείται αιμάτωσης και λειτουργίας.

- **Θρόμβωση Νεφρικής Φλέβας**

Προσβάλλει ασθενείς με υπερπηκτικότητα αίματος μετά από βαριές χειρουργικές επεμβάσεις ή λόγω εξωτερικής πίεσης στη νεφρική φλέβα από όγκους ή διογκωμένους λεμφαδένες. Σπινθηρογραφικά παρατηρείται μειωμένη αιμάτωση, διόγκωση του νεφρού (σε πλήρη απόφραξη της φλέβας) και παρατεταμένη δίοδος του ραδιοφαρμάκου.



- **Τραύμα Νεφρού**

Εξετάσεις εκλογής είναι οι απεικονιστικές ακτινολογικές τεχνικές. Στο σπινθηρογράφημα παρατηρείται απουσία αιμάτωσης και λειτουργίας των νεφρών σε ρήξη ή απόφραξη της νεφρικής αρτηρίας, μειωμένη λειτουργία στο πάσχον τμήμα του νεφρού σε νεφρική θλάση, η οποία επανέρχεται προοδευτικά σε διάστημα εβδομάδων, ενώ σε ρήξη παρατηρείται διακοπή του ομαλού νεφρικού περιγράμματος (σε στατική μελέτη ή στις λήψεις της παρεγχυματικής φάσης της δυναμικής μελέτης). Σε περιπτώσεις διαφυγής ούρων, με την εκτέλεση του δυναμικού σπινθηρογραφήματος έχουμε έκτοπη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στην κοιλιακή χώρα, ενώ σε περινεφρικό αιμάτωμα χαρακτηριστική είναι η μείωση της αιμάτωσης.

- **Πυελονεφρίτιδα**

Στην οξεία πυελονεφρίτιδα παρατηρούνται περιοχές (συχνά πολλαπλές ή / και αμφοτερόπλευρα) μειωμένης συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου (στο στατικό ή στις λήψεις της παρεγχυματικής φάσης του δυναμικού σπινθηρογραφήματος), ενώ στην δυναμική μελέτη η αιμάτωση αυτών των περιοχών είναι συνήθως μειωμένη. Όταν η λοίμωξη υποχωρεί χωρίς τον σχηματισμό ουλών, η σπινθηρογραφική απεικόνιση αποκαθίσταται σε διάστημα εβδομάδων ή μηνών.

Στη χρόνια πυελονεφρίτιδα συχνά παρατηρούνται περιοχές μειωμένης συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου στο στατικό σπινθηρογράφημα, που αντιστοιχούν σε πυελονεφριτικές ουλές. Προσοχή απαιτείται στη διαφορική διάγνωση των ουλών (όπου η διαταραχή στη λειτουργία και κατά συνέπεια τα «φωτοπενικά» ευρήματα είναι μόνιμα) από τις περιπτώσεις τοπικής νεφρίτιδας στα πλαίσια οξείας λοίμωξης, που όπως αναφέραμε αποκαθίσταται με την πάροδο του χρόνου.

Να επισημάνουμε επίσης ότι οι σπινθηρογραφικές τεχνικές είναι χρήσιμες και για την πρόγνωση και παρακολούθηση των ασθενών, καθώς και για τη λήψη απόφασης νεφρεκτομής (εφαρμόζεται συνήθως σε περιπτώσεις νεφρών με σημαντική μείωση της λειτουργίας τους – λειτουργική συμμετοχή < 7%).

- **Χωροκατακτητικές Εξεργασίες**

Στα νεφρά εντοπίζονται διάφορες χωροκατακτητικές εξεργασίες, όπως πρωτοπαθή ή μεταστατικά νεοπλάσματα, καθώς και καλοήθειες βλάβες (π.χ. κύστεις, απλές ή στα πλαίσια πολυκυστικής νόσου, αποστήματα κλπ.). Οι σπινθηρογραφικές μελέτες πολύ λίγα προσφέρουν στη διερεύνηση αυτών των παθήσεων έναντι των ακτινολογικών εξετάσεων που αποτελούν τις μεθόδους εκλογής για την απεικόνιση των χωροκατακτητικών εξεργασιών. Στο στατικό σπινθηρογράφημα οι χωροκατακτητικές βλάβες απεικονίζονται γενικά ως περιοχές μειωμένης συγκέντρωσης του

ραδιοφαρμάκου. Στο δυναμικό σπινθηρογράφημα το υπερνέφρωμα, το νεφρικό αγγειομυολίπωμα και συχνά τα αποστήματα έχουν αυξημένη αιμάτωση αλλά μειωμένη λειτουργία, ενώ στις καθυστερημένες λήψεις απεικονίζονται ως «φωτοπενικές» περιοχές, όπως και στο στατικό σπινθηρογράφημα.

- **Ανωμαλίες στη Θέση και στον Αριθμό των Νεφρών**

Οι ακτινολογικές απεικονιστικές τεχνικές κατά κανόνα επαρκούν για τον εντοπισμό έκτοπου ή υπεράριθμου νεφρού, καθώς και για τη διάγνωση της νεφρικής απλασίας. Σε αμφίβολες περιπτώσεις το στατικό σπινθηρογράφημα με  $^{99m}\text{Tc-DMSA}$  είναι χρήσιμο στον εντοπισμό έκτοπου ή υπεράριθμου νεφρού, λόγω της εκλεκτικής του συγκέντρωσης στο νεφρικό παρέγχυμα. Οι σπινθηρογραφικές μελέτες ενδείκνυνται επίσης για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας σε περιπτώσεις συγγενών παθήσεων των νεφρών.

- **Αποφρακτική Ουροπάθεια**

Η πιο συχνή αιτία αποφρακτικής ουροπάθειας είναι οι λίθοι, ενώ σπανιότερες αιτίες είναι οι φλεγμονές, τα νεοπλάσματα, διάφορες νευρογενείς νόσοι και συγγενείς ανωμαλίες, ενώ από κώλυμα στο κατώτερο τμήμα του ουροποιητικού η αποφρακτική νόσος μπορεί να είναι αμφοτερόπλευρη. Η διαγνωστική προσπέλαση και η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι ιδιαίτερα σημαντική, δεδομένου ότι σημαντικού βαθμού απόφραξη διάρκειας πάνω από μια εβδομάδα μπορεί να προκαλέσει μόνιμη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Σημαντικός είναι επίσης ο καθορισμός με το σπινθηρογράφημα, της παρουσίας εκτός της αποφρακτικής ουροπάθειας και αποφρακτικής νεφροπάθειας, διαταραχής δηλ. της λειτουργίας του νεφρού που προκαλείται από την απόφραξη. Σπινθηρογράφημα εκλογής είναι το δυναμικό με τον ασθενή σε όρθια θέση στις καθυστερημένες λήψεις. Χαρακτηριστικά απεικονίζεται διατεταμένο το πυελοκαλυκτικό σύστημα και πιθανώς και τμήμα του σύστοιχου ουρητήρα, ανάλογα με την εντόπιση του κωλύματος, καθώς και στάση του ραδιοφαρμάκου πριν το κώλυμα. Συχνά παρατηρείται μειωμένη αιμάτωση και λειτουργία του νεφρού, ανάλογα με τη βαρύτητα και τη διάρκεια της απόφραξης. Η διήθηση επηρεάζεται νωρίτερα από τη λειτουργία των νεφρικών σωληναρίων (προηγείται η πτώση του GFR της ελάττωσης της ERPF). Στη νεφρογραφική καμπύλη παρατηρείται παράταση, επιπέδωση ή ανοδική κλίση του τρίτου σκέλους της (αποχετευτική φάση), ενώ σε περιπτώσεις επηρεασμού και της αιμάτωσης και λειτουργίας του νεφρού επισημαίνονται διαταραχές και στα τρία σκέλη της (συνήθως ελαττωμένη και καθυστερημένη αιμάτωση, χαμηλού ύψους και παρατεταμένη παρεγχυματική φάση, βραδεία ή επιπεδωμένη ή ανοδική αποχετευτική φάση). Συχνά είναι χρήσιμη η λήψη περιοχών ενδιαφέροντος στα νεφρά μόνο στον νεφρικό φλοιό -

εκτός των ορίων του πυελοκαλυκτικού συστήματος. Οι νεφρολογικές καμπύλες που σχηματίζονται με αυτόν τον τρόπο αναδεικνύουν καλύτερα τον βαθμό διατήρησης της νεφρικής λειτουργίας. Η (iv) χορήγηση διουρητικού (20 mgf φουροσεμίδης συνήθως λίγο πριν το μέσον της μελέτης) συμβάλλει καθοριστικά στη διαφορική διάγνωση ανάμεσα στην οργανική απόφραξη και στη λειτουργική στάση που οφείλεται συχνά σε ατονία του πυελοκαλυκτικού συστήματος όπως μετά από διορθωτική χειρουργική επέμβαση στο αποχετευτικό σύστημα.

Στην πρώτη περίπτωση έχουμε επιδείνωση της στάσης του ραδιοφαρμάκου, λόγω του αυξημένου όγκου ούρων που προκαλείται από τη χορήγηση του διουρητικού, ενώ το αποχετευτικό τμήμα της καμπύλης παρουσιάζει σε πολλές περιπτώσεις ανοδική πορεία («αθροιστικού τύπου» καμπύλη). Αντίθετα στη λειτουργική στάση η αυξημένη παραγωγή ούρων οδηγεί σε επιτάχυνση της αποχέτευσης, «λύση» της στάσης, ενώ στην καμπύλη επισημαίνεται ταχεία πτώση της αποχετευτικής φάσης (σημείο «γόνατος»). Χρήσιμος είναι ο υπολογισμός του  $T_{1/2}$  μετά τη χορήγηση φουροσεμίδης (του χρόνου δηλ. που απαιτείται για να απομακρυνθεί το ήμισυ του ραδιοφαρμάκου από τα νεφρά μετά την ένεση της φουροσεμίδης – αντιστοιχεί στο διάστημα που απαιτείται για να ελαττωθεί στο ήμισυ το ύψος της καμπύλης).

$T_{1/2} \leq 10$  min αντιστοιχεί σε απουσία οργανικής απόφραξης,

$T_{1/2} > 20$  min είναι ενδεικτικό ανατομικού κωλύματος, ενώ τιμές

$T_{1/2}$  10-20 min θεωρούνται ενδιάμεσης πιθανότητας για οργανική βλάβη.

Σκόπιμο είναι να σημειώσουμε ότι η αντίδραση στο διουρητικό εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία. Έτσι ένας νεφρός με μέτρια λειτουργία θα έχει μέτρια συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου και αντίστοιχα μέτρια απάντηση στη φουροσεμίδα (μέτριος ρυθμός μείωσης της ραδιενέργειας μετά τη χορήγηση του διουρητικού) και ένας νεφρός με πτωχή λειτουργία θα έχει πτωχή ανταπόκριση στη φουροσεμίδα, χωρίς να σημαίνει σε καμία απ' αυτές τις περιπτώσεις ότι η μη φυσιολογική απάντηση είναι στοιχείο ενδεικτικό οργανικού κωλύματος. Χρήσιμη είναι τέλος η συμβολή του σπινθηρογραφήματος στην παρακολούθηση των ασθενών, στην επιλογή της κατάλληλης χρονικής στιγμής για επέμβαση και στην αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος.

- **Νεφρική Ανεπάρκεια**

Η νεφρική ανεπάρκεια διακρίνεται σε οξεία, που χαρακτηρίζεται από απότομη και βαριά διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (κατά κανόνα πρόκειται για δραματική κλινική κατάσταση με ταχεία αύξηση των επιπέδων της ουρίας και κρεατινίνης) και σε χρόνια, που είναι το τελικό αποτέλεσμα πολλών παθήσεων των νεφρών (χρόνια

πυελονεφρίτιδα, κακοήθης υπέρταση, χρόνια σπειραματονεφρίτιδα, διαβητική νεφροπάθεια, πολυκυστική νόσος κλπ.). Οι ραδιοϊσοτοπικές τεχνικές εκτελούνται συνήθως για την εκτίμηση του βαθμού έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας και την παρακολούθηση της νόσου. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση θεωρείται σκόπιμο η μελέτη να πραγματοποιείται μετά την αιμοδιύλιση, ιδίως όταν χρησιμοποιείται  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ . Τα ραδιοφάρμακα που απεκκρίνονται από τα ουροφόρα σωληνάρια ( $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ ,  $^{123}\text{I-OIH}$ ) παρέχουν καλύτερης ποιότητας απεικόνιση, αν και συχνά οι μελέτες πραγματοποιούνται με  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  σε ασθενείς με μικρή ή μέτρια αύξηση της κρεατινίνης. Τα αίτια που προκαλούν οξεία νεφρική ανεπάρκεια διακρίνονται σε προνεφρικά (αιμορραγία, βαριά αφυδάτωση, καρδιακή ανεπάρκεια, σηψαιμία, αναφυλακτικό shock κλπ.), σε νεφρικά (παρεγχυματικές νόσοι όπως οξεία σπειραματονεφρίτιδα, διάμεση νεφρίτιδα, οξεία πυελονεφρίτιδα, ηπατονεφρικό σύνδρομο), σε μετανεφρικά (βαριά αμφοτερόπλευρη απόφραξη από λίθους, καρκίνο προστάτη, βαλβίδες ουρήθρας κλπ.), σε αγγειακά (σπάνια) και στην οξεία σωληναριακή νέκρωση (σχετίζεται συχνά με ισχαιμία ή νεφροτοξικές ουσίες) που αποτελεί τη συχνότερη αιτία οξείας νεφρικής ανεπάρκειας. Το δυναμικό σπινθηρογράφημα νεφρών σε περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας από νεφρικά και μετανεφρικά αίτια απεικονίζει σημαντικές διαταραχές τόσο της αιμάτωσης όσο και της λειτουργίας με ελάχιστη αποχέτευση του ραδιοφαρμάκου. Αντίστοιχα επισημαίνονται βαριές διαταραχές και στα τρία σκέλη της νεφρογραφικής καμπύλης. Στην οξεία απόφραξη το διατεταμένο πυελοκαλυκτικό σύστημα μπορεί να απεικονίζεται σαν «φωτοπενικές» περιοχές, με προοδευτικά (μετά πάροδο ωρών) μικρή συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου.

Στην οξεία σωληναριακή νέκρωση τα νεφρά παρουσιάζουν ικανοποιητική αιμάτωση με σχετικά ικανοποιητική απεικόνιση των νεφρών 90-180 sec μετά τη χορήγηση, αλλά με εξαιρετικά μειωμένη συγκέντρωση και απέκκριση, έτσι ώστε προοδευτικά να εξασθενεί η εικόνα των νεφρών, χωρίς σε πολλές περιπτώσεις να συγκεντρώνεται ραδιοφάρμακο στο πυελοκαλυκτικό σύστημα. Στη φάση αποκατάστασης της νόσου επισημαίνεται προοδευτικά βελτίωση της διήθησης, αύξηση της κατακράτησης του ραδιοφαρμάκου στα νεφρά και απέκκριση του ραδιοφαρμάκου στο πυελοκαλυκτικό σύστημα.

Σε περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας λόγω προνεφρικών αιτιών, τα ευρήματα του δυναμικού σπινθηρογραφήματος είναι ανάλογα με εκείνα της οξείας σωληναριακής νέκρωσης, αν και συνήθως παρατηρείται κάποιου (μικρού) βαθμού απέκκριση του ραδιοφαρμάκου στο πυελοκαλυκτικό σύστημα στο τέλος της μελέτης.

Στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια κατά κανόνα και οι δύο νεφροί παρουσιάζουν σημαντική διαταραχή τόσο της αιμάτωσης όσο και της λειτουργίας τους. Έτσι, και οι τρεις φάσεις της καμπύλης έχουν διαταραχές, ενώ δεν είναι σπάνιο εύρημα και η επιπέδωση της νεφρογραφικής καμπύλης. Το στατικό σπινθηρογράφημα νεφρών με <sup>99m</sup>Tc-DMSA χρησιμοποιείται αρκετά συχνά σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας (οξείας – χρονίας), δεδομένου ότι με σύγχρονα «softwares» είναι δυνατός ο υπολογισμός του ποσοστού πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου από κάθε νεφρό από τη συνολική δόση που χορηγήθηκε, στοιχείο που αντανακλά την απόλυτη λειτουργία κάθε νεφρού χωριστά.

Να σημειώσουμε επίσης ότι σε όλες τις περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας, χαρακτηριστικό εύρημα είναι η αύξηση της ραδιενέργειας του background (απεικόνιση ηπατοχολικού συστήματος, εντέρου κλπ.) τόσο στο δυναμικό όσο και στο στατικό σπινθηρογράφημα, γεγονός που σχετίζεται με την αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στην αιματική δεξαμενή, λόγω μειωμένης πρόσληψης και απέκκρισης από τα νεφρά.

- **Έλεγχος Μεταμοσχευμένου Νεφρού**

Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί μια βαριά επέμβαση. Το μόσχευμα μπορεί να προέρχεται είτε από ζωντανό συγγενή, είτε να είναι πτωματικό, οπότε στην πλειονότητα των περιπτώσεων παρουσιάζει μετεγχειρητικά οξεία σωληναριακή νέκρωση. Ο κυριότερος κίνδυνος του μεταμοσχευθέντος νεφρού είναι η απόρριψη. Άλλες παθολογικές καταστάσεις στη διάγνωση της οποίας συμβάλλει η Πυρηνική Ιατρική είναι η οξεία σωληναριακή νέκρωση, η τοξικότητα των ανοσοκατασταλτικών, η υποτροπή της νόσου, η πυελονεφρίτιδα, το ουρίνωμα, η λεμφοκίλη, το αιμάτωμα, η διαφυγή ούρων, η αποφρακτική ουροπάθεια, η στένωση ή απόφραξη της νεφρικής αρτηρίας και η θρόμβωση της νεφρικής φλέβας. Στο δυναμικό σπινθηρογράφημα ο ασθενής τοποθετείται σε πρόσθια θέση με την κεφαλή της γ-camera πάνω από την κατώτερη κοιλιακή χώρα και την πύελο, ώστε να βρίσκεται κατά το δυνατόν πλησιέστερα στο μόσχευμα. Φυσιολογικά το peak της αγγειακής φάσης στο νεφρό δεν καθυστερεί πάνω από 6 sec από το peak της καμπύλης της αορτής, ενώ η ένταση της απεικόνισης είναι παρόμοια με εκείνη της αορτής ή της λαγονίου αρτηρίας. Η παρεγχυματική και αποχετευτική φάση δίνουν ανάλογα ευρήματα με εκείνα των αυτόχθονων νεφρών.

Ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο υπολογισμός του «δείκτη αιματώσεως» (perfusion index), που αντανακλά την αιμάτωση του νεφρού. Η λειτουργία του μεταμοσχευθέντος νεφρού παρακολουθείται τακτικά τις πρώτες ημέρες μετά την επέμβαση και προοδευτικά σε αραιότερα διαστήματα. Σε περιπτώσεις απόρριψης στο

δυναμικό σπινθηρογράφημα έχουμε ελάττωση τόσο της αιμάτωσης όσο και της λειτουργίας με διαταραχές και των τριών τμημάτων της καμπύλης.

Σε περιπτώσεις βαριάς απόρριψης (συνήθως υπεροξείας), η αιμάτωση και η λειτουργία του μοσχεύματος μπορεί να εκλείπουν, οπότε το μόσχευμα ανιχνεύεται ως «φωτοπενική» περιοχή. Στη χρόνια απόρριψη παρατηρείται προοδευτική επιδείνωση που επηρεάζει και τις τρεις φάσεις. Αντίθετα σε περιπτώσεις οξείας σωληναριακής νέκρωσης, όπως αναφέραμε η αιμάτωση του νεφρικού μοσχεύματος επηρεάζεται λιγότερο από τις άλλες φάσεις, στοιχείο που χρησιμεύει στη διαφορική διάγνωση από οξεία απόρριψη.

Στη νεφροτοξικότητα από ανοσοκατασταλτικά (κυκλοσπορίνη) τα ευρήματα είναι ανάλογα με εκείνα της οξείας σωληναριακής νέκρωσης.

Η απόφραξη της νεφρικής αρτηρίας ή φλέβας, καθώς και η αποφρακτική ουροπάθεια δίνουν ευρήματα ανάλογα με εκείνα των αυτόχθονων νεφρών. Το ουρίνωμα απεικονίζεται ως «φωτοπενική» περιοχή στις πρώτες λήψεις του δυναμικού σπινθηρογραφήματος, που αυξάνει προοδευτικά τη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου («γεμίζει»). Αντίθετα, η λεμφοκήλη και το αιμάτωμα απεικονίζονται επίσης σαν «φωτοπενικές» περιοχές, χωρίς όμως να αυξάνεται η ραδιενεργός συγκέντρωση με την πάροδο του χρόνου. Στη διαφυγή ούρων ανιχνεύεται συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου εκτός του ουροποιητικού συστήματος. Εκτός των ραδιοφαρμάκων που χρησιμοποιούνται στο σπινθηρογράφημα νεφρών, έχουν δοκιμαστεί και άλλα ραδιοφάρμακα για τη διάγνωση της απόρριψης, όπως το  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur colloid, το επισημασμένο ιωδογόνο, το  $^{67}\text{Ga}$  και τα επισημασμένα με  $^{111}\text{In}$ -αιμοπετάλια. Να επισημάνουμε τέλος ότι το σπινθηρογράφημα νεφρών (δυναμικό – στατικό) χρησιμεύει για τον προεγχειρητικό έλεγχο και την παρακολούθηση του ζώντα δότη.

- **Κυστεοουρητηρική Παλινδρόμηση**

Η παλινδρόμηση των ούρων από την κύστη στους ουρητήρες εμποδίζεται από μηχανισμό βαλβίδας στην κυστεοουρητηρική συμβολή, ο οποίος εξαρτάται από τη λοξή είσοδο του ουρητήρα στην κύστη, από το μήκος του ουρητήρα που περιβάλλεται από το τοίχωμα της κύστης, από τη σύσπαση των μυών του ουρητηροκυστικού τριγώνου και από τις περισταλτικές κινήσεις του ουρητήρα. Η παλινδρόμηση των ούρων συνδέεται στενά με λοιμώξεις του ουροποιητικού (50% των βρεφών που παρουσιάζουν ουρολοίμωξη τον πρώτο χρόνο της ζωής τους έχουν κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση).

Η διάγνωση και παρακολούθηση της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης μπορεί να γίνει με ραδιοϊσοτοπική κυστεογραφία, αν και στην αρχική τουλάχιστον διαγνωστική προσέγγιση προτιμάται η κλασική ακτινολογική κυστεογραφία, διότι

απεικονίζει καλύτερα την ανατομία της ουροδόχου κύστης, της ουρήθρας (ανίχνευση ύπαρξης βαλβίδων), των ουρητήρων και του πυελοκαλυκτικού συστήματος, ενώ κάνει και ακριβή σταδιοποίηση της παλινδρόμησης. Η ραδιοϊσοτοπική κυστεογραφία πραγματοποιείται με δύο τεχνικές: την έμμεση και την άμεση.

Στην έμμεση τεχνική ο ασθενής υποβάλλεται σε κλασικό δυναμικό σπινθηρογράφημα νεφρών (κατά κανόνα με  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ ) και στο τέλος της εξέτασης (ή μετά 1-2 h, για να έχει απομακρυνθεί η μεγαλύτερη ποσότητα του ραδιοφαρμάκου από το ανώτερο ουροποιητικό και να έχει συλλεχθεί στην κύστη) και αφού λάβει όσο το δυνατό μεγαλύτερη ποσότητα υγρών, ουρεί είτε όρθιος (αγόρια) είτε καθιστός (κορίτσια) με την πλάτη γυρισμένη στην κεφαλή της  $\gamma$ -camera και σε τέτοια θέση ώστε τόσο τα νεφρά όσο και η κύστη να περιλαμβάνονται στο πεδίο απεικόνισης. Με την έναρξη της ούρησης αρχίζει και η συνεχής λήψη εικόνων, η οποία συνεχίζεται και για αρκετά λεπτά μετά το τέλος της ούρησης. Με αυτόν τον τρόπο απεικονίζεται πιθανή παλινδρόμηση ως συγκέντρωση ραδιενέργειας στους ουρητήρες ή / και στο πυελοκαλυκτικό σύστημα. Είναι επιπλέον δυνατόν να γίνουν και ημιποσοτικές αναλύσεις καθώς και καμπύλες ραδιενέργειας / χρόνου, με τη βοήθεια H/Y, ορίζοντας περιοχές ενδιαφέροντος γύρω από τα νεφρά, την κύστη, συχνά και τους ουρητήρες. Είναι ευνόητο ότι η μέθοδος αυτή μπορεί να εφαρμοστεί μόνο σε παιδιά μεγαλύτερα από 3-4 ετών, διότι απαιτεί τη συνεργασία του εξεταζομένου.

Στην άμεση τεχνική, που εφαρμόζεται σε μικρότερες ηλικίες, καθετηριάζεται η ουροδόχος κύστη και πληρούται με διάλυμα φυσιολογικού ορού στο οποίο έχει προστεθεί  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  (συνήθης δόση 37 MBq), σε συνεχή ροή, ενώ ταυτόχρονα καταγράφονται συνεχώς οπίσθιες λήψεις με τη  $\gamma$ -camera. Αξιολογείται η παρουσία ραδιενέργειας στους ουρητήρες ή / και στα νεφρά, ενώ είναι δυνατόν να γίνει επεξεργασία των δεδομένων με τη βοήθεια H/Y, σύμφωνα με όσα αναφέραμε παραπάνω. Έχει αναφερθεί η χρήση  $^{99m}\text{Tc-sulfur colloid}$  στο διάλυμα του φυσιολογικού ορού και η λήψη πρόσθετων εικόνων μετά από 20 h. Η ανίχνευση ραδιενέργειας στα νεφρά μετά 20 h ερμηνεύεται ως ενδονεφρική παλινδρόμηση.

- **Σπινθηρογράφημα Οσχέου**

Σημαντική είναι η συμβολή του σπινθηρογραφήματος οσχέου για τη διαφορική διάγνωση συστροφής του όρχεως από επιδιδυμίτιδα.

Το κλινικό πρόβλημα είναι σημαντικό, διότι στην συστροφή απαιτείται αποκατάσταση της αιμάτωσης εντός 5-6 h, αλλιώς ο όρχις κινδυνεύει με νέκρωση.

Για τη λήψη του σπινθηρογραφήματος χορηγούνται συνήθως (iv) 370-740 MBq  $^{99m}\text{Tc-pertchnetate}$  και λαμβάνονται συνεχόμενες πρόσθιες λήψεις διάρκειας 2-4 sec για 1-2 min, που απεικονίζουν την αιματική ροή και ακολούθως συνεχόμενες

στατικές λήψεις (για τουλάχιστον 500.000 κρούσεις). Το όσχεο ανασηκώνεται, ενώ η ράχη του πέους συγκολλείται στην κοιλιακή χώρα. Παράλληλα τοποθετούνται φύλλα μολύβδου στο κάτω τμήμα της κοιλιακής χώρας, πάνω από τα ισχία και το άνω τμήμα των μηριαίων, καθώς και πίσω από το όσχεο, για να μειωθεί η καταγραφή της ραδιενέργειας του υποστρώματος (background). Στη συστροφή παρατηρείται μειωμένη αιμάτωση και «φωτοπενική» περιοχή στον πάσχοντα όρχι, σε αντίθεση με την επιδιδυμίτιδα όπου τόσο η αιμάτωση όσο και η συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στις στατικές λήψεις είναι αυξημένη.

Σε παραμελημένη συστροφή η αιμάτωση είναι συχνά αυξημένη, ενώ στις ακόλουθες λήψεις γύρω από τη «φωτοπενική» περιοχή απεικονίζεται δακτύλιος αυξημένης συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου (σημείο «bull's-eye»). Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να υπάρξει διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα από απόστημα ή αιμάτωμα. Όταν υπάρξει αυτόματη «λύση» της συστροφής επισημαίνεται αυξημένη αιμάτωση και αυξημένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου στις στατικές εικόνες, μια εικόνα που είναι συχνά δύσκολο να διακριθεί από την επιδιδυμίτιδα. Τα τελευταία χρόνια πάντως, με την ευρεία εφαρμογή των υπερηχογραφικών τεχνικών Doppler / Triplex που παρέχουν πολύ καλύτερη ανατομική απεικόνιση αλλά και ποσοτική εκτίμηση της αιματικής ροής, οι σπινθηρογραφικές τεχνικές δεν εφαρμόζονται συχνά στη διαγνωστική προσέγγιση του οξέος άλγους στο όσχεο.



## Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Πολλές σπινθηρογραφικές τεχνικές εφαρμόζονται στη διαγνωστική προσπέλαση των παθήσεων του πεπτικού συστήματος. Πλέον των μη ειδικών ραδιοφαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην ανίχνευση όγκων και φλεγμονών (βλ. εισαγωγή), αρκετά ειδικά ραδιοφάρμακα – τεχνικές εφαρμόζονται για την απεικόνιση (κυρίως λειτουργική) των οργάνων του πεπτικού.

### **α) Σπινθηρογραφική Απεικόνιση Ήπατος**

#### **Εισαγωγή**

Το ήπαρ έχει βάρος περίπου 1500gr και χωρίζεται σε τέσσερις λοβούς: τον δεξιό (80% της μάζας του ήπατος), τον αριστερό (15% της μάζας) και τους κερκοφόρο και τετράπλευρο λοβό (συνολικά 5% της μάζας). Ο δρεπανοειδής σύνδεσμος αποτελεί το όριο μεταξύ δεξιού και αριστερού λοβού. Η αιμάτωση του ήπατος επιτελείται από την πυλαία φλέβα (75%) και την ηπατική αρτηρία (25%). Ιστολογικά, το ηπατικό παρέγχυμα αποτελείται από δύο σειρές κυττάρων: τα ηπατοκύτταρα (η μεγάλη πλειοψηφία των κυττάρων του ήπατος) με κύρια λειτουργία την παραγωγή χολής και τα κύτταρα Kupffer που αποτελούν το μεγαλύτερο τμήμα των κυττάρων του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (ΔΕΣ) του οργανισμού, βρίσκονται στα κολποειδή του ήπατος και είναι υπεύθυνα για τη φαγοκυττάρωση βακτηριδίων, διαφόρων ουσιών και προϊόντων αποδόμησης των κυττάρων.

#### **Ραδιοφάρμακα – Τεχνική**

Τα κύρια ραδιοφάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι το  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur colloid (μέγεθος σωματιδίων 0,1-1  $\mu\text{m}$ ) και το  $^{99m}\text{Tc}$ -phytate (μέγεθος σωματιδίων 0,2-1,0  $\mu\text{m}$ ). Κύρια ιδιότητα των ραδιοφαρμάκων αυτών είναι η φαγοκυττάρωσή τους από τα κύτταρα Kupffer (φυσιολογικά κατακρατείται το 95% στην πρώτη δίοδο), η οποία εξαρτάται από την αιματική ροή, τη λειτουργία των κυττάρων του ΔΕΣ, διάφορα χαρακτηριστικά των σωματιδίων (μέγεθος, αριθμό, φορτίο κλπ.), καθώς και από την παρουσία οψονινών στο πλάσμα. Τα ραδιοφάρμακα συγκεντρώνονται κυρίως στο ήπαρ (85-86%) και λιγότερο στον σπλήνα (6%) και στον μυελό των οστών (8%). Ειδικά όταν χρησιμοποιείται το  $^{99m}\text{Tc}$ -phytate, η απεικόνιση του σπλήνα είναι φυσιολογικά ασθενής. Η χορήγηση του ραδιοφαρμάκου γίνεται iv (δόση  $\approx 185 \text{ MBq}$ ) χωρίς να απαιτείται ιδιαίτερη προετοιμασία του εξεταζομένου και λαμβάνονται λήψεις (συνήθως πρόσθια, οπίσθια και δεξιά πλαγία) μετά από περίπου 15-20 min

(για  $10^6$  κρούσεις). Σπάνια σήμερα (λόγω της ανάπτυξης των ακτινολογικών απεικονιστικών τεχνικών) απαιτείται η εκτέλεση και τομογραφικής μελέτης. Όταν θεωρείται χρήσιμη η εκτίμηση και της αιμάτωσης του ήπατος πραγματοποιείται δυναμική μελέτη (λήψη 20-30 εικόνων αμέσως μετά τη χορήγηση διάρκειας 2-3 sec και ακολούθως μια τουλάχιστον εικόνα «αιματικής δεξαμενής» διάρκειας 1 min).

Υπάρχουν πολλές φυσιολογικές παραλλαγές στην απεικόνιση του ήπατος. Ο δεξιός λοβός είναι μεγαλύτερος του αριστερού, ενώ υπάρχουν περιπτώσεις που επιμηκύνεται σημαντικά (λοβός Riedel's). Αρκετές περιοχές του ήπατος δεν απεικονίζονται όπως το υπόλοιπο παρέγχυμα, λόγω της επιπροβολής οργάνων που προκαλούν εξασθένιση της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας («εντυώματα»). Τέτοια εντυώματα είναι της χοληδόχου κύστεως (κάτω χείλος ήπατος), του δεξιού νεφρού (οπίσθια λήψη), του δρεπανοειδούς συνδέσμου (μεταξύ δεξιού – αριστερού λοβού), της πύλης του ήπατος (κεντρικό έλλειμμα κατά το κάτω χείλος), των ηπατικών φλεβών (μέσο άνω χείλους), του πλευρικού τόξου (δεξιό πλάγιο χείλος) και του δεξιού μαστού (στις γυναίκες). Να σημειώσουμε ότι απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή και συχνά σύγκριση με άλλες απεικονιστικές τεχνικές (U/S, CT, MRI) για τη διαφορική διάγνωση των παραπάνω περιοχών από παθολογικά ευρήματα.

### **Παθολογικές Καταστάσεις**

Τα παθολογικά ευρήματα στο σπινθηρογράφημα ήπατος διακρίνονται σε εστιακά (απεικονίζονται μία ή περισσότερες διακριτές βλάβες) και διάχυτα (διάχυτες ανωμαλίες του ηπατικού παρεγχύματος). Τα εστιακά ευρήματα απεικονίζονται συνήθως ως περιοχές μειωμένης συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου (συγκριτικά με το λοιπό ηπατικό παρέγχυμα) ή ελλείμματα. Τέτοιες βλάβες μπορεί να οφείλονται σε μεταστάσεις (συνήθως από καρκίνο μαστού, εντέρου, πνεύμονα, στομάχου, παγκρέατος, μήτρας), σε πρωτοπαθείς κακοήθεις όγκους (όπως ηπάτωμα, χολοαγγειοκαρκίνωμα), σε καλοήθεις χωροκατακτητικές εξεργασίες (αδένωμα, εστιακή οζώδης υπερπλασία, αιμαγγείωμα, αποστήματα, κύστεις) και σε έμφρακτο, αιμάτωμα ή ρήξη. Από τις παραπάνω ηπατικές βλάβες, οι μεταστάσεις είναι συνήθως πολλαπλές (μόνο το 2% μονήρεις), ενώ σε λίγες περιπτώσεις (κατά κανόνα από καρκίνο του μαστού) μπορεί να έχουν χαρακτήρα διάχυτης διηθήσεως (ανομοιογένεια σπινθηρογραφικά) του ηπατικού παρεγχύματος. Άλλες συχνά πολυεστιακές βλάβες είναι τα πυώδη αποστήματα, οι κύστεις σε πολυκυστική νόσο, οι τραυματικές βλάβες και τα έμφρακτα. Αντίθετα, ως μονήρεις ελλειμματικές περιοχές απεικονίζονται συνήθως τα ηπατώματα (μόνο 15-20% έχουν πολλαπλές εντοπίσεις), η εστιακή οζώδης υπερπλασία (σε ποσοστό 20% οι εντοπίσεις είναι πολλαπλές), τα αδενώματα,

τα αιμαγγειώματα (σε ποσοστό 10% μπορεί να είναι πολλαπλά), τα αμοιβαδικά αποστήματα, οι κύστεις εχινόκοκκου ή οι απλές κύστεις, ενώ αρκετά συχνά και οι τραυματικές αλλοιώσεις. Εστιακές βλάβες που απεικονίζονται ως περιοχές αυξημένης συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου («θερμές» βλάβες) είναι η απόφραξη της άνω κοίλης φλέβας, το σύνδρομο Budd-Chiari (απόφραξη ηπατικών φλεβών), η εστιακή οζώδης υπερπλασία (περίπου στο 40% των περιπτώσεων όπου περιέχει αυξημένο αριθμό κυττάρων Kupffer) και σπάνια το ηπάτωμα. Όταν ελέγχεται και η αιμάτωση του ήπατος, συχνά αυξημένη αιμάτωση έχουν τα ηπατώματα, η εστιακή οζώδης υπερπλασία και σε αρκετές περιπτώσεις (περίπου σε ποσοστό 50%) οι μεταστάσεις. Τα αιμαγγειώματα χαρακτηρίζονται από μειωμένη αιμάτωση, αλλά αυξημένο όγκο αίματος. Χρήσιμος είναι σε αρκετές περιπτώσεις ο συνδυασμός σπινθηρογραφήματος με  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur colloid (ή  $^{99m}\text{Tc}$ -phytate) όπου το αιμαγγείωμα παρουσιάζει μειωμένη αιμάτωση και μειωμένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στις όψιμες λήψεις και σπινθηρογραφήματος με επισημασμένα (με  $^{99m}\text{Tc}$ ) ερυθρά αιμοσφαίρια όπου παρατηρείται προοδευτικά αυξανόμενη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου (αρχικά «ψυχρή» περιοχή που μεταπίπτει προοδευτικά σε «θερμή» μετά από 20-30 min).

Σκόπιμο είναι να αναφέρουμε ότι η σπινθηρογραφική απεικόνιση του ήπατος (με τα συνήθη ραδιοφάρμακα που αναφέραμε) υστερεί των ακτινολογικών τεχνικών, τόσο στην εκτίμηση του μεγέθους του ήπατος, όσο και στην ανίχνευση των εστιακών βλαβών, γι' αυτό και πλέον εφαρμόζεται σε λίγες ειδικές περιπτώσεις. Πιο συχνά χρησιμοποιείται η απεικόνιση με ραδιοφάρμακα ανίχνευσης όγκων ή φλεγμονών (SPECT - PET απεικόνιση).

Στις διάχυτες βλάβες του ήπατος το σπινθηρογράφημα συμβάλλει κυρίως στην εκτίμηση της ηπατικής λειτουργίας. Οι κυριότερες διάχυτες ηπατικές νόσοι είναι η ηπατίτιδα, η λιπώδης διήθηση και η κίρρωση. Τα σπινθηρογραφικά ευρήματα δεν είναι ειδικά της νόσου, αλλά αντανακλούν τη διαταραχή στη λειτουργία και την «αρχιτεκτονική» του ηπατικού παρεγχύματος, που οφείλεται σε μειωμένη λειτουργία των κυττάρων Kupffer, σε μεταβολές της αιματικής ροής και σε αντικατάσταση του ηπατικού παρεγχύματος από ινώδη ιστό. Τα συνήθη σπινθηρογραφικά ευρήματα είναι η ανομοιογένεια (ιδιαίτερα συχνά), η ηπατομεγαλία (σε αρκετές περιπτώσεις υπάρχει και σπληνομεγαλία) και το «shunting». Με τον όρο «shunting» περιγράφεται η εντονότερη απεικόνιση του σπλήνα συγκριτικά με το ήπαρ στην οπίσθια λήψη ή / και η αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στον μυελό των οστών. Το φαινόμενο οφείλεται σε μειωμένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στο ήπαρ (περισσότερο ραδιοφάρμακο παραμένει έτσι στην κυκλοφορία και συγκεντρώνεται στον σπλήνα και στον μυελό των οστών), σε διέγερση του ΔΕΣ του σπλήνα και του μυελού των

οστών και σε μεταβολές της αιματικής ροής. Διάφορες παθήσεις απεικονίζονται με «shunting» στο σπινθηρογράφημα ήπατος, όπως παθήσεις του ηπατοκυτταρικού παρεγχύματος (ηπατίτιδα, κίρρωση), αιματολογικές νόσοι (αναιμίες, λευχαιμίες), συστηματικές λοιμώξεις, νεοπλάσματα, νόσοι κολλαγόνου, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια κλπ., ενώ μπορεί να παρατηρηθεί (σπάνια) και σε φυσιολογικές περιπτώσεις.

Με την επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας αυξάνεται η ανομοιογένεια και το shunting, μειώνεται η συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στο ήπαρ (σε προχωρημένα στάδια συρρικνώνεται και το μέγεθός του), απεικονίζονται μικρές περιοχές μειωμένης συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου, λόγω ηπατοκυτταρικής νέκρωσης και ίνωσης (διαφορική διάγνωση από χωροκατακτητικές εξεργασίες), ενώ σπάνια (σε προχωρημένη κίρρωση) παρατηρούνται και περιοχές αυξημένης συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου, που αντιστοιχούν σε αναγεννητικούς όζους και σε τελικά στάδια ηπατικής ανεπάρκειας το ήπαρ δεν απεικονίζεται, ενώ αντίθετα υπάρχει αυξημένη συγκέντρωση ραδιοφαρμάκου στους πνεύμονες και στην αιματική κυκλοφορία. Να σημειώσουμε επίσης ότι χαρακτηριστικό εύρημα σε περιπτώσεις αλκοολικής κίρρωσης είναι η ατροφία του δεξιού λοβού με αντισταθμιστική υπερτροφία του αριστερού λοβού.

## **β) Σπινθηρογράφημα Σπληνός**

Ο σπλήνας έχει πολύ μικρότερο μέγεθος από το ήπαρ (βάρος περίπου 165 gr). Για τη σπινθηρογραφική του απεικόνιση χρησιμοποιείται το  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur colloid (ταυτόχρονα με το σπινθηρογράφημα ήπατος), ενώ πιο σπάνια τα επισημασμένα (με  $^{99m}\text{Tc}$ ) αυτόλογα αιμολυμένα ερυθρά αιμοσφαίρια. Για την καλύτερη απεικόνιση του σπλήνα, εκτός από τις λήψεις που αναφέραμε κατά την εκτέλεση του σπινθηρογραφήματος ήπατος, λαμβάνεται και μια αριστερά πρόσθια λοξή (συχνά και μια αριστερή πλάγια) λήψη.

Διάχυτα αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στον σπλήνα (σε συνδυασμό πολλές φορές με σπληνομεγαλία) παρατηρείται σε περιπτώσεις διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας αλλά και σε ασθενείς με άλλες παθήσεις, όπως αιματολογικές νόσους, λοιμώξεις και νεοπλάσματα. Εστιακές βλάβες (απεικονίζονται ως περιοχές μειωμένης συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου / ελλείμματα) οφείλονται συνήθως σε κακοήγη νεοπλάσματα (λεμφώματα, μεταστάσεις από καρκίνο του μαστού, του πνεύμονα, του γαστρεντερικού, από μελανώματα κλπ.), σε έμφρακτα, σε αιματώματα ή ρήξη του σπληνός, σε αποστήματα, σε καλοήθεις όγκους (αιμαγγειώματα, ινώματα, αμαρτώματα) και σε κύστεις. Επίσης, με τον

σπινθηρογράφημα ελέγχεται η ύπαρξη έκτοπου ή επικουρικού σπλήνα, καθώς και η λειτουργική ασπληνία (απουσία συγκέντρωσης του  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur colloid στον σπλήνα παρά το ότι φαίνεται ακέραιος ανατομικά – ακτινολογικά). Η λειτουργική ασπληνία οφείλεται συνήθως σε μειωμένη αιμάτωση (επαναλαμβανόμενα έμφρακτα σε περιπτώσεις μεσογειακής αναιμίας, δρεπανοκυτταρικής αναιμίας) ή σε μειωμένη λειτουργία του ΔΕΣ στον σπλήνα (νεοπλάσματα, κοιλιοκάκη κλπ.).

### **γ) Σπινθηρογράφημα Ηπατοχολικού Συστήματος**

Η χολή παράγεται από τα ηπατοκύτταρα και εκκρίνεται στα ενδοηπατικά χοληφόρα σωληνάκια, τα οποία αθροίζονται στους χοληφόρους πόρους, οι οποίοι τελικά σχηματίζουν τον δεξιό και τον αριστερό ηπατικό πόρο, οι οποίοι ενώνονται μεταξύ τους σχηματίζοντας τον κοινό ηπατικό πόρο. Ο κοινός ηπατικός πόρος αναστομώνεται με τον κυστικό πόρο (αποτελεί τον εκφορητικό πόρο της χοληδόχου κύστης) σχηματίζοντας έτσι τον χοληδόχο πόρο ο οποίος εκβάλλει στη 2<sup>η</sup> μοίρα του δωδεκαδακτύλου.

### **Ραδιοφάρμακα - Τεχνική**

Για τη σπινθηρογραφική απεικόνιση της ηπατοχοληφόρου οδού χρησιμοποιούνται σήμερα τα επισημασμένα με  $^{99m}\text{Tc}$  παράγωγα του ιμιδοδιοξικού οξέος (HIDA, PIPIDA, BIDA, DISIDA). Χαρακτηριστικό των ραδιοφαρμάκων είναι η πρωτεϊνική τους σύνδεση (κυρίως με την αλβουμίνη του ορού), η δέσμευσή τους από τα ηπατοκύτταρα και η απέκκρισή τους στη χολή, κατ' αναλογία με την κινητική της χολερυθρίνης, η οποία και ανταγωνίζεται τη δέσμευσή τους στα ηπατοκύτταρα (αδυναμία ικανοποιητικής σπινθηρογραφικής απεικόνισης με τιμές χολερυθρίνης μεγαλύτερες από 10-20 mg/dl ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο ραδιοφάρμακο).

Η χορήγηση του ραδιοφαρμάκου γίνεται iv (συνήθης δόση 111-185 MBq), ενώ ο ασθενής πρέπει να είναι νηστικός τουλάχιστον για 6 h. Κατά κανόνα λαμβάνονται λήψεις (500.000 – 700.000 κρούσεις) κάθε 5 min για τουλάχιστον 30 min (συνήθως μέχρι να συγκεντρωθεί όλο το ραδιοφάρμακο στη χοληδόχο κύστη) και ακολούθως κάθε 10 min για ακόμη 30-60 min και αφού δοθεί λιπαρό γεύμα, για να αξιολογηθεί η κένωση της χοληδόχου κύστης, ενώ σε παθολογικές καταστάσεις συχνά απαιτούνται καθυστερημένες λήψεις. Τα δεδομένα καταγράφονται σε Η/Υ ώστε να είναι δυνατή η ημιποσοτική εκτίμηση της κινητικής του ραδιοφαρμάκου, με την εφαρμογή κατάλληλων «softwares». Σε αρκετά κέντρα δίδεται χολοκυστοκινίνη πριν την έναρξη της μελέτης ή μορφίνη σε μη απεικόνιση της χοληδόχου κύστης εντός 40 min. Χρήσιμη είναι επίσης η χορήγηση νιτρώδους (trinitrine) για τη

διαφορική διάγνωση οργανικής απόφραξης του χοληδόχου πόρου από σπασμό του σφιγκτήρα του Oddi.

Στο φυσιολογικό σπινθηρογράφημα απεικονίζονται πρώιμα η καρδιά, το ήπαρ και τα μεγάλα αγγεία, αλλά με την πάροδο του χρόνου το ραδιοφάρμακο συγκεντρώνεται στο ήπαρ. Τα ενδοηπατικά χοληφόρα απεικονίζονται περίπου στο 10<sup>ο</sup> min, ο κοινός ηπατικός πόρος, η χοληδόχος κύστη και ο χοληδόχος πόρος γύρω στο 20<sup>ο</sup> min, ενώ το ραδιοφάρμακο φτάνει στο έντερο εντός 30 min. Η χοληδόχος κύστη εκκρίνει σημαντική ποσότητα χολής (κλάσμα εξώθησης > 35 – 40%) μετά από λιπαρό γεύμα, ενώ δεν ανιχνεύεται αξιόλογη συγκέντρωση ραδιενέργειας στην περιοχή του στομάχου. Επιπλέον εκτιμάται (κυρίως στη λήψη των 5 min) και η ανατομία – λειτουργία του ήπατος. Να σημειώσουμε επίσης ότι με την αύξηση της χολερυθρίνης του ορού, η συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στο ήπαρ μειώνεται, αυξάνεται το «background», ενώ απεικονίζονται και τα νεφρά.

### **Παθολογικές Καταστάσεις**

Η οξεία χολοκυστίτιδα οφείλεται συνήθως σε απόφραξη του κυστικού πόρου από λίθο και συνοδεύεται από έντονα κλινικά συμπτώματα. Στο σπινθηρογράφημα παρατηρείται φυσιολογική απεικόνιση του ήπατος, του κοινού ηπατικού πόρου και του εντέρου (εκτός εάν συνυπάρχει χοληδοχολιθίαση), αλλά αντίθετα η χοληδόχος κύστη δεν απεικονίζεται εντός 4 h από τη χορήγηση (ή εντός 80-150 min μετά τη χορήγηση μορφίνης). Σε περιπτώσεις χρόνιας χολοκυστίτιδας ή μερικής απόφραξης του κυστικού πόρου η χοληδόχος κύστη απεικονίζεται καθυστερημένα (συνήθως μετά από 60 min), στοιχείο που βοηθά στη διαφορική διάγνωση από οξεία χολοκυστίτιδα. Άλλα σπινθηρογραφικά ευρήματα ενδεικτικά οξείας χολοκυστίτιδας είναι η απεικόνιση «φωτοπενικής» περιοχής στη θέση της χοληδόχου κύστης συχνά με αυξημένη συγκέντρωση στο γειτονικό ηπατικό παρέγχυμα («rim sign»). Σε απόφραξη του χοληδόχου πόρου (συνήθως από χοληδοχολιθίαση ή όγκο) παρατηρείται ικανοποιητική απεικόνιση του ήπατος, της χοληδόχου κύστης και του χοληδόχου πόρου πριν το κώλυμα, συχνά με διάταση αυτού αλλά και του κοινού ηπατικού και των ενδοηπατικών χοληφόρων, ενώ με την αύξηση της πίεσης στα χοληφόρα είναι δυνατόν να μην απεικονιστεί καθόλου το ενδοηπατικό και εξωηπατικό χοληφόρο δίκτυο, καθώς και η κύστη. Σε περιπτώσεις απόφραξης του κοινού ηπατικού πόρου, συχνά δεν διαγράφεται το χοληφόρο δίκτυο, ενώ επίσης δεν ανιχνεύεται ραδιενέργεια στο έντερο. Στον ηπατοκυτταρικό ίκτερο, αντίθετα με τον αποφρακτικό, έχουμε πτωχή συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στο ήπαρ, αύξηση του background, έντονη απεικόνιση των νεφρών, αλλά παρατηρείται έστω μικρή

ποσότητα ραδιοφαρμάκου στα χοληφόρα, στη χοληδόχο κύστη και στο έντερο. Το σπινθηρογράφημα χοληφόρων χρησιμεύει έτσι στη διαφορική διάγνωση της νεογνικής ηπατίτιδας από ατρησία των εξωηπατικών χοληφόρων, σε ασθενείς με νεογνικό ίκτερο. Στη νεογνική ηπατίτιδα ανιχνεύεται εντός 24 h ραδιενέργεια εκτός του ήπατος, ενώ αντίθετα δεν ανιχνεύεται σε περιπτώσεις ατρησίας.

Με τη σπινθηρογραφική απεικόνιση του ηπατοχολικού συστήματος δύναται να διερευνηθεί εύκολα η διαφυγή χολής εκτός των χοληφόρων και της χοληδόχου κύστης (χολοπεριτόναιο), όπως μετά από διάτρηση της χοληδόχου κύστης, τραυματισμό ή ως επιπλοκή χειρουργικής επέμβασης. Επιπλέον εκτιμάται η ύπαρξη εντερογαστρικής παλινδρόμησης με την ανίχνευση ραδιενέργειας στην περιοχή του στομάχου (χρήσιμη είναι η per os λήψη νερού με 37 MBq <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate για την εκτίμηση με ακρίβεια της θέσης του στομάχου). Με το χολοσπινθηρογράφημα τέλος είναι δυνατή η διερεύνηση των συμπτωμάτων ασθενών μετά από χολοκυστεκτομή (ή γαστρεκτομή), καθώς και ο έλεγχος της βατότητας χολεντερικού «bypass».

#### **δ) Σπινθηρογράφημα Σιελογόνων Αδένων**

Οι μεγάλοι σιελογόνοι αδένες οι οποίοι εκβάλλουν με εκφορητικούς πόρους στη στοματική κοιλότητα είναι δεξιά και αριστερά οι παρωτίδες, οι υπογνάθιοι και οι υπογλώσσιοι αδένες.

Το σπινθηρογράφημα με <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate (in χορήγηση – συνήθης δόση 555 MBq) χρησιμεύει στη διερεύνηση αρκετών παθολογικών καταστάσεων. Το pertechnetate συγκεντρώνεται φυσιολογικά στους σιελογόνους αδένες και εκκρίνεται με τη σίελο. Πραγματοποιείται δυναμική μελέτη με τη λήψη 20 – 30 εικόνων διάρκειας 2 sec αμέσως μετά τη χορήγηση και ακολουθεί η συνεχής λήψη πρόσθιων εικόνων κάθε 3 – 5 min (500.000 – 700.000 κρούσεις) για 15 – 20 min, ενώ περίπου 20 min μετά τη χορήγηση σπινθηρογραφούνται και δύο πλάγιες λήψεις (δεξιά – αριστερή). Ακολουθώς δίδεται όξινο χυμός (χυμός λεμονιού), που προκαλεί φυσιολογικά κένωση των σιελογόνων και λαμβάνονται εκ νέου πρόσθια και δύο πλάγιες λήψεις (δεξιά – αριστερή). Τα δεδομένα καταγράφονται σε H/Y και είναι δυνατή η ημιποσοτική τους επεξεργασία. Στο φυσιολογικό σπινθηρογράφημα οι σιελογόνοι αδένες απεικονίζονται ομοιόμορφα με ένταση περίπου ίδια με εκείνη του θυρεοειδούς (συμπεριλαμβάνεται στο πεδίο απεικόνισης). Μετά τη χορήγηση όξινου χυμού παρατηρείται ταχεία και συμμετρική απομάκρυνση (washout) του ραδιοφαρμάκου. Τα σπινθηρογραφικά ευρήματα των κυριότερων παθήσεων των σιελογόνων αδένων στις τρεις φάσεις της μελέτης (αιμάτωσης, λειτουργίας, washout) καταγράφονται συνοπτικά στον παρακάτω πίνακα:

	Αιμάτωση	Λειτουργία	Washout
Σύνδρομο Sjogren's	↓	↓	↓
Απόφραξη	↓	± ↓	↑
Όγκος Warthin's	↑	↑	↑
Καλοήθης μικτός όγκος	± ↑	↓	↓
Κακοήθη νεοπλάσματα	↑	↓	↓
Κύστεις	↓	↓	↓
Οξεία φλεγμονή	↑	↓	↑

### **ε) Σπινθηρογραφική Εκτίμηση της Κινητικής του Οισοφάγου και της Γαστρικής Κένωσης**

Για την εκτίμηση της κινητικής του οισοφάγου χορηγούνται στον ασθενή (απολύτως νηστικός από το προηγούμενο βράδυ) περίπου 15 ml ύδατος (μια γουλιά), που περιέχει 7,4 – 11,1 MBq <sup>99m</sup>Tc-sulfur colloid. Ο ασθενής καταπίνει το ραδιοφάρμακο ενώ συνεχίζει να καταπίνει το σάλιο του κάθε 15 – 30 sec για 10 min με ταυτόχρονη απεικόνιση της πορείας του ραδιοφαρμάκου, ενώ παράλληλα γίνεται καταγραφή των δεδομένων σε H/Y για τη μετέπειτα επεξεργασία τους. Φυσιολογικά, μετά από 8 καταποτικές κινήσεις > 90% του ραδιοφαρμάκου έχει απομακρυνθεί από τον οισοφάγο, ενώ σε παθολογικές καταστάσεις (αχαλασία, σκληροδερμία) η κένωση του οισοφάγου καθυστερεί. Σε περιπτώσεις γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, ο εξεταζόμενος (νηστικός από το προηγούμενο βράδυ) λαμβάνει per os 150 – 300 ml πορτοκαλάδας, που περιέχουν 11,1 MBq <sup>99m</sup>Tc-sulfur colloid. Μετά από 10 – 15 min λαμβάνεται πρόσθια λήψη του οισοφάγου – στομάχου σε όρθια θέση. Αν ανιχνευθεί ραδιενέργεια στον οισοφάγο, ο εξεταζόμενος πίνει νερό ώστε να απομακρυνθεί. Ακολούθως λαμβάνονται πρόσθιες λήψεις με τον ασθενή ξαπλωμένο και αφού τοποθετηθεί ζώνη με μανόμετρο γύρω από το στομάχι, η οποία εξασκεί πίεση. Λαμβάνονται εικόνες (διάρκειας 30 sec) σε πίεση 0, 30, 60 και 100 mmHg, με ταυτόχρονη καταγραφή των δεδομένων σε H/Y. Παθολογική θεωρείται η ανίχνευση ραδιενέργειας στον οισοφάγο μεγαλύτερης του 1,2 – 4% της ραδιενέργειας του στομάχου είτε / και η απεικόνιση ραδιοφαρμάκου στον οισοφάγο.

Η σπινθηρογραφική εκτίμηση της γαστρικής κένωσης πραγματοποιείται με την ταυτόχρονη χορήγηση επισημασμένου στερεού γεύματος (συνήθως 50 gr paté επισημασμένα με 111 MBq <sup>99m</sup>Tc-sulfur colloid) και χυμού (250 – 300 ml πορτοκαλάδας με διαλυμένα 11,1 – 18,5 MBq <sup>111</sup>In-DTPA). Ο εξεταζόμενος είναι



απολύτως νηστικός τουλάχιστον για 8 h πριν την εξέταση. Η απεικόνιση γίνεται με τον ασθενή σε όρθια θέση και λαμβάνονται πρόσθιες λήψεις αμέσως μετά το τέλος του γεύματος και κάθε 10 – 15 min για τρεις ώρες σε δύο ενεργειακά «παράθυρα» (140 keV για το  $^{99m}\text{Tc}$  και 247 keV για το  $^{111}\text{In}$ ) με ταυτόχρονη καταγραφή των δεδομένων σε H/Y. Με τη λήψη περιοχής ενδιαφέροντος γύρω από το στομάχι υπολογίζεται ο χρόνος ημίσειας κενώσεως ( $T_{1/2}$ ) του στομάχου τόσο για τη στερεή τροφή (φ.τ. 60 – 100 min) όσο και για την υγρή (φ.τ. 30 – 60 min). Φυσιολογικά η κένωση του στομάχου είναι ταχύτερη στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες. Σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις παρατηρείται καθυστερημένη κένωση, κυρίως της στερεάς τροφής (μηχανική απόφραξη, γαστρίτιδα, νευρογενής ανορεξία – η υγρή τροφή καθυστερεί λιγότερο), ενώ αντίθετα στο σύνδρομο Dumping επισημαίνεται ταχύτερη κένωση τόσο της στερεάς όσο και της υγρής τροφής.

Να επισημάνουμε ότι αν και οι σπινθηρογραφικές τεχνικές πλεονεκτούν στη δυνατότητα ημιποσοτικών υπολογισμών, οι ακτινολογικές τεχνικές (βαριούχο γεύμα) παρέχουν ανώτερης ποιότητας απεικόνιση.

#### **στ) Σπινθηρογράφημα Απόφυσης Meckel's**

Η απόφυση Meckel's συναντάται στο 2% περίπου του πληθυσμού και εντοπίζεται στον τελικό ειλεό 45-90 cm πριν την ειλεοτυφλική βαλβίδα. Σε ποσοστό 25% περιέχει έκτοπο γαστρικό βλεννογόνο, οπότε υπάρχει πιθανότητα αιμορραγίας, εξέλκωσης ή φλεγμονής. Δεδομένου ότι ο γαστρικός βλεννογόνος συγκεντρώνει το  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate, το σπινθηρογράφημα με αυτό το ραδιοφάρμακο (in χορήγηση – συνήθως δόση 370 MBq) ανιχνεύει τον έκτοπο γαστρικό βλεννογόνο. Ο ασθενής είναι εντελώς νηστικός για 6 – 12 h, ενώ η ευαισθησία της μελέτης φαίνεται να αυξάνεται όταν προηγηθεί χορήγηση σιμετιδίνης, ρανιτιδίνης, γλουκαγόνου ή πενταγαστρίνης. Πραγματοποιείται δυναμική μελέτη (λήψεις των 3 – 5 sec για 1 min) για την εκτίμηση της αιμάτωσης και ακολουθούν λήψεις κάθε 5 min για 1 h. Πρόσθετες και καθυστερημένες λήψεις είναι συχνά χρήσιμες για να διακριθεί η συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στην απόφυση Meckel's από φυσιολογική συγκέντρωση στα νεφρά, την ουροδόχο κύστη, το στομάχι και το έντερο. Η απόφυση Meckel's απεικονίζεται κατά κανόνα εντός 5 – 20 min ως εστιακή – προοδευτικά αυξανόμενη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου (ανάλογα με τη συγκέντρωση στο στομάχι), στην περιοχή του δεξιού λαγόνιου βόθρου. Το μέγεθος της εστίας είναι συνήθως μικρό, αλλάζει θέση ανάλογα με την τοποθέτηση του ασθενή (αντίθετα με τη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στα νεφρά), αλλά δεν ακολουθεί τις περισταλτικές κινήσεις του εντέρου.

Με ανάλογη σπινθηρογραφική τεχνική με αυτήν που εφαρμόζεται για την ανίχνευση έκτοπου γαστρικού βλεννογόνου στην απόφυση Meckel's ανιχνεύεται και η ύπαρξη οισοφάγου Barrett's (αντικατάσταση του φυσιολογικού επιθηλίου από επιθήλιο ανάλογο με του γαστρικού βλεννογόνου).

### **ζ) Σπινθηρογραφικός Έλεγχος Αιμορραγίας Πεπτικού**

Οι σπινθηρογραφικές τεχνικές εφαρμόζονται κυρίως σε περιπτώσεις αιμορραγίας του κατώτερου πεπτικού συστήματος που οφείλεται σε διάφορα αίτια, όπως εκκολπώματα, αγγειοδυσπλασία, φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου και νεοπλάσματα. Σε αρκετές περιπτώσεις, τόσο η αγγειογραφία, όσο και η ενδοσκοπική εξέταση αδυνατούν να εντοπίσουν την εστία της αιμορραγίας, ενώ οι ραδιοϊσοτοπικές τεχνικές την ανιχνεύουν έστω και με μέτρια ανατομική ακρίβεια.

Χρησιμοποιούνται το  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur colloid (συνήθης δόση 555 MBq) και τα επισημασμένα με  $^{99m}\text{Tc}$  αυτόλογα ερυθρά αιμοσφαίρια (συνήθης δόση 740 MBq), ενώ έχει αναφερθεί και η χρήση του  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA.

Ανεξάρτητα από το ραδιοφάρμακο που χορηγείται, πραγματοποιείται δυναμική μελέτη (λήψεις των 3 – 5 sec, αμέσως μετά την iv χορήγηση του ραδιοφαρμάκου, για 1 min) και ακολουθεί η απεικόνιση κάθε 1 – 5 min (500.000 – 1.000.000 κρούσεις) για 30-45 min (με το  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur colloid) ή για 90 – 120 min (με επισημασμένα ερυθρά αιμοσφαίρια). Όταν χρησιμοποιούνται τα επισημασμένα ερυθρά αιμοσφαίρια, είναι δυνατόν να λαμβάνονται εικόνες έως και 24 h μετά τη χορήγηση για την ανίχνευση διαλείπουσας αιμορραγίας.

Σε συγκριτικές μελέτες έχει αποδειχθεί ότι η ευαισθησία του σπινθηρογραφήματος με επισημασμένα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι σημαντικά μεγαλύτερη αυτού με  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur colloid, γι' αυτό και πλέον στα περισσότερα κέντρα εφαρμόζεται το σπινθηρογράφημα με επισημασμένα ερυθρά αιμοσφαίρια. Για την ανίχνευση της αιμορραγικής εστίας με τη ραδιοϊσοτοπική μέθοδο είναι απαραίτητο ο ρυθμός αιμορραγίας να υπερβαίνει το 0,1 – 1 ml/min. Αξιολογείται ως παθολογικό εύρημα η απεικόνιση ραδιενέργειας στο έντερο που ακολουθεί κατά κανόνα τις περισταλτικές κινήσεις, ενώ μπορεί να συνυπάρχει και αυξημένη αιμάτωση όπως εκτιμάται στην 1<sup>η</sup> (αγγειακή) φάση της εξέτασης.

Τα μειονεκτήματα της ραδιοϊσοτοπικής μεθόδου σχετίζονται με την παλίνδρομη ροή του αίματος που συχνά προκαλεί πρόβλημα στον εντοπισμό της αιμορραγικής εστίας, με την παρουσία ελεύθερου  $^{99m}\text{Tc}$  στο στομάχι και το έντερο που είναι δύσκολο να διακριθεί από εξαγγειωμένα επισημασμένα ερυθρά αιμοσφαίρια (το πρόβλημα είναι εντονότερο στις καθυστερημένες λήψεις, π.χ. στις 24

h) και με τη ραδιενεργό συγκέντρωση σε διάφορα όργανα και σχηματισμούς (νεφρά, ανευρύσματα, αιμαγγειώματα κλπ.), που μπορεί να χαρακτηριστεί λανθασμένα ως αιμορραγική εστία.

# ΠΥΡΗΝΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ

## 1. ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

### 1.1 Στεφανιαία Κυκλοφορία

Η καρδιά αιματώνεται από την αριστερά και τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία, που εκφύονται από την ανιούσα αορτή αντίστοιχα στον αριστερό και το δεξιό κόλπο του Valsava. Σε ποσοστό περίπου 18% υπάρχουν και επικουρικές στεφανιαίες αρτηρίες.

Η δεξιά στεφανιαία αρτηρία (Right Coronary Artery - RCA) πορεύεται στην πρόσθια επιφάνεια της καρδιάς εντός της δεξιάς στεφανιαίας αύλακας και διαιρείται σε δύο τελικούς κλάδους ένα βραχύτερο και ένα μακρύτερο. Ο βραχύτερος συνεχίζει την πορεία του στη μεσοκοιλιακή αύλακα και στο σημείο συμβολής των κολποκοιλιακών, μεσοκοιλιακών και μεσοκοιλιακών αυλάκων, αναστομώνεται με τον περισπώμενο κλάδο της αριστεράς στεφανιαίας. Η δεξιά στεφανιαία αρτηρία αιματώνει τον πνευμονικό κώνο, το φλεβόκομβο (60 %), το δεξιό κόλπο και το μεγαλύτερο τμήμα της δεξιάς κοιλίας, τον κολποκοιλιακό κόμβο (80 - 90%) και τον οπίσθιο-κάτω κλάδο του αριστερού σκέλους, του δεματίου του His το κατώτερο τοίχωμα της αριστεράς κοιλίας το οπισθοβασικό (80 - 90 % - δεξιός επικρατών τύπος), καθώς και το κατώτερο τμήμα ( $\approx 1/3$ ) του διαφράγματος. Η συχνότητα εμφάνισης αθηροσκληρυντικών βλαβών στη δεξιά στεφανιαία αρτηρία είναι περίπου 28% και συχνότερα εντοπίζονται λίγο πριν το σημείο διαίρεσης στους δύο τελικούς κλάδους .

Η αριστερά στεφανιαία αρτηρία, μετά από μικρή διαδρομή, (1 - 2,5 cm) διαιρείται στον πρόσθιο κατιόντα (Left Anterior Descending artery - LAD) και στην περισπώμενη αρτηρία (Left Circumflex artery - LCX).

Ο πρόσθιος κατιόντας κλάδος αποτελεί τη συνέχεια του στελέχους της αριστεράς στεφανιαίας αρτηρίας, πορεύεται στην πρόσθια επιφάνεια της καρδιάς εντός της μεσοκοιλιακής αύλακας, φθάνοντας μέχρι την κορυφή, όπου αναστομώνεται με τον οπίσθιο κατιόντα κλάδο. Από τον πρόσθιο κατιόντα κλάδο διέρχεται περίπου το 50% του αίματος που χρειάζεται η αριστερά κοιλία και είναι το αγγείο που προσβάλλεται συχνότερα από αθηροσκλήρυνση (44%), συνήθως μετά την έκφυση του 1<sup>ου</sup> διαγωνίου κλάδου. Ο πρόσθιος κατιόντας δίνει τους διαγώνιους κλάδους (1ος, 2ος, 3ος), που πορεύονται στην επιφάνεια της καρδιάς, μυικούς κλάδους για το τοίχωμά της και διαφραγματικούς κλάδους για το μεσοκοιλιακό διάφραγμα. Γενικά, ο πρόσθιος κατιόντας κλάδος αιματώνει το πρόσθιο τοίχωμα της

αριστεράς και τμήμα της δεξιάς κοιλίας, την κορυφή (τουλάχιστον το μεγαλύτερο τμήμα αυτής προς τα άνω) και τα ανώτερα 2/3 του διαφράγματος.

Η περισπωμένη αρτηρία πορεύεται στην αριστερά κολποκοιλιακή αύλακα, χορηγεί τους επιχείλιους κλάδους και αναστομώνεται στην οπίσθια επιφάνεια της καρδιάς με το βραχύ κλάδο της δεξιάς στεφανιαίας. Αιματώνει το πλάγιο τοίχωμα της αριστεράς κοιλίας και σε ποσοστό 10 - 20% και το οπισθοβασικό τοίχωμα αυτής (αριστερός επικρατών τύπος). Επίσης χορηγεί κλάδους για τον αριστερό κόλπο, το φλεβόκομβο (40%), τον κολποκοιλιακό κόμβο (10 - 20%), το δεξιό σκέλος και τον πρόσθιο άνω κλάδο του αριστερού σκέλους του δεματίου του His. Η περισπωμένη αρτηρία αναπτύσσει σπανιότερα από τους άλλους κλάδους αθηροσκληρυντικές αλλοιώσεις (23%).

Σε 10% περίπου των περιπτώσεων παρατηρείται “ισορροπημένη” αιμάτωση, όπου το οπισθοβασικό τοίχωμα αιματώνεται από τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία, αλλά το οπισθοπλάγιο από την περισπωμένη.

Να σημειώσουμε τέλος ότι αναστομωτικοί κλάδοι μεταξύ δεξιάς και αριστεράς στεφανιαίας αρτηρίας αναπτύσσονται κυρίως στο μεσοκολπικό και μεσοκοιλιακό διάφραγμα, καθώς και στην κορυφή της καρδιάς. Από τις στεφανιαίες αρτηρίες διέρχονται 250 - 400 ml/min αίματος ενώ, σε έντονη άσκηση, η παροχή αίματος υπερβαίνει το 1lt/min. Από το αίμα αυτό το μυοκάρδιο προσλαμβάνει 12 ml O<sub>2</sub>/100ml αίματος στην ηρεμία, ενώ σε έντονη άσκηση η κατανάλωση O<sub>2</sub> πενταπλασιάζεται. Γενικά το μυοκάρδιο διαθέτει την πυκνότερη τριχοειδική αγγείωση από όλα τα όργανα του σώματος.

Η αιμάτωση του μυοκαρδίου και ιδιαίτερα της αριστεράς κοιλίας, εμφανίζει την ιδιομορφία ότι η ροή του αίματος αυξάνεται κατά τη διάρκειά της διαστολής των κοιλιών και της καρδιακής παύλας, ενώ μειώνεται σημαντικά κατά τη διάρκειά της συστολής των κοιλιών, διότι κατά τη διάρκειά της τα αγγεία στο τοίχωμα των κοιλιών και ιδίως τα υπενδοκάρδια τριχοειδή, συμπιέζονται, με αποτέλεσμα να περιορίζεται ή και να αναστέλλεται η ροή του αίματος.

Οι κυριότεροι παράγοντες που επιδρούν στη στεφανιαία αιματική ροή είναι ο καρδιακός μεταβολισμός, η μυοκαρδιακή πρόσληψη οξυγόνου (myocardial oxygen consumption), η πίεση στα στεφανιαία αγγεία, η συμπίεση των αγγείων κατά τη διάρκεια της καρδιακής συστολής, η δράση του συμπαθητικού και τέλος διάφοροι αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες.

Όπως είναι γνωστό, η απόδοση ενέργειας στην καρδιά προέρχεται σε φυσιολογικές συνθήκες κυρίως από τον αερόβιο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων (1 μόριο παλμιτικού οξέος παρέχει 129 μόρια ATP), ενώ σε αναερόβιες συνθήκες,

σημαντικό ποσοστό της απαιτούμενης ενέργειας προέρχεται από τον καταβολισμό της γλυκόζης.

Οι ουσίες που σχετίζονται με τον καρδιακό μεταβολισμό έχουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της στεφανιαίας ροής. Έτσι, η μείωση του  $pO_2$  και του  $pH$ , καθώς και η αύξηση του  $pCO_2$ , της συγκέντρωση  $K^+$  και γαλακτικού οξέος, καθώς και του μεταβολίτη του ATP, της αδενosίνης, προκαλούν αύξηση της στεφανιαίας παροχής.

Ο αερόβιος μεταβολισμός είναι άμεσα συνδεδεμένος με την κατανάλωση  $O_2$ . Η μυοκαρδιακή πρόσληψη οξυγόνου εξαρτάται από :

I. τις βασικές ανάγκες σε  $O_2$  του μυοκαρδίου για τη διατήρηση της κυτταρικής ομοιόστασης, τη λειτουργία της αντλίας  $Na^+ / K^+$  και της αντλίας  $Ca^{++}$ , την πρωτεϊνική σύνθεση κλπ

II. τη συστολική αρτηριακή πίεση που καθορίζει την τάση του μυοκαρδιακού τοιχώματος

III. τον καρδιακό ρυθμό

IV. την ινότροπη κατάσταση της καρδιάς και

V. τη βράχυνση των μυοκαρδιακών ινών για την εκτέλεση του μηχανικού έργου τους – τον όγκο της καρδιάς και ιδιαίτερα της αριστεράς κοιλίας.

Από τους παραπάνω παράγοντες, ιδιαίτερη σημασία έχει η συστολική αρτηριακή πίεση και η καρδιακή συχνότητα γι' αυτό και το διπλό γινόμενο (συστολική αρτηριακή πίεση x καρδιακό ρυθμό) αποτελεί τον κυριότερο δείκτη κατανάλωσης  $O_2$ .

Η πίεση στα στεφανιαία αγγεία δεν αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για τη ρύθμιση της αιματικής ροής υπό φυσιολογικές συνθήκες, αν και ο ρόλος της γίνεται σημαντικότερος σε παθολογικές καταστάσεις ή σε συνθήκες αυξημένων ενεργειακών αναγκών. Η πίεση στις στεφανιαίες αρτηρίες εξαρτάται από τη διαφορά πίεσης μεταξύ της ρίζας της αορτής και του δεξιού κόλπου.

Η σημασία της μυοκαρδιακής τάσης κατά τη διάρκεια της συστολής στην αιμάτωση της καρδιάς, ήδη αναφέρθηκε. Η διέγερση του συμπαθητικού και γενικά η επίδραση των κατεχολαμινών προκαλεί αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων αγγείων, που κατά κύριο λόγο αποδίδεται στην επίταση του μυοκαρδιακού μεταβολισμού και έτσι στην έμμεση αύξηση της αιματικής ροής. Επιπρόσθετα οι λείες μυικές ίνες του τοιχώματος των στεφανιαίων αρτηριών περιέχουν  $\beta$ -αδρενεργικούς υποδοχείς που προκαλούν αγγειοδιαστολή κατά την ενεργοποίησή τους και  $\alpha$ -αδρενεργικούς υποδοχείς κυρίως στα τοιχώματα των μεγάλων αγγείων, που η διέγερσή τους προκαλεί αγγειοσυστολή.

Διάφορες επίσης ουσίες προκαλούν αγγειοδιαστολή του στεφανιαίου δικτύου όπως η επινεφρίνη, τα νιτρώδη, οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, η αδενosίνη κλπ, ενώ αντίθετα, ουσίες όπως η βαζοπρεσίνη, η εργονοβίνη, διάφορες προσταγλαδίνες κλπ έχουν αγγειοσυσταλτική δράση.

Να αναφέρουμε τέλος ότι η στεφανιαία κυκλοφορία έχει τεράστιες δυνατότητες αυτορρύθμισης και εφεδρείας (αρκεί η πίεση των στεφανιαίων να κυμαίνεται μεταξύ 60 - 145 mm Hg). Έτσι σε φυσιολογικές συνθήκες η στεφανιαία ροή μπορεί να αυξηθεί 5:1 φορές, ενώ η δυνατότητα αυτή μειώνεται όταν υπάρχει στένωση των αγγείων (4:1 σε 50% στένωση, 3:1 σε 70% στένωση και 2:1 σε 80% στένωση). Η αυτορρύθμιση οφείλεται κυρίως σε μείωση των αντιστάσεων των διατητραινόντων μικρών αρτηριών (διαμέτρου <300 μm) και των προτριχοειδικών αρτηριδίων.

Η δυνατότητα αντισταθμιστικής αύξησης της στεφανιαίας ροής είναι καθοριστικής σημασίας αν αναλογιστούμε ότι σε συνθήκες ηρεμίας η αιματική ροή δεν επηρεάζεται σημαντικά ακόμη και όταν η διάμετρος των στεφανιαίων αγγείων στενωθεί μέχρι 90%.

## **1.2 Στεφανιαία Νόσος**

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί τη συχνότερη αιτία πρόωρου θανάτου στις ΗΠΑ και γενικά στις αναπτυγμένες χώρες της δύσης. Κάθε χρόνο τεκμηριώνεται η διάγνωση σε 5,4 εκατομμύρια Αμερικανούς ενώ ευθύνεται για περίπου 550.000 θανάτους. Επίσης πάνω από 5.000.000 Αμερικανοί έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου και οι μισοί απ' αυτούς εμφανίζουν σημαντική αναπηρία από τη νόσο. Το κόστος γενικά για τη θεραπεία της ανέρχεται σε 8 δις δολάρια ετησίως, ενώ οι άλλες οικονομικές επιπτώσεις που σχετίζονται με τη νόσο ανέρχονται σε 60 δις δολάρια ετησίως. Στη χώρα μας υπολογίζεται ότι 10.000 περίπου άτομα πεθαίνουν κάθε χρόνο από ισχαιμική καρδιοπάθεια.

Στις ΗΠΑ η θνησιμότητα από τη στεφανιαία νόσο είχε τη μέγιστη τιμή της το 1963 φτάνοντας περίπου τους 215 θανάτους/100.000 κατοίκους ετησίως. Έκτοτε, ακολούθησε φθίνουσα σχετικώς πορεία με αποτέλεσμα το 1990 να είναι περίπου 107 θάνατοι/100.000 κατοίκους ετησίως. Η μείωση αυτή αποδίδεται αφενός μεν στην τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου, όπως του καπνίσματος, της υπερλιπιδαιμίας, κλπ και αφετέρου στη βελτίωση της συντηρητικής αλλά και της επεμβατικής θεραπείας της νόσου.

### **1.3 Προδιαθεσικοί Παράγοντες**

Η στεφανιαία νόσος οφείλεται κυρίως σε αθηροσκληρυντικές αλλοιώσεις των στεφανιαίων αγγείων, για τις οποίες ενοχοποιούνται διάφοροι παράγοντες, εκ των οποίων άλλοι επιδέχονται τροποποίηση και άλλοι όχι και καλούνται προδιαθεσικοί παράγοντες ή παράγοντες κινδύνου.

Οι σημαντικότεροι **αναστρέψιμοι προδιαθεσικοί παράγοντες** είναι :

- I. Υπερλιπιδαιμία
- II. Κάπνισμα
- III. Υπέρταση
- IV. Παχυσαρκία
- V. Σακχαρώδης Διαβήτης

### **Μη Αναστρέψιμοι Προδιαθεσικοί Παράγοντες**

Οι κυριότεροι μη αναστρέψιμοι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι :

- I. το αρσενικό φύλο
- II. η αύξηση της ηλικίας
- III. το θετικό οικογενειακό ιστορικό

### **Άλλοι Παράγοντες Κινδύνου είναι :**

- I. τα αντισυλληπτικά (ιδιαίτερα τα παλαιού τύπου που περιέχουν υψηλή συγκέντρωση οιστρογόνων)
- II. η καθιστική ζωή, καθώς και
- III. η προσωπικότητα τύπου Α (άτομα επιθετικά, φιλόδοξα που ζουν σε έντονο stress).

### **1.4 Αθηροσκλήρυνση**

Με τον όρο αυτό εννοούμε τη σκλήρυνση και πάχυνση των αρτηριών με αποτέλεσμα τη στένωση του αυλού, από το σχηματισμό αθηρωματικών πλακών. Οι παράγοντες κινδύνου που αναφέραμε σχετίζονται τόσο με την εμφάνιση όσο και με την ανάπτυξη των αθηροσκληρυντικών αλλοιώσεων. Η αλληλουχία ρήξεων της επιφάνειας του ενδοθηλίου των αγγείων, σε συνδυασμό με επανειλημμένα επεισόδια θρόμβωσης και ενσωμάτωσης των θρόμβων στην αρχική πλάκα, αποτελούν το βασικό μηχανισμό της αθηροσκλήρυνσης. Η βλάβη του αγγειακού τοιχώματος, ανάλογα με το βάθος που φθάνει, υποδιαιρείται σε τρεις τύπους.

**Τύπος I** : Παρατηρείται αλλοίωση μόνο των ενδοθηλιακών κυττάρων, που ακολουθείται από συσσώρευση μονοκυττάρων, άθροιση λίπους, πάχυνση της λείας



μυϊκής στιβάδας των αγγείων και σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας. Ως αρχική αιτία της βλάβης ενοχοποιούνται η στροβιλώδης ροή του αίματος και η συγκέντρωση τοξικών λιπιδίων στο τοίχωμα των αγγείων. Επιπλέον υποστηρίζεται και η δράση φλεγμονωδών παραγόντων.

**Τύπος II :** Παρατηρείται επέκταση της βλάβης και στον έσω χιτώνα με αποτέλεσμα την άθροιση αιμοπεταλίων, με ή χωρίς το σχηματισμό θρόμβου και την απελευθέρωση αιμοπεταλιακών αυξητικών παραγόντων με συνέπεια την υπερπλασία του έσω χιτώνα του τοιχώματος των αγγείων.

**Τύπος III :** Εκτός από την αλλοίωση του ενδοθηλίου και του έσω χιτώνα, η βλάβη επεκτείνεται και στο μέσο χιτώνα, με αποτέλεσμα τη σημαντική συσσώρευση αιμοπεταλίων και το σχηματισμό θρόμβου. Οι βλάβες αυτού του τύπου οδηγούν συχνά στην εμφάνιση οξέων επεισοδίων (ασταθής στηθάγχη, οξύ έμφραγμα, αιφνίδιος θάνατος) που οφείλονται στη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας και στο σχηματισμό ενδοαυλικού θρόμβου . Η ρήξη επίσης της αθηρωματικής πλάκας ή η αποκόλληση του θρόμβου, μπορεί να οδηγήσουν σε οξέα εμβολικά φαινόμενα περιφερικά της βλάβης.

Οι **κύριοι παράγοντες** που συμμετέχουν γενικά στην παθογένεια της θρόμβωσης των αρτηριών είναι :

I. η αιματική ροή και ιδιαίτερα η ταχύτητα αυτής

II. το τοπικό αρτηριακό υπόστρωμα και κυρίως ο τύπος του κολλαγόνου του τοιχώματος, η συγκέντρωση ιστικής θρομβοπλαστίνης που ενεργοποιεί τη θρόμβωση, καθώς και η παραγωγή από το ενδοθήλιο προστακυκλίνης και ενδοθηλιακού αγγειοδιασταλτικού παράγοντα που αναστέλλουν τη θρομβωτική διεργασία και

III. ορισμένοι συστηματικοί παράγοντες (η λιποπρωτεΐνη (α), η επινεφρίνη, ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου -1 κλπ).

Σπανίως η βλάβη των στεφανιαίων αγγείων προκαλείται από μη αθηροσκληρυντικούς παράγοντες όπως εμβολές (λόγω ενδοκαρδίτιδας, μυξώματος αριστερού κόλπου, βαλβιδοπάθειας, θρόμβου στην αριστερά καρδιά κατά τη διάρκεια στεφανιογραφίας ή εξωσωματικής κυκλοφορίας), αγγειίτιδες (από ερυθρελάτης, λύκο, ρευματοειδή αρθρίτιδα, νόσο Takayasu, οξώδη πολυαρτηρίτιδα κλπ), διαχωρισμό της ανιούσας αορτής στον οποίο περιλαμβάνονται και οι στεφανιαίες αρτηρίες, τοπική θρόμβωση (λόγω ιδιοπαθούς πολυκυτταραιμίας, θρομβοκυττάρωσης, διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης κλπ) και σπασμού των στεφανιαίων αγγείων (στηθάγχη Prinzmetal).

Υπάρχουν τέλος και περιπτώσεις που η ισχαιμία του μυοκαρδίου δεν οφείλεται σε βλάβη των στεφανιαίων αρτηριών όπως η βαριά βαλβιδοπάθεια της

αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας και ιδιαίτερα η σημαντική στένωση της αορτικής, η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, η βαριά υπόταση ή αναιμία και η δηλητηρίαση με μονοξείδιο του άνθρακα.

### **1.5 Παθοφυσιολογία της Ισχαιμίας του Μυοκαρδίου**

Όταν το οξυγόνο που παρέχεται στο μυοκάρδιο, μέσω της στεφανιαίας κυκλοφορίας, δεν επαρκεί για την κάλυψη των μεταβολικών αναγκών προκύπτει ισχαιμία, με αποτέλεσμα τον πλημμελή μεταβολισμό των κυττάρων του και την πρόκληση μηχανικής δυσλειτουργίας της καρδιάς, καθώς και ηλεκτροκαρδιογραφικών (ΗΚΓκών) αλλοιώσεων.

Σε φυσιολογικές συνθήκες το μεγαλύτερο ποσοστό (μέχρι 80 - 90%) της ενέργειας που απαιτείται για την ομαλή λειτουργία του μυοκαρδίου, προέρχεται από τον καταβολισμό των λιπαρών οξέων μέσω της οδού της β-οξειδώσεως. Σε συνθήκες ισχαιμίας η χρησιμοποίηση των λιπαρών οξέων ελαττώνεται με αντίστοιχη αύξηση της παραγωγής ενέργειας από τη γλυκόλυση της γλυκόζης που αποδίδει όμως πολύ μικρότερο ποσό ενέργειας (ένα μόριο παλμιτικού οξέος αποδίδει 129 μόρια ATP ενώ ένα μόριο γλυκόζης μόνο 38). Η γλυκόλυση κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας αποδίδει το 10 - 30% της ενέργειας που απαιτείται για τη φυσιολογική καρδιακή λειτουργία, παρά ταύτα το ποσοστό αυτό είναι συχνά επαρκές για τη διατήρηση της κυτταρικής βιωσιμότητας. Η αναστολή της β-οξειδωσης σε αναερόβιες συνθήκες οφείλεται στην αύξηση της συγκέντρωσης του γαλακτικού οξέος ή/και των ιόντων  $H^+$  που απενεργοποιεί την CoA συνθετάση, η δράση της οποίας είναι απαραίτητη για τη σύνδεση των λιπαρών οξέων με το CoA και τον παραπέρα καταβολισμό τους μέσω της β-οξειδωσης.

Αποτέλεσμα της ενεργειακής διαταραχής του μυοκαρδίου είναι η διαταραχή της συσταλτικότητας και της διαστολικής χάλασης αυτού, προσωρινά ή μόνιμα, ανάλογα με τη διάρκεια και τη βαρύτητα της ισχαιμίας και ανάλογα με το αν επέλθει ή όχι νέκρωση του μυοκαρδίου. Οι μεταβολές αυτές, αν είναι εκτεταμένες, μπορούν να επηρεάσουν τη συνολική απόδοση της καρδιάς και να εκδηλωθούν ως καρδιακή ανεπάρκεια ή να προκαλέσουν υποκινησία και “διαταραχές φάσεως” των υποαιματούμενων περιοχών του μυοκαρδίου.

Αποτέλεσμα επίσης της ισχαιμίας είναι η στηθάγχη που οφείλεται στην αύξηση της συγκέντρωσης διαφόρων ουσιών (γαλακτικού οξέος, βραδυκινίνης, ισταμίνης, σεροτονίνης, αδενοσίνης, ιόντων  $K^+$ ), οι ΗΚΓκές μεταβολές, η αύξηση των ενζύμων (CPK, SGOT, LDH, τροπονίνης, μυογλοβίνης), λόγω καταστροφής των κυττάρων σε έμφραγμα του μυοκαρδίου, καθώς και σοβαρές αρρυθμίες όπως η

κοιλιακή ταχυκαρδία και μαρμαρυγή. Η ανάπτυξη ή μη παράπλευρης κυκλοφορίας καθορίζει σε μεγάλο βαθμό την επίπτωση της ισχαιμικής νόσου στο μυοκάρδιο.

Να αναφέρουμε ακόμη δύο ιδιαίτερες καταστάσεις του μυοκαρδίου που σχετίζονται με την ισχαιμία. Τη μυοκαρδιακή “καταπληξία” (Stunned μυοκάρδιο) και τη “νάρκη” (Hibernating μυοκάρδιο). Στην κλινική πράξη η διάκριση μεταξύ των δύο αυτών καταστάσεων είναι συχνά δύσκολη δεδομένου ότι πολλές φορές συνυπάρχουν. Η μυοκαρδιακή “καταπληξία” είναι αποτέλεσμα παροδικού οξέος ισχαιμικού επεισοδίου με εν συνεχεία αποκατάσταση της αιματικής ροής. Παρά την αποκατάσταση της αιμάτωσης, παραμένει η διαταραχή της κινητικότητας που επανέρχεται προοδευτικά. Τέτοιο φαινόμενο έχουμε συχνά μετά από θρομβόλυση ή επαναγγείωση σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, όπου η περιοχική και ολική κινητικότητα της αριστεράς κοιλίας επανέρχεται σταδιακά επί ημέρες ή εβδομάδες.

Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για την ερμηνεία του φαινομένου όπως η διαταραχή της παραγωγής και μεταφοράς ενέργειας από το μυοκάρδιο, η διαταραχή της συμπαθητικής νευρώσεως ως συνέπεια της ισχαιμίας, η διαταραχή της αντλίας ιόντων ασβεστίου, η μικροαγγειακή απόφραξη από ουδετερόφιλα, η ισχαιμική καταστροφή των ινών του κολλαγόνου, καθώς και η δράση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου που απελευθερώνονται κατά την επαναιμάτωση. Ουσιώδη σημασία πάντως φαίνεται να έχει η μείωση του αερόβιου μεταβολισμού στο “Stunned” μυοκάρδιο.

Η κατάσταση “νάρκης” του μυοκαρδίου οφείλεται σε χρόνια ισχαιμία, συχνά χωρίς εκδηλώσεις στηθάγχης ή εμφράγματος και αποτελεί μία κατάσταση χρόνιας δυσλειτουργίας (και στην ηρεμία) της αριστεράς κοιλίας σε μια προσπάθεια του μυοκαρδίου να ελαχιστοποιήσει τις μεταβολικές του ανάγκες και να κάνει την καλύτερη δυνατή χρήση του διαθέσιμου οξυγόνου. Η επαναγγείωση του μυοκαρδίου οδηγεί σε προοδευτική αποκατάσταση του αερόβιου μεταβολισμού και της συστολικότητάς του.

### **1.6 Αναίμακτες - μη Ραδιοϊσοτοπικές - Μέθοδοι Διερεύνησης της Στεφανιαίας Νόσου**

Οι κυριότερες αναίμακτες (μη ραδιοϊσοτοπικές) παρακλινικές εξετάσεις για την εκτίμηση της στεφανιαίας νόσου είναι το ΗΚΓ, η ακτινογραφία θώρακα, η 24ωρη καταγραφή του ΗΚΓτος (Holter), η εργομετρική δοκιμασία κόπωσης και οι φαρμακολογικές δοκιμασίες, το υπερηχοκαρδιογράφημα – Doppler, η αξονική τομογραφία καθώς και η μαγνητική αντήχηση. Αναλυτικά θα αναφερθούμε στην

εργομετρική δοκιμασία κόπωσης και στις φαρμακολογικές δοκιμασίες δεδομένου ότι πολύ συχνά συνδυάζονται με ραδιοϊσοτοπικές τεχνικές.

Η ανταπόκριση στην άσκηση έχει θεμελιώδη σημασία για την εκτίμηση της καρδιαγγειακής νόσου, ιδιαίτερα στους στεφανιαίους ασθενείς, δεδομένου ότι η στεφανιαία αιματική ροή, στην ηρεμία, διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα ακόμη και με στένωση του αντίστοιχου αγγείου κατά 80 - 90%. Αντίθετα η μέγιστη αιματική ροή είναι ελαττωμένη ακόμα και σε στενώσεις περίπου 50%. Με τις διάφορες τεχνικές κόπωσης που έχουν κατά καιρούς εφαρμοστεί, επιχειρείται η ανάδειξη της διαφοράς ροής μεταξύ των φυσιολογικών και στενωμένων αγγείων, είτε έμμεσα αυξάνοντας τις μυοκαρδιακές ανάγκες σε οξυγόνο είτε με άμεση δράση στα αγγεία.

- **Φαρμακολογικές Δοκιμασίες**

Η συνηθέστερα εφαρμοζόμενη μέθοδος κόπωσης είναι η άσκηση σε κυλιόμενο τάπητα, διότι αφενός μεν είναι απλή και φυσιολογική διαδικασία που παρέχει άμεσες πληροφορίες για αντίστοιχες καταστάσεις στην καθημερινή ζωή του ασθενή, αφετέρου δε είναι ιδιαίτερα προσιτή στους καρδιολόγους. Παρά ταύτα ένα σημαντικό ποσοστό των προς εξέταση ασθενών δεν μπορεί να υποβληθεί σε άσκηση, κυρίως λόγω ορθοπεδικών ή νευρομυικών διαταραχών, αναπηρίας, περιφερικής αγγειοπάθειας, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και πνευμονοπάθειας είτε η δοκιμασία που μπορούν να εκτελέσουν κρίνεται ανεπαρκής (π.χ. παχυσαρκία), γεγονός που μειώνει την ευαισθησία της μεθόδου στη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου. Επιπλέον σε μια σειρά καταστάσεις η εφαρμογή της απλής δοκιμασίας κοπώσεως είναι περιορισμένης διαγνωστικής αξίας ή αυξημένου κινδύνου και κρίνεται σκόπιμη η αντικατάστασή της με φαρμακολογική δοκιμασία (με διπυριδαμόλη ή αδενοσίνη) σε συνδυασμό με σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου. Τέτοιες καταστάσεις είναι ο αποκλεισμός του αριστερού σκέλους (L.B.B.B.), το πρόσφατο έμφραγμα ή η ασταθής στηθάγχη, εφόσον οι ασθενείς είναι κλινικά σταθεροί, η μέτρια προς σοβαρή αορτική στένωση, η πρόπτωση της μιτροειδούς, η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας και η μη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής (δακτυλίτιδα, β-αναστολείς, νιτρώδη, αναστολείς διαύλων ασβεστίου).

Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις θεωρείται συχνά αναγκαία η εφαρμογή φαρμακολογικής δοκιμασίας με διπυριδαμόλη, αδενοσίνη, ντομπουταμίνη ή αρμπουταμίνη, σε συνδυασμό συνήθως με ραδιοϊσοτοπικές τεχνικές.

## **I. Διπυριδαμόλη**

Η διπυριδαμόλη αποτελεί από τα τέλη της δεκαετίας του 1970 την κύρια εναλλακτική δοκιμασία για όσους ασθενείς δεν μπορούν να υποβληθούν σε

εργομετρική άσκηση. Πρόκειται για έναν αγγειοδιασταλτικό παράγοντα με εκλεκτική δράση στα στεφανιαία αγγεία, αν και προκαλεί επίσης διαστολή στο αγγειακό δίκτυο πολλών οργάνων, ιδιαίτερα του γαστρεντερικού συστήματος.

Η δράση της στο αγγειακό μυικό τοίχωμα σχετίζεται πρωτίστως με την αύξηση της συγκέντρωσης της ενδογενούς αδενοσίνης, εμποδίζοντας την κυτταρική επαναπρόσληψή της, καθώς και τη διάσπασή της από την αδενοσινο-διαμινάση. Άλλοι μηχανισμοί φαίνεται να είναι η αναστολή της δράσης της φωσφοδιεστεράσης που καταβολίζει το c-AMP και η αύξηση της σύνθεσης προστακυκλινών. Η διπυριδαμόλη καταβολίζεται στο ήπαρ και εν συνεχεία απεκκρίνεται με τη χολή και τα κόπρανα, γι' αυτό και η χορηγούμενη δόση πρέπει να τροποποιείται κατάλληλα σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Μικρό ποσοστό της απεκκρίνεται με τα ούρα.

Η διπυριδαμόλη μπορεί να χορηγηθεί είτε *“per os”* σε δόση 300 mg, είτε ενδοφλεβίως (σε έγχυση) σε δόση 0,140-0,210 mg/kg\*/min x 4 min. Λόγω της ασταθούς απορρόφησης της διπυριδαμόλης μετά τη χορήγησή της από το στόμα και της αδυναμίας ακριβούς πρόβλεψης τόσο των επιπέδων της στο αίμα όσο και της χρονικής στιγμής της μέγιστης δράσης της, χρησιμοποιείται αποκλειστικά σχεδόν η ενδοφλέβια οδός. Τόσο κατά τη διάρκεια της έγχυσης της διπυριδαμόλης όσο και για 30-60 min μετά τη χορήγηση πρέπει να καταγράφεται το ΗΚΓ του ασθενή και να παρακολουθούνται τα ζωτικά του σημεία. Η αιμοδυναμική δράση της διπυριδαμόλης στην καρδιά συνίσταται σε αύξηση της στεφανιαίας αιματικής ροής κατά 250 - 600%, με τη συνήθη ενδοφλεβίως χορηγούμενη δόση, σε αύξηση της καρδιακής συχνότητας ( $11 \pm 7$  παλμούς/min) και σε μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης ( $10 \pm 3$  mm Hg) με τελικό αποτέλεσμα την ελαφρά αύξηση του διπλού γινομένου και τη γενικευμένη μείωση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης, ενώ αντίθετα προκαλεί αύξηση της τελικής πίεσης ενσφηνώσεως των πνευμονικών τριχοειδών. Το ζενίθ της προκαλούμενης αύξησης στη στεφανιαία ροή σημειώνεται 3 - 7 min μετά το τέλος της χορήγησης, διατηρείται σε μέγιστα επίπεδα για 10 περίπου min, και επανέρχεται προοδευτικά στα βασικά επίπεδα με χρόνο βιολογικού υποδιπλασιασμού που μπορεί να ξεπεράσει τις 2 ώρες, γεγονός που σημαίνει ότι η προκαλούμενη ισχαιμία σε τμήματα του μυοκαρδίου και οι πιθανές παρενέργειες μπορεί να παραταθούν.

Η αμινοφυλλίνη, ιδίως όταν χορηγείται ενδοφλεβίως, προκαλεί ταχεία αναστολή στη δράση της διπυριδαμόλης λόγω άμεσου ανταγωνισμού με την αδενοσίνη στο επίπεδο των υποδοχέων της. Αποτελεί έτσι το κύριο αντίδοτο τόσο της διπυριδαμόλης όσο και της αδενοσίνης.

Η δράση της διπυριδαμόλης στις στεφανιαίες αρτηρίες και κυρίως στα μικρά αγγεία έχει ως αποτέλεσμα την *“υποκλοπή”* της αιματικής ροής προς τα φυσιολογικά,

δεδομένου ότι τα στενωμένα έχουν περιορισμένες “εφεδρικές” δυνατότητες αύξησης της ροής τους, όπως ήδη αναφέραμε. Παράλληλα η αύξηση της ροής μέσω ενός στενωμένου αγγείου συνεπάγεται την αύξηση της προστενωτικής-μεταστενωτικής διαφοράς πίεσης και την περιφερική πτώση της πίεσης, με συγκριτικά μεγαλύτερη μείωση της ροής στο υπενδοκάρδιο έναντι του υποεπικάρδιου δικτύου, προκαλώντας έτσι υπενδοκάρδια ισχαιμία. Επίσης, η αιματική κυκλοφορία στα στενωμένα (υψηλής αντιστάσεως) στεφανιαία αγγεία δύναται να συρρικνωθεί ακόμη περισσότερο λόγω της γενικευμένης αγγειοδιαστολής και της πτώσης της αρτηριακής πίεσης. Τέλος, η μικρή αύξηση του διπλού γινομένου, έχει ως συνέπεια την αύξηση της κατανάλωσης O<sub>2</sub> στο μυοκάρδιο, γεγονός που αποτελεί έναν ακόμη μηχανισμό πρόκλησης ισχαιμίας. Να αναφέρουμε πάντως ότι ο σημαντικότερος λόγος πρόκλησης σπινθηρογραφικών “ελλειμμάτων” είναι η διαφορά ροής μεταξύ φυσιολογικών και στενωμένων αρτηριών, ανεξάρτητα από την πρόκληση ή μη ισχαιμίας.

Στους ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν στην εξέταση, συνιστάται η διακοπή σκευασμάτων ξανθίνης (π.χ. θεοφυλλίνη) 72 ώρες πριν τη δοκιμασία. Συνιστάται επίσης η διακοπή λήψης σκευασμάτων διπυριδαμόλης για 24 ώρες, η αποφυγή λήψης καφέ, σοκολάτας, τσαγιού ή Coca-cola 12 – 24 ώρες πριν την εξέταση, ενώ πρέπει να είναι νηστικοί τουλάχιστον για 4 ώρες.

Κύριες αντενδείξεις της δοκιμασίας με διπυριδαμόλη είναι το βρογχικό άσθμα και γενικά η σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ιδίως όταν ο ασθενής είναι σε φάση κρίσης ή / και λαμβάνει σκευάσματα ξανθινών, η υπερευαισθησία στο φάρμακο και το πρόσφατο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Άλλες αντενδείξεις αναγράφονται στον **Πίνακα 3**. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες εκδηλώσεις μετά από ενδοφλέβια χορήγηση της διπυριδαμόλης είναι : στηθαγχικό άλγος, πονοκέφαλος, ζάλη, ταχυκαρδία, ναυτία, υπόταση, έξαψη, δύσπνοια, αίσθημα καταβολής, πεπτική δυσφορία, ξηροστομία, παραισθήσεις και αυξομείωση της αρτηριακής πίεσης, ενώ συχνά παρατηρούνται διαταραχές του ST-T, καθώς και κολπικές ή κοιλιακές έκτακτες συστολές..

Σπανιότατα αναφέρονται θανατηφόρα ή μη εμφράγματα του μυοκαρδίου, ως επί το πλείστον σε ασθενείς με ιστορικό ασταθούς στηθάγχης. Οι παρενέργειες υποχωρούν συνήθως με τη χορήγηση αμινοφυλλίνης (50 - 200mg ενδοφλεβίως). Σε σπάνιες περιπτώσεις σοβαρών επιπλοκών χορηγείται και νιτρογλυκερίνη.

**Πίνακας 3 - Αντενδείξεις Φαρμακολογικών Δοκιμασιών**

Αντενδείξεις	Διυριδαμόλη	Αδενοσίνη	Ντομπουταμίνη
Ασταθής Στηθάγχη	±	±	+
LVEF <15%	+	+	+
Συστολική Υπέρταση > 200 mm Hg			+
Υπόταση < 90 mm Hg	+	+	
Σοβαρή Αορτική Στένωση			+
Βρογχικό Άσθμα	+	+	
Ιστορικό Ταχυαρρυθμιών			+
Β΄ ή Γ΄ - Βαθμού Κοιλιοκοιλιακός	+	+	
Αποκλεισμός			
Θεραπεία με Διυριδαμόλη	+	+	
Θεοφυλλίνη, Καφεΐνη	+	+	
Ταχυαρρυθμία	±	±	±
Πρόσφατο Αγγειακό	+	+	
Εγκεφαλικό Επεισόδιο			

## II. Αδενοσίνη

Η αδενοσίνη είναι ένας σημαντικός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας με δράση στο αγγειακό δίκτυο των περισσότερων οργάνων, εκτός από το προσαγωγό αρτηρίδιο του αγγειώδους σπειράματος στο νεφρό και τις ηπατικές φλέβες, όπου έχει αγγειοσυσπαστική δράση. Ενδοκυτταρίως παράγεται με δύο μηχανισμούς, (την οδό της s-αδενόσυλο ομοκυστεΐνης και την οδό της τριφωσφορικής αδενοσίνης) και αλληλεπιδρά με τους πουρινικούς υποδοχείς (A<sub>1</sub> και A<sub>2</sub>) στην επιφάνεια των κυττάρων. Η αγγειοδιασταλτική της δράση επιτελείται μέσω των A<sub>2</sub> υποδοχέων των λείων μυικών ινών του τοιχώματος των αγγείων. Η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων διεγείρει την αδενυλκυκλάση, αυξάνοντας έτσι την παραγωγή c-AMP, μειώνει την πρόσληψη ασβεστίου από το σαρκείλημμα, αναστέλλει τα κανάλια ιόντων καλίου και πιθανώς επιδρά και στη συμπαθητική νεύρωση των αγγείων. Η δράση της στους A<sub>1</sub> υποδοχείς επιτελείται μέσω μιας γονακυλικής κυκλάσης προς σχηματισμό c-GMP που επίσης οδηγεί σε αγγειοδιαστολή, ενώ η ενεργοποίηση των A<sub>1</sub> υποδοχέων στο φλεβόκομβο και τον κολποκοιλιακό κόμβο αναστέλλει την αδενυλκυκλάση με συνέπεια τη μείωση του αυτοματισμού του φλεβόκομβου αλλά και της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας (αρνητική χρονότροπη και δρομότροπη δράση).

Η εξωκυττάρια αδενοσίνη, μετά την είσοδό της στο κύτταρο, φωσφορυλιώνεται ταχύτατα από την αδενόσινο-κινάση σε μονοφωσφορική αδενοσίνη ή μεταβολίζεται από την αδενόσινο-διαμινάση σε ινοσίνη. Έτσι ο χρόνος ημίσειας ζωής της κυμαίνεται μεταξύ 2 - 10 sec, γεγονός που περιορίζει σημαντικά τις όποιες επιπλοκές από τη χορήγησή της..

Η αδενοσίνη χορηγείται ενδοφλεβίως - σε έγχυση - (δόση 0,140 mg/kg\*/min x 6 min). Κατά τη διάρκεια της έγχυσης και το αμέσως επόμενο χρονικό διάστημα, ο ασθενής παρακολουθείται ΗΚΓκά, ενώ ελέγχονται και τα ζωτικά του σημεία.

Η αύξηση στη στεφανιαία ροή των φυσιολογικών αρτηριών που επιτυγχάνεται είναι περίπου 4πλάσια της βασικής τιμής ( $4,4 \pm 0,9$ ), η καρδιακή συχνότητα αυξάνεται κατά  $14,5 \pm 11$  μέχρι και  $24 \pm 14$  παλμούς/min, ενώ η συστολική πίεση μειώνεται κατά  $6 - 8,7 \pm 7 - 19,3$  mm Hg και η διαστολική κατά  $6,7 \pm 9,4$  mm Hg . Παράλληλα αυξάνεται η τελική πίεση ενσφηνώσεως των πνευμονικών τριχοειδών. Το διπλό γινόμενο παρουσιάζει επίσης μικρή αύξηση.

Η μέγιστη υπεραιμία με την αδενοσίνη συμβαίνει  $84 \pm 46$ sec από την έναρξη της έγχυσης και επανέρχεται στα βασικά επίπεδα σε  $145 \pm 67$ sec.

Δεδομένου ότι, όπως αναφέραμε, η δράση της διπυριδαμόλης επιτυγχάνεται μέσω της αδενοσίνης, ο μηχανισμός πρόκλησης διαφοράς της αιματικής ροής μεταξύ φυσιολογικών και στενωμένων αγγείων, καθώς και ο μηχανισμός πρόκλησης ισχαιμίας του μυοκαρδίου, είναι αντίστοιχος με αυτόν της διπυριδαμόλης. Για τις ενδείξεις της δοκιμασίας με αδενοσίνη ισχύουν όσα αναφέρθηκαν γενικά για τις φαρμακολογικές δοκιμασίες, οι κλινικές εφαρμογές είναι ανάλογες με αυτές της διπυριδαμόλης, ενώ απαιτείται και η ίδια προετοιμασία του ασθενή (διακοπή σκευασμάτων ξανθίνης, αποφυγή καφέ, σοκολάτας, κ.λ.π.)

Ουσιαστικό πλεονέκτημα έναντι της διπυριδαμόλης είναι η βραχύτατη διάρκεια της δράσης της. Αντίδοτο εκλογής είναι η αμινοφυλλίνη, αν και συνήθως η διακοπή χορήγησης της αδενοσίνης αρκεί για την υποχώρηση των όποιων επιπλοκών.

Αντενδείξεις της φαρμακολογικής δοκιμασίας με αδενοσίνη είναι κυρίως η υπερευαισθησία στο φάρμακο, ο 2ου ή μεγαλύτερου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός και το σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, όταν δεν υπάρχει βηματοδότης, η ύπαρξη ενεργού αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, καθώς και το πρόσφατο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (**Πίνακας 3**).

Οι κυριότερες παρενέργειες της αδενοσίνης είναι : έξαψη, θωρακικό άλγος, δύσπνοια, πεπτική δυσφορία, πονοκέφαλος, αίσθημα πίεσης και δυσανεξίας στο λαιμό και τη γνάθο, μεταβολές στο ST-T διάστημα, 1<sup>ο</sup>, 2<sup>ο</sup> ή 3<sup>ο</sup> βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, αρρυθμίες (ταχυκαρδία, έκτακτες κολπικές ή κοιλιακές



συστολές), υπόταση, παραισθήσεις, ξηροστομία και σπάνια σοβαρό άγχος ή νευρικότητα. Δεν έχουν αναφερθεί θάνατος ή σοβαρές καρδιακές επιπλοκές από τη χρήση της αδενοσίνης.

Χρήσιμος θεωρείται ο συνδυασμός μέτριου βαθμού άσκησης (υπομέγιστης) με τη δοκιμασία με αδενοσίνη (ή διπυριδαμόλη). Έχει αποδειχθεί ότι η εφαρμογή της άσκησης μειώνει τις παρενέργειες και βελτιώνει την ποιότητα της σπινθηρογραφικής απεικόνισης, λόγω μικρότερης πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου από τους εξωκαρδιακούς ιστούς (βελτίωση του λόγου “target/background”).

### **III. Ντομπουταμίνη**

Η ντομπουταμίνη είναι β-διεγέρτης, με άμεση θετική χρονότροπη και ινότροπη δράση. Αυξάνει τις ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο μέσω της αύξησης της καρδιακής συχνότητας, της συστολικής αρτηριακής πίεσης και της συσταλτικότητας. Ο μηχανισμός δράσης της προσεγγίζει περισσότερο από τις άλλες φαρμακολογικές δοκιμασίες τη δοκιμασία κόπωσης, αλλά και τις συνθήκες της καθημερινής δραστηριότητας των ασθενών.

Παράλληλα φαίνεται ότι προκαλεί και άμεσα αγγειοδιαστολή, μέσω των β-υποδοχέων του τοιχώματος των αγγείων, με αποτέλεσμα επίσης την αύξηση της αιματικής ροής αλλά και την πτώση της αρτηριακής πίεσης περιφερικά των στενώσεων στα στεφανιαία αγγεία. Η αιματική ροή καθίσταται έτσι ετερογενής προκαλώντας, σε συνδυασμό με τις αυξημένες ανάγκες σε οξυγόνο, υπενδοκάρδια κυρίως ισχαιμία .

Το πρωτόκολλο που χρησιμοποιείται συνήθως στην κλινική πράξη συνίσταται σε ενδοφλέβια έγχυση της ντομπουταμίνη σε αρχική δόση  $5\mu\text{g}/\text{kg}^*/\text{min}$  που προοδευτικά αυξάνεται κατά  $5\mu\text{g}/\text{kg}^*/\text{min}$  κάθε 5 min μέχρι  $40\mu\text{g}/\text{kg}^*/\text{min}$  και εφόσον ο ασθενής δεν παρουσιάζει σημαντικές επιπλοκές. Γενικά, για τη διακοπή της χορήγησής της ισχύουν τα κριτήρια που καθορίζουν τη διακοπή της δοκιμασίας κόπωσης. Κατά τη διάρκεια της χορήγησης, καθώς και για τα επόμενα 15 - 20 min καταγράφεται το ΗΚΓ του ασθενή ενώ παρακολουθούνται και τα ζωτικά του σημεία. Σε ασθενείς με “πτωχή” χρονότροπη αντίδραση στη ντομπουταμίνη, η χορήγηση ατροπίνης 0,25 - 1 mg φαίνεται να βελτιώνει τη διαγνωστική αξία της μελέτης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν β-αναστολείς διακόπτουν την αγωγή 48 ώρες πριν την εξέταση, τα σκευάσματα ατροπίνης διακόπτονται για 24 ώρες ενώ πρέπει να είναι νηστικοί τουλάχιστον για 4 ώρες.. Ο βραχύς χρόνος ημιζωής της στο πλάσμα (90 - 120 sec) αποτελεί ένα ακόμη σημαντικό πλεονέκτημα για την εφαρμογή της.

Η αύξηση της στεφανιαίας αιματικής ροής που επιτυγχάνεται με τη μέγιστη χορηγούμενη δόση ( $40\mu\text{g}/\text{kg}^*/\text{min}$ ) είναι 2,9 φορές περίπου μεγαλύτερη της βασικής

τιμής. Παράλληλα προκαλεί αύξηση της καρδιακής συχνότητας (από  $75 \pm 14$  σε  $120 \pm 23$  παλμούς / min) και της συστολικής αρτηριακής πίεσης (από  $136 \pm 23$  σε  $148 \pm 35$  mmHg) ανάλογα με τη χορηγούμενη δόση, ενώ η διαστολική πίεση μειώνεται με δόσεις μεγαλύτερες από  $5 \mu\text{g}/\text{kg}^*/\text{min}$ . Η αύξηση του διπλού γινομένου είναι πολύ μεγαλύτερη από τις άλλες φαρμακολογικές δοκιμασίες και γενικά οι αιμοδυναμικές μεταβολές που προκαλεί είναι παρόμοιες με τις παρατηρούμενες σε υπομέγιστη άσκηση.

Πέρα από τις γενικές ενδείξεις των φαρμακολογικών δοκιμασιών, υποψήφιοι για μελέτη με ντομπουταμίνη θεωρούνται κυρίως οι ασθενείς με βρογχόσπασμο, χαμηλή συστολική αρτηριακή πίεση (90-100 mmHg), καθώς και όσοι για τον ένα ή τον άλλο λόγο δεν διέκοψαν τη λήψη φαρμάκων που περιέχουν ξανθίνη είτε την λήψη καφέ, τσαγιού, σοκολάτας, διπυριδαμόλης κλπ .

Οι κυριότερες αντενδείξεις για τη χρησιμοποίησή της, είναι ανάλογες σε μεγάλο βαθμό με αυτές της δοκιμασίας κόπωσης (πρόσφατο έμφραγμα, ασταθής στηθάγχη, σοβαρή αορτική στένωση, κολπικές ή κοιλιακές μη ελεγχόμενες ταχυαρρυθμίες, μη ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση, διαχωριστικό ανεύρυσμα της αορτής ή άλλο μεγάλο ανεύρυσμα, σοβαρή εξωκαρδιακή πάθηση κλπ), ενώ αντεδεικνύεται και σε ασθενείς με υποκαλιαιμία (**Πίνακας 3**). Από την μέχρι τώρα εφαρμογή της δεν αναφέρονται πολύ σοβαρές επιπλοκές (θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου). Οι σημαντικότερες παρενέργειες είναι υπερκοιλιακή ή κοιλιακή ταχυκαρδία, κολπική μαρμαρυγή, έκτακτες κολπικές ή κοιλιακές συστολές, αίσθημα παλμών, στηθάγχη, δύσπνοια, ναυτία, έξαψη, κεφαλαλγία και υπόταση. Συχνά επίσης παρουσιάζεται κατάσπασση του ST διαστήματος στο ΗΚΓ, στοιχείο που σχετίζεται με τη δόση της ντομπουταμίνης και τις αιμοδυναμικές μεταβολές που προκαλεί, αλλά και με την έκταση και βαρύτητα της στεφανιαίας νόσου.

Λόγω του μικρού χρόνου υποδιπλασιασμού της ντομπουταμίνης τα συμπτώματα παρέρχονται ταχύτατα, ενώ σε εξαιρετικές περιπτώσεις απαιτείται η χορήγηση β-αναστολέα ταχείας δράσεως και μικρού χρόνου υποδιπλασιασμού.

### **1.7 Κλινική Αξιολόγηση στην Εκτίμηση των Στεφανιαίων Ασθενών**

Η στεφανιογραφία αποτελεί αξιόπιστο μέσο εκτίμησης της έκτασης και της βαρύτητας της στεφανιαίας νόσου. Εκτός από την αποκάλυψη των στενώσεων των στεφανιαίων αρτηριών, η στεφανιαία αρτηριογραφία παρέχει τη δυνατότητα ανεξάρτητης καταγραφής κάθε στένωσης, εκτίμησης της ακριβούς θέσης της, των μορφολογικών της χαρακτηριστικών, της βαρύτητάς της, της παρουσίας ενδοστεφανιαίου θρόμβου, καθώς και του βαθμού ανάπτυξης της παράπλευρης

κυκλοφορίας. Επιτρέπει επίσης τον άριστο διαχωρισμό των αγγείων και την εκτίμηση της περιοχής του μυοκαρδίου που αιματώνεται από το κάθε ένα.

Απαραίτητη είναι η λήψη πολλών προβολών για την ορθή περιγραφή της στεφανιαίας ανατομίας, καθώς και η ποσοτική εκτίμηση των ευρημάτων (σύγκριση της στένωσης με τη διάμετρο του καθετήρα ή με παρακείμενα “φυσιολογικά” τμήματα του αγγείου, μέτρηση σε δύο ορθογώνιες προβολές, εφαρμογή πυκνομέτρησης, ψηφιακής αγγειογραφίας, ενδοστεφανιαίου υπερηχογραφήματος-Doppler). Η στένωση μιας στεφανιαίας αρτηρίας θεωρείται αιμοδυναμικά σημαντική όταν είναι μεγαλύτερη από 50% (κατά άλλους > 70 - 75%), δεδομένου ότι με τέτοιου βαθμού στένωση δεν μπορεί να ανταποκριθεί, αυξάνοντας την αιματική της ροή, στις μυοκαρδιακές ανάγκες κατά τη μέγιστη άσκηση. Παρ’ όλα αυτά και οι ασθενείς με στενώσεις των στεφανιαίων αγγείων μικρότερες από 50% έχουν αυξημένη πιθανότητα καρδιακών επεισοδίων (εμφράγματος του μυοκαρδίου, θανάτου), συγκριτικά με τους ασθενείς που έχουν τελείως φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες.

## 2. ΡΑΔΙΟΪΣΟΤΟΠΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ – ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Οι κυριότερες μέθοδοι της Πυρηνικής Ιατρικής για την εκτίμηση και παρακολούθηση των στεφανιαίων ασθενών είναι το σπινθηρογράφημα του μυοκαρδίου και η ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία .

### 2.1 Σπινθηρογράφημα Μυοκαρδίου

#### ⇒ *Ραδιοφάρμακα*

Τα ραδιοφάρμακα που χρησιμοποιούνται στο σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου, ανάλογα με το μηχανισμό πρόσληψής τους και την παθοφυσιολογική διεργασία που απεικονίζουν, μπορούν να διακριθούν επιγραμματικά στις παρακάτω κατηγορίες:

#### **I. Ραδιοφάρμακα διάχυσης (αιμάτωσης):**

α) Θάλλιο-201 ( $^{201}\text{Tl}$ ),  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  - εξάκις - 2 - μεθοξυ - ισοβουτυλ - ισονιτρίλιο (sestamibi),  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  -[1,2-δισ (δισ (2 - αιθοξυαιθυλ) φωσφίνο) αιθάνη] (tetrofosmin),  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  - [1,2 - δισ [δινδρο - 2,2,5,5 - τετραμεθυλ - 3(2H) φουρανονατο - 4 μεθυλενοαμινοαιθάνη] δισ [τρικ (3 - μεθοξυ -1- προπυλ) φωσφίνη] (furifosmin, Q - 12), Bis (N-ethoxy, N-ethylthiocarbonate) nitrido ( $\text{TcN-NOET}$ ),  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -teboroxime για απεικόνιση με  $\gamma$ -camera.

β) Ρουβίδιο-82 ( $^{82}\text{Rb}$ ), νερό επισημασμένο με  $^{15}\text{O}$  ( $\text{H}_2^{15}\text{O}$ ), αμμωνία επισημασμένη με  $^{13}\text{N}$  ( $^{13}\text{NH}_3$ ), διοξείδιο του άνθρακα επισημασμένο με  $^{15}\text{O}$  ( $\text{C}^{15}\text{O}_2$ ) και το  $^{62}\text{Cu}$  - PTSM, για απεικόνιση με “PET” camera.

## II. Ραδιοφάρμακα μεταβολισμού:

α)  $^{123}\text{I}$ -ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA) όπως  $^{123}\text{I}$  εξαδεκανοϊκό οξύ,  $^{123}\text{I}$  ρ-ιοδοφενυλπενταδεκανοϊκό οξύ (IPPA), β-μεθυλ-ρ-ιοδοφενυλπενταδεκανοϊκό οξύ (BMIPP) κλπ για απεικόνιση με γ-camera (εκτίμηση του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων-αερόβιος μεταβολισμός).

β)  $^{11}\text{C}$ -λιπαρά οξέα (πχ παλμιτικό οξύ) και  $^{11}\text{C}$ -οξικό οξύ, για την εκτίμηση του αερόβιου μεταβολισμού με “PET” camera

γ)  $^{18}\text{F}$ -φθοριωμένη δεοξυγλυκόζη (FDG) για την εκτίμηση του μεταβολισμού της γλυκόζης (αναερόβιος μεταβολισμός) με “PET” camera.

## III. Ραδιοφάρμακα θετικής απεικόνισης της νέκρωσης:

α)  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -πυροφωσφορικό (PYP)

β)  $^{111}\text{In}$  ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )-αντιμυοσίνη

γ)  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -γλουκαρικό οξύ

για σπινθηρογράφημα με γ-camera.

## IV. Ραδιοφάρμακα θετικής απεικόνισης της ισχαιμίας:

α)  $^{123}\text{I}$ -ιοδομιζονιδαζόλη (καθώς και παράγωγα νιτροϊμιδαζόλης επισημασμένα με  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )

για σπινθηρογράφημα με γ-camera.

β)  $^{18}\text{F}$  -φλουορομιζονιδαζόλη για σπινθηρογράφημα με “PET”-camera.

## V. Ραδιοφάρμακα νευροϋποδοχέων:

α)  $^{123}\text{I}$ - μεταϊωδοβενζυλγουανιδίνη (MIBG) για απεικόνιση με γ-camera.

β)  $^{18}\text{F}$ -ντοπαμίνη,  $^{11}\text{C}$ -υδροξυεφεδρίνη,  $^{11}\text{C}$  - μεθυλ - (βενζυλοκουανουκλιδίνη) (QNB), κλπ για απεικόνιση με “PET” camera.

## VI. Ραδιοφάρμακα απεικόνισης των καρδιακών θρόμβων και των αθηρωματικών πλακών

α) Επισημασμένα με  $^{111}\text{In}$  ή  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  αιμοπετάλια, επισημασμένοι με  $^{111}\text{In}$  ή  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  παράγοντες των αιμοπεταλίων, του ινωδογόνου, της ινικής και επισημασμένα με  $^{111}\text{In}$  ή  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  μονοκλωνικά αντισώματα, για την απεικόνιση των θρόμβων με γ-camera

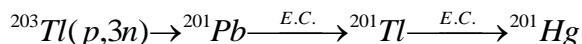
β) Επισημασμένα με  $^{68}\text{Ga}$  αιμοπετάλια για την απεικόνιση των θρόμβων με “PET” camera.

γ)  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ή  $^{123}\text{I}$ -LDL για την απεικόνιση των αθηρωματικών πλακών με γ-camera.

## I. Ραδιοφάρμακα Διάχυσης (Αιμάτωσης) με γ-Camera

### α) Χλωριούχο θάλλιο -201 ( $^{201}\text{Tl}$ - chloride)

Φυσικοχημικές ιδιότητες: Είναι μονοσθενές κατιόν της ομάδας IIIA του περιοδικού συστήματος και παράγεται σε κυκλοτρόνιο με “βομβαρδισμό” του σταθερού  $^{203}\text{Tl}$  με πρωτόνια. Αρχικά παράγεται  $^{201}\text{Pb}$  (φυσικός  $T_{1/2}=9,4$  ώρες), που με “σύλληψη” ηλεκτρονίου παρέχει  $^{201}\text{Tl}$  και εν συνεχεία, επίσης με “σύλληψη” ηλεκτρονίου, μετατρέπεται σε σταθερό  $^{201}\text{Hg}$ .



Το  $^{201}\text{Tl}$  έχει φυσικό χρόνο υποδιπλασιασμού περίπου 73 ώρες και παρέχει φωτόνια ακτινοβολίας γ-ενέργειας κυρίως 135 και 167 keV, (2% και 10% αντίστοιχα), ενώ επίσης εκπέμπεται και ακτινοβολία X ενέργειας 69 - 83 keV από τον  $^{201}\text{Hg}$  (88-95%).

Βιοκινητική: Το  $^{201}\text{Tl}$  θεωρείται ανάλογο του  $\text{K}^+$  με σημαντικές βιοκινητικές ομοιότητες. Η είσοδος του στα κύτταρα γίνεται κυρίως ενεργητικά μέσω της αντλίας  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPάση}$ , όπως έχει αποδειχθεί σε κυτταρικές καλλιέργειες, αν και φαίνεται ότι σημαντικό ποσοστό του ισότοπου συνδέεται, με μη ενεργητικούς μηχανισμούς, σε κυτταρικές πρωτεΐνες και μακρομόρια της μεμβράνης.

Περίπου το 30 - 40% του  $\text{Tl}^+$  διακινείται ανεξάρτητα της αντλίας  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPάση}$ , όπως αναφέρεται σε μελέτες όπου πραγματοποιήθηκε αναστολή της αντλίας με χορήγηση ουσιών όπως η ουαμπαΐνη, η μπουταμεδίνη κλπ.

Η συνδετική ικανότητα του  $\text{Tl}^+$  με την αντλία είναι 900 φορές μεγαλύτερη από αυτήν του  $\text{K}^+$ . Όσον αφορά τη μυοκαρδιακή του πρόσληψη εξαρτάται κυρίως από την αιματική ροή αν και σε μικρότερο ποσοστό επηρεάζεται από μεταβολικούς παράγοντες (οξειδωση, υποξαιμία, συγκέντρωση γλυκόζης), καθώς και από την μυοκαρδιακή μάζα και την ικανότητα πρόσληψης των μυοκαρδιακών κυττάρων.

Στο σπινθηρογράφημα του μυοκαρδίου, η χορήγηση του ραδιοφαρμάκου γίνεται ενδοφλέβια (iv) συνήθως στη μέγιστη κόπωση (1-2 min πριν την ολοκλήρωση της δοκιμασίας) ή φαρμακολογική αγγειοδιαστολή, με 88% κάθαρση από το αίμα και 85% πρόσληψη από το μυοκάρδιο στην πρώτη δίοδο και χρόνο ημίσειας ζωής στην κυκλοφορία 30 sec. Όταν η χορήγηση γίνεται στην ηρεμία, η κάθαρση είναι σημαντικά βραδύτερη (90% σε 20 min).

Το ποσοστό της δόσης που προσλαμβάνεται από το μυοκάρδιο είναι 3,5% στην ηρεμία (μέγιστη πρόσληψη 10 - 30 min από τη χορήγηση), 4,4% στην κόπωση (μέγιστη πρόσληψη στα 5 min) και 8 - 10% όταν συνδυάζεται με διπυριδαμόλη ή αδενοσίνη.

Να σημειώσουμε ότι η πρόσληψη του  $^{201}\text{Tl}$ , αλλά και των άλλων ραδιοφαρμάκων εξαρτάται επίσης από την ταχύτητα της αιματικής ροής, δεδομένου ότι σε χαμηλή ταχύτητα το διαθέσιμο στα μυοκαρδιακά κύτταρα  $^{201}\text{Tl}$  παραμένει μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στο τριχοειδικό δίκτυο, αντίθετα με ότι συμβαίνει σε υψηλή ταχύτητα ροής. Έτσι, η πρόσληψη του  $^{201}\text{Tl}$  δεν αυξάνεται γραμμικά με την αύξηση της αιματικής ροής, αλλά εμφανίζει πλατώ όταν η ροή υπερβαίνει τα 2-3 ml/gr/min. Αντίθετα σε πολύ χαμηλούς ρυθμούς αιματικής ροής η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου είναι σχετικά μεγαλύτερη. Ανάλογα δεδομένα ισχύουν για όλα τα ραδιοφάρμακα διάχυσης.

Μετά τη χορήγηση του  $^{201}\text{Tl}$  στην κόπωση (ή τη φαρμακολογική φόρτιση) και τη μέγιστη πρόσληψή του από το μυοκάρδιο, η συγκέντρωσή του διατηρείται σχετικά σταθερή για 30 min περίπου και αντανακλά τις συνθήκες αιμάτωσης κατά τη μέγιστη κόπωση, γι αυτό και το σπινθηρογράφημα κόπωσης πρέπει να ολοκληρώνεται σε διάστημα το πολύ 30 min από τη χορήγηση. Με την πάροδο όμως του χρόνου, το ενδοκυττάρια συγκεντρωμένο  $^{201}\text{Tl}$  τείνει να εξισορροπήσει τη συγκέντρωσή του με το εξωκυττάριο, σε ένα δυναμικό “equilibrium”.

Ο κύριος παράγοντας που καθορίζει την κινητική αυτή του  $^{201}\text{Tl}$  είναι η διαφορά ενδοκυττάριας-εξωκυττάριας συγκέντρωσης. Έτσι οι περιοχές του μυοκαρδίου με φυσιολογική αιματική ροή κατά τη διάρκεια της χορήγησης, εμφανίζουν αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοϊσοτόπου συγκριτικά με τις ισχαιμικές περιοχές. Περιοχές του μυοκαρδίου που παρέχουν τουλάχιστον 20-30% λιγότερες κρούσεις από το μέγιστο εμφανίζονται στο σπινθηρογράφημα ως “ελλείμματα”. Για την αδρή εκτίμηση της έκτασης των “ελλειμμάτων” στο σπινθηρογράφημα διάχυσης του μυοκαρδίου (με  $^{201}\text{Tl}$  ή κάποιο άλλο ραδιοφάρμακο) τα τέσσερα κύρια τοιχώματα της αριστεράς κοιλίας (πρόσθιο, πλάγιο, κατώτερο και διάφραγμα) διαιρούνται σε δύο τμήματα, ένα προς την κορυφή και ένα προς τη βάση. Η αριστερά κοιλία χωρίζεται με αυτό τον τρόπο σε εννέα τμήματα: την κορυφή και τα οκτώ τμήματα που προαναφέραμε. “Ελλείμματα” που καταλαμβάνουν έως δύο τμήματα θεωρούνται μικρά, εκείνα που καταλαμβάνουν τρία έως πέντε θεωρούνται μέτριας έκτασης και από έξι τμήματα και άνω μεγάλης. Επιπλέον η συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου σε ένα “έλλειμμα” χαρακτηρίζεται ως έντονα μειωμένη όταν είναι <40% του φυσιολογικού, έως μετρίως μειωμένη όταν κυμαίνεται μεταξύ 40-60% και ως ελαφρώς μειωμένη όταν είναι μεταξύ 60-80% του φυσιολογικού.

Στις ζώνες του μυοκαρδίου με φυσιολογική αιμάτωση η διαφορά ενδοκυττάριας-εξωκυττάριας συγκέντρωσης του  $^{201}\text{Tl}$  είναι μεγάλη, με συνέπεια την ταχεία “κάθαρση” (clearance) του ισοτόπου, ενώ αντίθετα στις ζώνες ισχαιμίας η

διαφορά είναι μικρότερη και αντίστοιχα μικρότερη είναι και η ταχύτητα κάθαρσης, ανάλογα με το βαθμό της ισχαιμίας. Σε περιοχές με έντονη ισχαιμία μπορεί να συμβεί και απόλυτη αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης  $^{201}\text{Tl}$ . Ο διαφορετικός ρυθμός κάθαρσης μεταξύ φυσιολογικών και ισχαιμικών περιοχών, οδηγεί σε προοδευτική μείωση της διαφοράς συγκέντρωσης  $^{201}\text{Tl}$  μεταξύ τους, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της απεικόνισης των ισχαιμικών ζωνών στο σπινθηρογράφημα 3-4 ώρες μετά τη χορήγηση. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται **επανακατανομή (redistribution)**.

Οι νεκρές περιοχές μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου (ουλές) εμφανίζουν πολύ χαμηλή αρχική συγκέντρωση του  $^{201}\text{Tl}$  (μάλλον παθητικά), με ταχύτατο ρυθμό κάθαρσης, περίπου ίδιο με το φυσιολογικό μυοκάρδιο, με αποτέλεσμα να μην παρατηρείται επανακατανομή.

Οι Liu P. και συν. επισημαίνουν ότι περίπου 25% των ασθενών με ισχαιμία δεν εμφανίζουν επανακατανομή στις αντίστοιχες περιοχές του μυοκαρδίου, δίνοντας την εντύπωση “ελλειμμάτων”. Τα διάφορα πρωτόκολλα που εφαρμόζονται για την ανάδειξη του βιώσιμου μυοκαρδίου (όπως αναφέρονται παρακάτω) μειώνουν το πρόβλημα σε ποσοστό 10-15% .

Ένα φαινόμενο που έχει απασχολήσει εδώ και χρόνια τους Πυρηνικούς Ιατρούς και έχει προκαλέσει πολλές συζητήσεις και διαφωνίες είναι η **ανάστροφη επανακατανομή (reverse redistribution)**. Με αυτόν τον όρο περιγράφεται η εμφάνιση ενός “ελλείμματος” στο σπινθηρογράφημα επανακατανομής με  $^{201}\text{Tl}$ , που δεν υπήρχε ή ήταν μικρότερο σε έκταση και ένταση στο σπινθηρογράφημα κόπωσης. Η παθοφυσιολογία, αλλά και η κλινική σημασία του φαινομένου δεν έχουν ακόμα καθοριστεί πλήρως. Ενδεχομένως πρόκειται για περιοχές ισχαιμίας (παρατηρείται στο 5 - 15% των ασθενών με χρόνια – σταθερή στεφανιαία νόσο που υποβάλλονται σε σπινθηρογράφημα κοπώσεως/ηρεμίας του μυοκαρδίου με  $^{201}\text{Tl}$ ) ή είναι αποτέλεσμα θρομβολυτικής αγωγής ή άμεσης επαναγγείωσης μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου (75%) και γενικά μη διατοιχωματικού εμφράγματος. Στη δεύτερη περίπτωση η ανάστροφη επανακατανομή φαίνεται να σχετίζεται με την παρουσία βιώσιμου μυοκαρδίου, με μικρότερη σχετικά στένωση του αντίστοιχου αγγείου, καθώς και με μικρότερη διαταραχή της κινητικότητας στην περιοχή του εμφράγματος. Το βιώσιμο μυοκάρδιο στην περιοχή της “βλάβης” προσλαμβάνει  $^{201}\text{Tl}$  στην κόπωση, επικαλύπτοντας τη μειωμένη πρόσληψη από το νεκρό ιστό. Στη συνέχεια η ταχεία απομάκρυνση του ραδιοφαρμάκου τόσο από τα υγιή όσο και από τα νεκρά κύτταρα, έχει ως αποτέλεσμα την “επιδείνωση” της εικόνας. Σε όλες τις περιπτώσεις πάντως που η ανάστροφη επανακατανομή σχετίζεται με την ύπαρξη “νησίδων” βιώσιμου μυοκαρδίου στην περιοχή του εμφράγματος, θεωρείται σκόπιμο να επιβεβαιώνεται το

αποτέλεσμα με τα διάφορα σπινθηρογραφικά πρωτόκολλα ελέγχου της βιωσιμότητας που αναφέρονται στη συνέχεια.

Σε αρκετές τέλος περιπτώσεις το φαινόμενο μάλλον σχετίζεται με “artefacts” (π.χ. αυξημένη εξασθένηση της ακτινοβολίας από υπερκείμενους ιστούς όπως ο μαστός ή το λίπος στη κοιλιακή χώρα κατά τη διάρκεια του σπινθηρογραφήματος ηρεμίας συγκριτικά με τη μελέτη κόπωσης, αυξημένη συγκέντρωση  $^{201}\text{Tl}$  στο παχύ έντερο κατά τη διάρκεια της ηρεμίας – “hot spot” – φαινόμενο που δημιουργεί ετερογένεια στην απεικόνιση του μυοκαρδίου, υπερβολική αφαίρεση “background” κλπ.) Στις περιπτώσεις που η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου στο σπινθηρογράφημα κόπωσης είναι ικανοποιητική, η εμφάνιση “ελλείμματος” στη μελέτη ηρεμίας συνήθως οφείλεται σε “artefacts” γι’ αυτό και η απόδοση τέτοιων ευρημάτων σε κλινικά αξιολογήσιμη ανάστροφη επανακατανομή απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή.

Εκτός από την ισχαιμία τουλάχιστον δύο επιπλέον παράγοντες καθορίζουν την κάθαρση του  $^{201}\text{Tl}$  από το μυοκάρδιο. Πρώτον, η γλυκόζη και η ινσουλίνη επιταχύνουν την απομάκρυνση του  $^{201}\text{Tl}$  τόσο από τις φυσιολογικές όσο και από τις ισχαιμικές περιοχές, όπως παρατηρήθηκε σε πειραματικές αλλά και σε κλινικές μελέτες. Αποτέλεσμα του φαινομένου είναι ισχαιμικές ζώνες αντί για επανακατανομή να εμφανίζουν, λόγω της ταχείας κάθαρσης, σταθερά “ελλείμματα”. Ως πιθανότερος μηχανισμός θεωρείται η επίδραση της ινσουλίνης στην κινητική του  $\text{K}^+$  και του  $\text{Tl}^+$ , προκαλώντας αυξημένη ανταλλαγή (turnover) μεταξύ ενδοκυττάριου-εξωκυττάριου  $\text{K}^+$  και  $\text{Tl}^+$ . Για να αποφευχθεί το πρόβλημα, οι ασθενείς δεν πρέπει να λαμβάνουν φαγητό και ιδιαίτερα σκευάσματα που περιέχουν υδατάνθρακες, μεταξύ των δύο σπινθηρογραφημάτων (κόπωσης και επανακατανομής).

Δεύτερον, ο βαθμός κόπωσης του ασθενή τη στιγμή χορήγησης του  $^{201}\text{Tl}$  είναι ανάλογος του ρυθμού κάθαρσης του ραδιοφάρμακου από το μυοκάρδιο. Πιθανή εξήγηση είναι είτε η επίδραση στη βιοκινητική του  $^{201}\text{Tl}$  των αυξημένων επιπέδων κατεχολαμινών που υπάρχουν σε έντονη άσκηση, είτε η αυξημένη αιμάτωση των σκελετικών μυών κατά την κόπωση, με συνέπεια μεγαλύτερο ποσοστό του ραδιοφάρμακου να προσλαμβάνεται από τους μύες, έναντι των σπλάχνων. Δεδομένου ότι η κάθαρση του  $^{201}\text{Tl}$  από τους σκελετικούς μύες είναι βραδύτερη από ότι από τα σπλάχνα, η συγκέντρωση του ραδιοφάρμακου στο αίμα μειώνεται όσο αυξάνεται ο βαθμός κόπωσης τη στιγμή της έγχυσης. Η διαφορά έτσι μεταξύ ενδοκυττάριας-εξωκυττάριας συγκέντρωσης διευρύνεται με τελική συνέπεια την ταχύτερη κάθαρση του  $^{201}\text{Tl}$  από το μυοκάρδιο. Έχει υπολογιστεί πως όταν το ραδιοφάρμακο ενίεται σε καρδιακή συχνότητα 100 παλμούς/min, ο χρόνος ημικάθαρσης από το μυοκάρδιο



είναι περίπου 8 ώρες, ενώ όταν η χορήγηση γίνεται σε συχνότητα 160 παλμών/min ο αντίστοιχος χρόνος είναι μικρότερος από 4 ώρες..

Ακτινική επιβάρυνση: Η συνήθης χορηγούμενη δόση για το σπινθηρογράφημα του μυοκαρδίου είναι 74 - 148 MBq (εξαρτάται κυρίως από τη σωματική κατατομή του ασθενή), η ολόσωμη ακτινική επιβάρυνση είναι περίπου 25 mSv/80MBq ενώ το όργανο στόχος, τα νεφρά, επιβαρύνονται με ενεργό ισοδύναμο δόση 40 mSv/80 MBq.

Παρά το γεγονός ότι το  $^{201}\text{Tl}$  αποτελεί από το 1975 το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο ραδιοφάρμακο για το σπινθηρογράφημα διάχυσης του μυοκαρδίου, η χαμηλή του ενέργεια (κυρίως μεταξύ 69 – 83 keV), ο μεγάλος χρόνος υποδιπλασιασμού (φυσικός T1/2 73 ώρες), η υψηλή σχετικά ακτινική επιβάρυνση του ασθενή και η περιορισμένη διαθεσιμότητά του (προϊόν κυκλοτρονίου), προέτρεψαν από τις αρχές της δεκαετίας του 1980 τους ερευνητές στην εφαρμογή νέων ραδιοφαρμάκων που να επισημαίνονται με  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (φυσικός T1/2 6 ώρες).

### **β) Ραδιοφάρμακα Επισημασμένα με $^{99\text{m}}\text{Tc}$**

Τα πλέον διαδεδομένα είναι τα ισονιτρίλια και ιδιαίτερα το sestamibi, τα παράγωγα του βορονικού οξέος και κυρίως η τεμποροξίμη και πλέον πρόσφατα τα παράγωγα της φωσφίνης με κύριους εκπροσώπους την τετροφοσμίνη και τη φουριφοσμίνη (Q-12) και το TcN-NOET.

#### **i) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi**

Φυσικοχημικές ιδιότητες - Βιοκινητική: Το ραδιοφάρμακο αυτό αποτελεί ένα λιπόφιλο κατιονικό σύμπλεγμα, που μετά ενδοφλέβια χορήγηση καθαίρεται γρήγορα από το αίμα (T1/2<2min), παρά το ότι το ποσοστό πρόσληψής του από το μυοκάρδιο στην πρώτη δίοδο είναι σχετικά μικρό (65%). Η είσοδος του  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi στα κύτταρα οφείλεται στη λιποφιλικότητά του, που του επιτρέπει εύκολη δίοδο μέσω των βιολογικών μεμβρανών, αλλά και στο φορτίο του (+1 σθένος), που ενισχύει τη διάχυσή του, λόγω της υπάρχουσας διαφοράς δυναμικού των κυτταρικών μεμβρανών. Μετά την είσοδό του στα κύτταρα συγκεντρώνεται κυρίως στα μιτοχόνδρια, πιθανότατα λόγω της μεγάλης διαφοράς δυναμικού κατά μήκος της μιτοχονδριακής μεμβράνης. Επιπλέον αναφέρεται σημαντικού βαθμού ενδοκυτταρική σύνδεση του ραδιοφαρμάκου (κυρίως στα κυττοσόλια) με μεγάλου μοριακού βάρους πρωτεΐνες (5000 - 8000 daltons).

Η διαδικασία συγκέντρωσης του  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi στο μυοκάρδιο εξαρτάται κυρίως από τη στεφανιαία αιματική ροή και από την ακεραιότητα του σαρκειλήματος και λιγότερο από ενεργειακούς και μεταβολικούς παράγοντες. Η ισχαιμία πάντως καθώς και η χορήγηση αναστολέων του κυτταρικού μεταβολισμού (π.χ.

ωδοακετοξεικό) ελαττώνουν την πρόσληψή του, όπως έχει αποδειχθεί σε μελέτες καλλιέργειας μυοκαρδιακών κυττάρων. Άλλωστε η ακεραιότητα των βιολογικών μεμβρανών και του δυναμικού τους, που είναι απαραίτητη για την κατακράτηση του ραδιοφάρμακου, εξαρτάται από την ενεργειακή επάρκεια του κυττάρου. Παρά ταύτα η λειτουργία της αντλίας  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPάση}$  δεν φαίνεται να έχει άμεση σχέση με την πρόσληψη του  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi. Το ποσοστό της μυοκαρδιακής του πρόσληψης είναι περίπου 2,8% στην ηρεμία και 3,2% όταν χορηγείται στην κόπωση.

Αντίθετα με το  $^{201}\text{Tl}$ , δεν εμφανίζει σημαντική πνευμονική πρόσληψη αλλά παρουσιάζει αυξημένη συγκέντρωση στο ηπατοχολικό σύστημα, γεγονός που επηρεάζει την ποιότητα της εξέτασης ιδίως όσον αφορά την απεικόνιση του κατώτερου τοιχώματος, αν δεν παρέλθει σημαντικό χρονικό διάστημα από τη χορήγηση και δεν προκληθεί η απομάκρυνσή του από το ήπαρ και τη χοληδόχο κύστη.

Επιπλέον, παραμένει σταθερά συνδεδεμένο στα μυοκαρδιακά κύτταρα (μόνο 15-20% της δόσης καθαίρεται εντός 4 ωρών, χωρίς μεγάλη διαφορά του ρυθμού κάθαρσης μεταξύ φυσιολογικών και ισχαιμικών περιοχών), δηλαδή δεν εμφανίζει, ανάλογη με αυτή του  $^{201}\text{Tl}$ , επανακατανομή. Κάποιου βαθμού όμως επανακατανομή στις 4 ώρες μετά την αρχική χορήγηση φαίνεται να υπάρχει. Η έλλειψη σημαντικής επανακατανομής συνεπάγεται την αναγκαιότητα δύο διαφορετικών χορηγήσεων για την εκτίμηση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου σε κόπωση και σε ηρεμία. Η χορήγηση του ραδιοφάρμακου στην κόπωση ή στις φαρμακολογικές δοκιμασίες γίνεται όπως και του  $^{201}\text{Tl}$ , ενώ ανάλογα δεδομένα ισχύουν για την εξάρτηση της μυοκαρδιακής πρόσληψης από το ρυθμό αιματικής ροής (πλατώ όταν η αιματική ροή υπερβεί τα 2 ml/gr/min) αν και το φαινόμενο μπορεί να είναι εντονότερο από ότι με το  $^{201}\text{Tl}$ . Η εξάρτηση της πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου από την αιματική ροή, έχει ως συνέπεια περιοχές του μυοκαρδίου με μειωμένη αιμάτωση στην κόπωση (ή στη φαρμακολογική φόρτιση) να εμφανίζουν “έλλειμμα” στο αντίστοιχο σπινθηρογράφημα, το οποίο βελτιώνεται στη μελέτη μετά τη χορήγηση σε ηρεμία. Οι νεκρές ζώνες του μυοκαρδίου μετά από έμφραγμα (ουλές) παρουσιάζουν ελάχιστη πρόσληψη του  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi λόγω διαταραχής στην αιματική ροή, αλλά και καταστροφής των κυτταρικών μεμβρανών, χωρίς αποκατάσταση του “ελλείμματος” στην ηρεμία.

Ανάλογο φαινόμενο με αυτό της **ανάστροφης επανακατανομής** έχει περιγραφεί και σε σπινθηρογραφικές μελέτες με  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi. Συχνά με τον όρο αυτό χαρακτηρίζονται περιοχές που παρουσιάζουν επιδείνωση στη σπινθηρογραφική εικόνα 4-5 ώρες μετά τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου στην ηρεμία, συγκριτικά με

τις λήψεις στα 30-90 min. Η κλινική σημασία του φαινομένου χρήζει παραπέρα διερεύνησης. Αν και έχουν αναφερθεί περιπτώσεις όπου το φαινόμενο της ανάστροφης επανακατανομής σχετίζεται με ύπαρξη βιώσιμου μυοκαρδίου (σε ασθενείς με χρόνια ισχαιμία ή μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου), θεωρείται πιθανόν (σε αρκετές τουλάχιστον περιπτώσεις) να οφείλεται σε “artefacts” .

Να σημειώσουμε επίσης ότι αντίθετα με το  $^{201}\text{Tl}$  που παρέχεται σε έτοιμο προς χορήγηση στείρο διάλυμα, το sestamibi διανέμεται σε ψυχρό “kit”, η δε παρασκευή του ραδιοφάρμακου γίνεται με προσθήκη διαλύματος υπερτεχνητικού νατρίου στο “kit” και απαιτεί διαδικασία βρασμού και ψύξης συνολικής διάρκειας περίπου 30 min (εκτός εάν χρησιμοποιηθεί φούρνος μικροκυμάτων οπότε ο χρόνος ελαττώνεται σημαντικά).

Ακτινική επιβάρυνση: Η ακτινική επιβάρυνση του εξεταζόμενου είναι συγκριτικά μικρότερη από ό,τι στο σπινθηρογράφημα με  $^{201}\text{Tl}$  (ολόσωμη ενεργός ισοδύναμη δόση 17mSv /1370MBq) ενώ το όργανο στόχος (παχύ έντερο) επιβαρύνεται με περίπου 55 mSv.

#### ii) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - τετροφοσμίνη (tetrofosmin)

Φυσικοχημικές ιδιότητες - Βιοκινητική: Ένα από τα πλέον πρόσφατα χρησιμοποιούμενα ραδιοφάρμακα για το σπινθηρογράφημα διάχυσης του μυοκαρδίου, που επισημαίνεται με  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , είναι η τετροφοσμίνη. Πρόκειται για λιπόφιλο κατιόν που προσλαμβάνεται ικανοποιητικά από το μυοκάρδιο (1,2-1,8% της χορηγούμενης δόσης) και εμφανίζει ταχεία κάθαρση από το αίμα (<5% της δόσης παραμένει στην κυκλοφορία 10min μετά την ενδοφλέβια χορήγηση), τους πνεύμονες και το ήπαρ. Έτσι παρά το μικρότερο ποσοστό πρόσληψης από το μυοκάρδιο, συγκριτικά με το  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi, ο πολύ καλός λόγος κρούσεων στόχου/υποστρώματος παρέχει τη δυνατότητα ταχύτερης αλλά και καλύτερης ποιότητας απεικόνισης. Αν και δεν είναι απόλυτα τεκμηριωμένος ο μηχανισμός πρόσληψης και κατακράτησής του από τα μυοκαρδιακά κύτταρα, φαίνεται πως είναι παρόμοιος με αυτόν του  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi. Έτσι το  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin θεωρείται ότι συγκεντρώνεται κυρίως στα μιτοχόνδρια, όπου παραμένει σταθερά εμφανίζοντας βραδύτατη κάθαρση. Η απομάκρυνση του ραδιοφαρμάκου γίνεται κυρίως με τα ούρα (40% εντός 48 ωρών) και τα κόπρανα (26% εντός 48 ωρών). Η έλλειψη σημαντικής τουλάχιστον επανακατανομής του ραδιοφαρμάκου, καθιστά αναγκαία τη χορήγηση δύο δόσεων, σε κόπωση και ηρεμία, για τη λήψη των αντίστοιχων σπινθηρογραφημάτων. Μεγάλο πλεονέκτημα του  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin είναι η ταχεία και εύκολη παρασκευή του (ψυχρό “kit” - απλή επώαση του διαλύματος με το υπερτεχνητικό νάτριο για 15min σε θερμοκρασία δωματίου, χωρίς βράσιμο).

Η χορήγηση του ραδιοφαρμάκου στην κόπωση ή τις φαρμακολογικές δοκιμασίες γίνεται παρόμοια με το  $^{201}\text{Tl}$  ή το  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi ενώ και το  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin φαίνεται να υποεκτιμά την αιματική ροή όταν ο ρυθμός της υπερβαίνει τα 2,0 ml/gr/min και αντίθετα να την υπερεκτιμά σε χαμηλούς ρυθμούς ροής ( $< 0,2$  ml/gr/min).

Η διάκριση των φυσιολογικών περιοχών του μυοκαρδίου από τις ισχαιμικές περιοχές και από τις νεκρωμένες (ουλές) γίνεται σύμφωνα με όσα αναφέραμε για το  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi, ενώ έχει περιγραφεί (σε πολύ μικρό αριθμό μελετών) και φαινόμενο **ανάστροφης επανακατανομής** αντίστοιχα με το  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi. Η εικόνα ανάστροφης επανακατανομής σε σπινθηρογραφήματα με  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin έχει παρατηρηθεί σε περιπτώσεις βιώσιμου μυοκαρδίου μετά από έμφραγμα και άμεση επαναγγείωση, σε υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, σε L.B.B.B. και σε στηθάγχη από αγγειόσπασμο, αν και για να αξιολογηθεί κλινικά το φαινόμενο χρειάζεται περαιτέρω τεκμηρίωση ενώ θα πρέπει παράλληλα με πολύ προσοχή να αποκλεισθεί σε κάθε περίπτωση η πιθανότητα των “artefacts”.

Ακτινική επιβάρυνση: Μικρή σχετικά είναι η ακτινική επιβάρυνση του ασθενή (15,6 mSv/1480 MBq : 370 MBq στην κόπωση και 1110 MBq στην ηρεμία, για πρωτόκολλο μίας ημέρας). Όργανο-στόχος είναι η χοληδόχος κύστη που επιβαρύνεται με περίπου 67mSv/1480 MBq

## II. Πρωτόκολλα Σπινθηρογράφησης

### α) Σπινθηρογράφημα με $^{201}\text{Tl}$

Οι ασθενείς πρέπει να είναι νηστικοί τουλάχιστον 4-5 ώρες προ της μελέτης και λεπτομερώς ενημερωμένοι για τη διαδικασία της εξέτασης.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η χορήγηση του ραδιοφαρμάκου (74 - 148 MBq) γίνεται λίγο πριν το τέλος της δοκιμασίας κόπωσης, ή τη στιγμή της μέγιστης αγγειοδιαστολής όταν συνδυάζεται με φαρμακολογική φόρτιση, η δε σπινθηρογραφική απεικόνιση αρχίζει μέσα σε λίγα λεπτά.

Τα τελευταία χρόνια, ειδικά όταν λαμβάνεται τομογραφικό (“SPECT”) σπινθηρογράφημα κόπωσης, φαίνεται σκόπιμη η αναμονή για 10-15 min περίπου, με στόχο την ελάττωση της συχνότητας του “upward creep” φαινομένου (η σημαντική διάταση των πνευμόνων κατά την έντονη άσκηση προκαλεί μετατόπιση της καρδιάς προς τα κάτω, με προοδευτική επάνοδό της κατά τη διάρκεια της μελέτης) [110]. Η μελέτη της επανακατανομής πραγματοποιείται 3-4 ώρες μετά την κόπωση (ή φαρμακολογική φόρτιση), χωρίς να απαιτείται δεύτερη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου.

Όταν συνδυάζεται το σπινθηρογράφημα με φαρμακολογική φόρτιση με iv χορήγηση διπυριδαμόλης ( $0,140 \text{ mg/kg}^*/\text{min} \times 4 \text{ min}$ ) το  $^{201}\text{Tl}$  ενίεται 3 min μετά το τέλος της έγχυσης και η σπινθηρογράφηση αρχίζει 3 min αργότερα, ενώ σε μερικά τμήματα χορηγείται μία προφυλακτική δόση αμινοφυλλίνης (75 mg), σε όλους τους ασθενείς αμέσως μετά το τέλος του σπινθηρογραφήματος.

Ο συνδυασμός της διπυριδαμόλης με μικρού βαθμού άσκηση (handgrip, εργομετρικό ποδήλατο, κυλιόμενος τάπητας) φαίνεται να βελτιώνει την ευαισθησία της μεθόδου καθώς και την ποιότητα της εικόνας, ενώ μειώνεται η συχνότητα ανεπιθύμητων εκδηλώσεων. Επιπλέον έχει δοκιμαστεί με πολύ καλά αποτελέσματα, ο συνδυασμός μέγιστης εργομετρικής άσκησης και ενδοφλέβιας χορήγησης διπυριδαμόλης. Συνήθως χορηγείται με την έναρξη της άσκησης, εκτός εάν ο ασθενής προβλέπεται να έχει κακή ανοχή στην κόπωση, οπότε προηγείται η έγχυση της διπυριδαμόλης.

Όταν εφαρμόζεται φαρμακολογική φόρτιση με αδενοσίνη το σύνηθες πρωτόκολλο που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου, είναι σταθερή συνεχής ενδοφλέβια έγχυση σε δόση  $0,140 \text{ mg/kg}^*/\text{min}$  (διάρκεια έγχυσης 6 min) από σύστημα έγχυσης με δυο “γραμμές”, ενώ η χορήγηση του ραδιοφάρμακου γίνεται στο 3<sup>ο</sup> min χωρίς να διακόπτεται η έγχυση της αδενοσίνης και το σπινθηρογράφημα ξεκινάει 10 min από την έναρξη έγχυσης της αδενοσίνης .

Ο συνδυασμός της αδενοσίνης με κόπωση φαίνεται να έχει ανάλογη εφαρμογή όπως με τη διπυριδαμόλη.

Στη φαρμακολογική δοκιμασία με ντομπουταμίνη ή με αρμπουταμίνη η χορήγηση του ραδιοφάρμακου γίνεται αφού σταθεροποιηθεί η αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενή στη μέγιστη δόση της ντομπουταμίνης (ή της αρμπουταμίνης) και 1-2 min πριν τη διακοπή της έγχυσης .

Να σημειώσουμε ότι για τη χορήγηση και των άλλων ραδιοφαρμάκων διάχυσης, στην κόπωση ή τις φαρμακολογικές δοκιμασίες, ισχύουν όσα αναφέραμε για το  $^{201}\text{Tl}$ .

### **β) Σπινθηρογράφημα με $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi**

Επειδή αυτό το ραδιοφάρμακο δεν εμφανίζει επανακατανομή (τουλάχιστον σημαντική) απαιτούνται, όπως αναφέραμε, δύο ξεχωριστές χορηγήσεις για τη λήψη του σπινθηρογραφήματος κόπωσης και ηρεμίας αντίστοιχα, που μπορούν να πραγματοποιηθούν την ίδια ημέρα ή με διαφορά 24 ωρών. Από τεχνική άποψη προτιμότερο είναι να ακολουθείται το πρωτόκολλο των δύο ημερών, ούτως ώστε να μην υπάρχει αυξημένο υπόλειμμα ραδιενέργειας στην καρδιά από την πρώτη χορήγηση, όταν λαμβάνεται το δεύτερο σπινθηρογράφημα. Ωστόσο, στην κλινική

πράξη εφαρμόζεται συνήθως το πρωτόκολλο της μίας ημέρας επειδή είναι πιο εύκολο στον προγραμματισμό, δίνει ταχύτερα αποτελέσματα και δεν απαιτεί την προσέλευση του ασθενή δύο ημέρες. Όταν εφαρμόζεται το πρωτόκολλο των δύο ημερών, προηγείται η λήψη του σπινθηρογραφήματος κόπωσης έτσι ώστε αν είναι απολύτως φυσιολογικό να αποφεύγεται η μελέτη της ηρεμίας.

Ενίονται 740-1110 MBq (τόσο για το σπινθηρογράφημα κόπωσης όσο και γι' αυτό της ηρεμίας). Η χορήγηση του  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης ή των διάφορων φαρμακολογικών δοκιμασιών γίνεται όπως και του  $^{201}\text{Tl}$ . Η λήψη του σπινθηρογραφήματος αρχίζει 30-60 min μετά τη χορήγηση στην κόπωση και τουλάχιστον 60 min μετά την ένεση στην ηρεμία, ενώ δίνεται στον ασθενή και ελαφρύ γεύμα, συνήθως γάλα, για την ταχύτερη απέκκριση του ραδιοφαρμάκου από το ηπατοχολικό σύστημα. Όταν εφαρμόζεται πρωτόκολλο μίας ημέρας μπορεί είτε να προηγηθεί η μελέτη της κόπωσης (stress) είτε της ηρεμίας (rest), με χρονική διαφορά τουλάχιστον 4 ωρών μεταξύ τους, ενώ η δόση του ραδιοφαρμάκου στην πρώτη μελέτη είναι συνήθως 185-260 MBq (και στη δεύτερη τουλάχιστον τριπλάσια 550-925 MBq). Όταν είναι γνωστή η ύπαρξη στεφανιαίας νόσου ή θεωρείται ιδιαίτερα πιθανή, είναι σκόπιμο να προηγείται το σπινθηρογράφημα ηρεμίας ώστε να αποφεύγεται η “επιπροβολή” ελλειμμάτων (διαφοράς κρούσεων) του σπινθηρογραφήματος κόπωσης στο σπινθηρογράφημα ηρεμίας, που έχει ως αποτέλεσμα την υποεκτίμηση της αναστρεψιμότητάς τους. Αντίθετα, σε ασθενείς χαμηλής πιθανότητας στεφανιαίας νόσου, προτιμάται η εκτέλεση πρώτα του σπινθηρογραφήματος κόπωσης, έτσι ώστε αν είναι φυσιολογικό να τερματίζεται η εξέταση.

Το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου τόσο με  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi όσο και με τα άλλα ραδιοφάρμακα που επισημαίνονται με  $^{99m}\text{Tc}$  (tetrofosmin, furifosmin, teboroxime) μπορεί να συνδυαστεί με ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία πρώτης διόδου, τόσο στην κόπωση όσο και στην ηρεμία (στην περίπτωση εργομετρικής κόπωσης απαιτείται ειδικό “software” για τη διόρθωση της κίνησης του ασθενή). Επίσης, η μελέτη με  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi ή ( $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin/furifosmin) μπορεί να πραγματοποιηθεί με τεχνική “πύλης” (gated tomo). Απαιτείται η ταυτόχρονη καταγραφή του ΗΚΓτος του ασθενή και η διαίρεση του καρδιακού κύκλου σε 8 ή 16 τμήματα (frames), έτσι ώστε οι κρούσεις που συλλέγονται κατά τη σπινθηρογράφιση να καταχωρούνται στα αντίστοιχα “frames”. Με τη βοήθεια ειδικών - πολύπλοκων προγραμμάτων επεξεργασίας είναι δυνατή η εκτίμηση της κίνησης των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας, καθώς και παραμέτρων της λειτουργίας της (π.χ. κλάσμα εξώθησης, τελοδιαστολικός και τελοσυστολικός όγκος κλπ.), προσφέροντας έτσι

αξιόλογα διαγνωστικά και προγνωστικά δεδομένα, όπως αναλύουμε στη συνέχεια. Η ανάλυση της κινητικότητας αλλά και της “πάχυνσης” του μυοκαρδίου συμβάλει στη διάκριση μεταξύ ψευδών “ελλειμμάτων” που σχετίζονται με εξασθένιση της ακτινοβολίας από τους γύρω ιστούς (όπου η λειτουργία του μυοκαρδίου είναι φυσιολογική) και “ελλειμμάτων” που οφείλονται σε έμφραγμα ή ισχαιμία ηρεμίας του μυοκαρδίου (όπου συνυπάρχει διαταραχή της μυοκαρδιακής κινητικότητας και “πάχυνσης”).

Συμπερασματικά πιστεύουμε ότι η δυνατότητα λήψης πληροφοριών τόσο για την αιμάτωση του μυοκαρδίου όσο και για τη λειτουργία της αριστεράς κοιλίας, με μία μόνο μελέτη, είναι ιδιαίτερα σημαντική τόσο για τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου όσο και για την πρόγνωση των ασθενών.

### γ) Σπινθηρογράφημα με $^{99m}\text{Tc}$ - τετροφοσμίνη (tetrofosmin)

Λόγω των ίδιων σχεδόν βιοκινητικών ιδιοτήτων αυτού του ραδιοφαρμάκου με τα ισονιτρίλια, ισχύουν τα ίδια πρωτόκολλα, τόσο για “planar” όσο και για “SPECT” σπινθηρογράφιση, μίας ή δύο ημερών, σε συνδυασμό ενδεχομένως με ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία πρώτης διόδου ή με μηχανισμό “πύλης”, όπως αναφέραμε και για το  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi.

Να σημειώσουμε ότι έχει δημοσιευθεί η δυνατότητα έναρξης του σπινθηρογραφήματος ακόμη και 15 min μετά τη χορήγηση και χωρίς τη λήψη ελαφρού λιπαρού γεύματος με πολύ καλής ποιότητας απεικόνιση του μυοκαρδίου. Παρά ταύτα η δική μας εμπειρία είναι διαφορετική. Έτσι στις δικές μας μελέτες η λήψη του σπινθηρογραφήματος πραγματοποιείται περίπου 45min μετά τη χορήγηση και αφού δοθεί γάλα στους ασθενείς, ενώ στις περιπτώσεις που παραμένει σημαντική συγκέντρωση ραδιενέργειας στο ηπατοχολικό σύστημα καλύπτουμε την ανώτερη κοιλιακή χώρα με ένα φύλο μολύβδου ώστε να “αποκόπτονται” αυτές οι κρούσεις. Επιπλέον, δεν φαίνεται να υπάρχει ουσιαστική διαφορά, στο πρωτόκολλο μίας ημέρας, είτε προηγηθεί η μελέτη κόπωσης είτε η μελέτη ηρεμίας. Η χορηγούμενη δόση ραδιενέργειας είναι παρόμοια με αυτή του  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi στα αντίστοιχα πρωτόκολλα σπινθηρογράφισης.

## **2.2 Κυριότερες Ημιποσοτικές Επεξεργασίες στο Σπινθηρογράφημα Διάχυσης του Μυοκαρδίου**

- I. Καρδιοπνευμονικός Δείκτης
- II. Πολική Ανάλυση ( Polar Map - Bull’s Eye Analysis )
- III. Ποσοτικοποίηση των Τεσσάρων Κεντρικών Εγκάρσιων Τομών (4-Slices Quantification)

IV. Κυκλοτερής Ανάλυση (Circumferential Profile Analysis)

V. Απεικόνιση Τριών Διαστάσεων (Three Dimensions Display - 3D)

### **2.3 Ραδιοϊσοτοπική Κοιλιογραφία**

Η μελέτη της καρδιακής λειτουργίας μπορεί να γίνει είτε κατά τη διάρκεια της αρχικής δόσου του ραδιοφαρμάκου από την καρδιά (κοιλιογραφία πρώτης δόσου - "first pass") είτε αφού γίνει ομοιογενής η συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στην αιματική δεξαμενή (κοιλιογραφία ισορροπίας - equilibrium gated blood pool imaging).

#### **I. Ραδιοϊσοτοπική Κοιλιογραφία Πρώτης Δόσου**

##### **⇒ Ραδιοφάρμακα**

Για την πραγματοποίηση της εξέτασης μπορεί να χρησιμοποιηθεί σχεδόν οποιοδήποτε ραδιοφάρμακο επισημασμένο με  $^{99m}\text{Tc}$ , ενώ τα τελευταία χρόνια έχουν δοκιμαστεί και νέα βραχύβια ραδιοϊσότοπα. Συνήθως επιλέγονται ραδιοφάρμακα με ταχεία κάθαρση από το αίμα, όπως το  $^{99m}\text{Tc}$  (διαιθυλένο-τριαμινο-πενταοξικό οξύ-DTPA) και το  $^{99m}\text{Tc}$  sulphurcolloid, ενώ μπορούν να χρησιμοποιηθούν και όλα τα ραδιοφάρμακα διάχυσης του μυοκαρδίου που επισημαίνονται με  $^{99m}\text{Tc}$ . Τα τέσσερα βραχύβια ισότοπα που έχουν κυρίως χρησιμοποιηθεί είναι το  $^{191m}\text{Ir}$  ( $T_{1/2}=4,9$  sec -  $E=129/65$  keV) που παράγεται από "γεννήτρια"  $^{191}\text{Os} / ^{191m}\text{Ir}$ , ο  $^{195m}\text{Au}$  ( $T_{1/2}=30,5$  sec -  $E=262$  keV) που παράγεται από "γεννήτρια"  $^{195}\text{Hg} / ^{195m}\text{Au}$ , το  $^{178}\text{Ta}$  ( $T_{1/2}=9,3$  min -  $E=55 - 65$  keV) που παράγεται από "γεννήτρια"  $^{178}\text{W} / ^{178}\text{Ta}$  και το  $^{81m}\text{Kr}$  ( $T_{1/2}=13$  sec -  $E=190$  keV) που παράγεται από "γεννήτρια"  $^{81}\text{Rb} / ^{81m}\text{Kr}$ . Τα βραχύβια ισότοπα μπορούν να συνδυαστούν με τη χρήση πολυκαλωδιακής (multi-wire) camera, ενώ τα ραδιοφάρμακα του  $^{99m}\text{Tc}$  με την εφαρμογή πολυκρυσταλλικής γ-camera (δυνατότητα καταγραφής πάνω από 1.000.000 cps) ή μονοκρυσταλλικής τελευταίας γενεάς (με δυνατότητα καταγραφής άνω των 150.000 cps) και βέβαια με τη χρήση κατευθυντήρων υψηλής ευαισθησίας (high sensitivity).

Η ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία πρώτης δόσου μπορεί να συνδυαστεί είτε με εργομετρική άσκηση είτε με φαρμακολογικές δοκιμασίες.

Ο υπολογισμός του κλάσματος εξώθησης γίνεται με τον υπολογισμό του λόγου κρούσεις τελοδιαστολής - κρούσεις τελοσυστολής / κρούσεις τελοδιαστολής - κρούσεις ραδιενεργού υποστρώματος, μέσω της καμπύλης ραδιενέργειας / χρόνου που λαμβάνεται από την άθροιση των 5 - 7 καρδιακών κύκλων όπου καταγράφηκε ο μέγιστος αριθμός κρούσεων.

##### **⇒ Συνεισφορά στην Κλινική Πράξη**

Με τη ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία πρώτης δόσου μπορούν να υπολογιστούν :



- ◆ Το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς ή και της δεξιάς κοιλίας
- ◆ Οι τελοδιαστολικοί και τελοσυστολικοί όγκοι
- ◆ Η καρδιακή παροχή
- ◆ Η τμηματική κινητικότητα - τα περιοχικά κλάσματα εξώθησης
- ◆ Οι χρόνοι διαστολικής πλήρωσης
- ◆ Οι χρόνοι εξώθησης
- ◆ Οι χρόνοι πνευμονικής διέλευσης καθώς και διέλευσης μεταξύ των καρδιακών κοιλοτήτων
- ◆ Ο πνευμονικός όγκος αίματος
- ◆ Η αριστεροδεξιά διαφυγή καθώς και η βαλβιδική ανεπάρκεια

## Π. Ραδιοϊσοτοπική Κοιλιογραφία Ισορροπίας με Μηχανισμό Πολλαπλής “Πύλης” (Multi Gated Acquisition - MUGA)

### ⇒ Ραδιοφάρμακα

Η μελέτη αυτή απαιτεί τη χορήγηση ραδιοφαρμάκου που να κατανέμεται ομοιογενώς και σταθερά στην αιματική δεξαμενή, όπως η  $^{99m}\text{Tc}$  - ανθράπειος αλβουμίνη και τα επισημασμένα με  $^{99m}\text{Tc}$  αυτόλογα ερυθρά αιμοσφαίρια που χρησιμοποιούνται ως επί το πλείστον. Η επισήμανση των ερυθρών αιμοσφαιρίων μπορεί να επιτευχθεί με την *in vitro*, την *in vivo* και την τροποποιημένη *in vivo* μέθοδο, με αντίστοιχα ποσοστά επιτυχούς επισήμανσης 98%, 80 - 90% και 90 - 95%. Σε όλες τις μεθόδους απαιτείται η αναγωγή του  $^{99m}\text{Tc}$  για τη σύνδεσή του με τα ερυθρά αιμοσφαίρια, η οποία επιτυγχάνεται με τη χρησιμοποίηση ιόντος κασσίτερου (συνήθως με τη μορφή του πυροφωσφορικού κασσίτερου) ως αναγωγικού μέσου. Στην κλινική πράξη εφαρμόζονται η *in vivo* ή η τροποποιημένη *in vivo* μέθοδος, λόγω της πολυπλοκότητας της *in vitro* μεθόδου. Κατά την *in vivo* τεχνική, χορηγούνται αρχικά 10 mg περίπου πυροφωσφορικού κασσίτερου σε διάλυμα με φυσιολογικό ορό και 20 - 30 min αργότερα ενίονται 550 - 1110 MBq  $^{99m}\text{Tc}$  - pertechnetate. Στην τροποποιημένη *in vivo* μέθοδο ενίεται αρχικά το αναγωγικό μέσο, όπως και στην *in vivo* μέθοδο και μετά 20 - 30 min λαμβάνονται 3 - 5 ml αίματος σε ηπαρινισμένη σύριγγα (αν και φαίνεται προτιμότερο να χρησιμοποιείται ως αντιπηκτικό μέσο το ACD διότι η ηπαρίνη μειώνει τη σταθερότητα της επισήμανσης) που περιέχει ήδη 550 - 1110 MBq  $^{99m}\text{Tc}$  - pertechnetate. Το αίμα επωάζεται στη σύριγγα με το ραδιοφάρμακο για 10 - 15 min και εν συνεχεία επαναχορηγείται. Η ακτινική επιβάρυνση του ασθενή στην *in vivo* μέθοδο είναι περίπου 34 mSv / 740 MBq.

## ⇒ Τεχνική

Το σπινθηρογράφημα λαμβάνεται στην ηρεμία με τον ανιχνευτή σε πρόσθια λοξή αριστερά θέση ( $40^\circ - 45^\circ$  με κριτήριο τον καλό διαχωρισμό της αριστεράς από τη δεξιά κοιλία), με κατευθυντή χαμηλής ενέργειας - γενικής χρήσεως - παραλλήλων οπών ή με κατευθυντή υψηλής διακριτικής ικανότητας. Σκόπιμο κρίνεται να λαμβάνονται ακόμη μία πρόσθια λήψη καθώς και μία αριστερά πλάγια ή αριστερά οπίσθια λοξή λήψη, για την ολοκληρωμένη εκτίμηση της κινητικότητας όλων των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας. Ειδικά η αριστερά οπίσθια λοξή λήψη είναι χρήσιμη για τον έλεγχο του κατωτέρου - οπισθίου τοιχώματος της αριστεράς κοιλίας, καθώς και του αριστερού κόλπου. Όταν απαιτείται ενδεδειγμένος έλεγχος και της δεξιάς κοιλίας λαμβάνεται και μία πρόσθια λοξή δεξιά λήψη ( $10^\circ - 30^\circ$ ).

Η ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία ισορροπίας έχει εφαρμοστεί σε συνδυασμό είτε με εργομετρική άσκηση (συνήθως εργομετρικό ποδήλατο - εργομετρικό ποδήλατο προσαρμοσμένο στην εξεταστική κλίνη), είτε με φαρμακολογικές δοκιμασίες (διπυριδαμόλη, αδενοσίνη, αλλά κυρίως ντομπουταμίνη και πλέον πρόσφατα και αρμπουταμίνη).

Στην κοιλιογραφία ισορροπίας η συχνότερα εφαρμοζόμενη δοκιμασία κόπωσης είναι το εργομετρικό ποδήλατο προσαρμοσμένο στην κλίνη. Ο ασθενής τοποθετείται σε ύπτια ή ελαφρώς ανασηκωμένη θέση, το κάθε στάδιο της κόπωσης διαρκεί 3 min, η άσκηση αρχίζει από 25 - 50W και αυξάνεται κατά 25W/στάδιο ενώ η καταγραφή των δεδομένων γίνεται είτε τα τελευταία 2min κάθε σταδίου είτε το τελευταίο min του ενός και το πρώτο min του επόμενου σταδίου.

Τα τελευταία χρόνια έχει δοκιμαστεί η χρησιμοποίηση της συνήθους δοκιμασίας κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα. Η διόρθωση της κίνησης του ασθενή επιτυγχάνεται με την ταυτόχρονη σπινθηρογράφιση σημειακής πηγής ενέργειας, τοποθετημένης δεξιά του στέρνου και με τη βοήθεια ειδικού πρωτοκόλλου επεξεργασίας. Συνήθως χρησιμοποιείται κατευθυντής υψηλής ευαισθησίας λόγω του μικρότερου χρόνου σπινθηρογράφισης.

Το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας υπολογίζεται σύμφωνα με τη σχέση:  $(\text{κρούσεις τελοδιαστολής-κρούσεις τελοσυστολής})/(\text{κρούσεις τελοδιαστολής-κρούσεις ραδιενεργού υποστρώματος})$ , από την αριστερά πρόσθια λοξή λήψη. Ιδιαίτερη σημασία έχει η περιοχή ενδιαφέροντος που αντιστοιχεί στο ραδιενεργό υπόστρωμα, η οποία συνήθως λαμβάνεται στην 3η - 6η "ώρα" εκτός των ορίων της αριστεράς κοιλίας, χωρίς να περιέχει κρούσεις από τον αριστερό κόλπο, το σπλήνα, και τα μεγάλα αγγεία. Στα πιο σύγχρονα πρωτόκολλα επεξεργασίας οι συνολικές κρούσεις / frame διορθωμένες για την ακτινοβολία του υποστρώματος

χρησιμοποιούνται για το σχηματισμό της καμπύλης ραδιενέργειας / χρόνου. Τόσο το κλάσμα εξώθησης όσο και οι περισσότερες παράμετροι υπολογίζονται από την ανάλυση της καμπύλης με ειδικούς μαθηματικούς αλγόριθμους. Εναλλακτικά η μέτρηση του κλάσματος εξώθησης μπορεί να γίνει λαμβάνοντας μία περιοχή ενδιαφέροντος γύρω από την αριστερά κοιλία στην τελοδιαστολή από όπου σχηματίζεται η καμπύλη ραδιενέργειας / χρόνου. Ο τελοδιαστολικός και ο τελοσυστολικός όγκος της αριστεράς κοιλίας υπολογίζονται είτε με τη γεωμετρική μέθοδο είτε με μέθοδο βασιζόμενη στις κρούσεις. Η περιοχική κινητικότητα εκτιμάται είτε από την περιοχική βράχυνση της ακτίνας, είτε από τον υπολογισμό των περιοχικών κλασμάτων εξώθησης.

Η ψηφιακή καταγραφή των δεδομένων παρέχει τη δυνατότητα σχηματισμού μιας σειράς λειτουργικών εικόνων (εικόνα των περιοχικών κλασμάτων εξώθησης της αριστεράς κοιλίας, εικόνα “amplitude”, εικόνα παράδοξης κινητικότητας, εικόνα φάσεως -“phase image”).

Όσον αφορά την εικόνα φάσεως, να σημειώσουμε ότι σχηματίζεται από την ανάλυση της καμπύλης ραδιενέργειας/χρόνου κατά Fourier και απεικονίζει με την ίδια απόχρωση ότι κινείται ταυτόχρονα ( π.χ. όλα τα τμήματα του μυοκαρδίου της αριστεράς κοιλίας έχουν φυσιολογικά την ίδια απόχρωση - οι κοιλίες έχουν αντίθετο χρώμα από τους κόλπους κ.λ.π. ).

Να αναφέρουμε επίσης την εφαρμογή εδώ και λίγα χρόνια της τομογραφικής ραδιοϊσοτοπικής κοιλιογραφίας ισορροπίας (blood pool tomography) με ιδιαίτερα σημαντική χρήση στους ασθενείς με ανεύρυσμα κορυφής και ανεπάρκεια της αριστεράς κοιλίας, στους οποίους τίθεται το ερώτημα αν η λειτουργικότητα του τμήματος αυτής προς τη βάση είναι επαρκής για να δικαιολογήσει πιθανή χειρουργική επέμβαση.

Επίσης, έχει εφαρμοστεί η 24ωρη καταγραφή της λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας σε κινητικούς ασθενείς, χρησιμοποιώντας μία συσκευή η οποία αποτελείται από δύο μικρούς ανιχνευτές συνδεδεμένους σε ηλεκτρονικό σύστημα με ταυτόχρονη καταγραφή του ΗΚΓτος, που φοριέται από τον ασθενή. Το σύστημα ονομάζεται VEST και παρέχει τη δυνατότητα καταγραφής των μεταβολών της καρδιακής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της συνήθους δραστηριότητας του ασθενή. Με αυτή τη μέθοδο εξάγονται χρήσιμα συμπεράσματα ιδιαίτερα για τους στεφανιαίους ασθενείς.

#### ⇒ **Συνεισφορά στην Κλινική Πράξη**

Με τη ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία ισορροπίας με μηχανισμό πολλαπλής “πύλης” καθορίζονται μία σειρά παράμετροι οι κυριότεροι από τις οποίες είναι :

- ◆ Το ολικό κλάσμα εξώθησης της αριστεράς (ή και της δεξιάς) κοιλίας και η καρδιακή παροχή
- ◆ Τα περιοχικά κλάσματα εξώθησης
- ◆ Η ανάλυση φάσης
- ◆ Οι τελοδιαστολικοί και τελοσυστολικοί όγκοι της αριστεράς και της δεξιάς κοιλίας
- ◆ Οι χρόνοι διαστολικής πλήρωσης και εξώθησης
- ◆ Οι μεταβολές όλων των ανωτέρω παραμέτρων κατά την κόπωση.

## **2.4 Κλινική Συμβολή του Σπινθηρογραφήματος Διάχυσης του Μυοκαρδίου (με $\gamma$ -camera) και της Ραδιοϊσοτοπικής Κοιλιογραφίας**

### **I. Διάγνωση Στεφανιαίας Νόσου**

Το ιστορικό και η κλινική εξέταση αποτελούν μέχρι σήμερα τον “ακρογωνιαίο λίθο” στην προσέγγιση του στεφανιαίου ασθενή αν και συνεχώς νέες μέθοδοι, που στηρίζονται στα επιτεύγματα της τεχνολογίας, προσφέρουν καινούργιες δυνατότητες για την ακριβέστερη διάγνωση και πληρέστερη εκτίμηση της νόσου, καθώς και για την παρακολούθηση των ασθενών. Το σπινθηρογράφημα διάχυσης του μυοκαρδίου αποτελεί εδώ και δύο δεκαετίες περίπου, τη μοναδική, ευρέως αποδεκτή, μη επεμβατική μέθοδο για την εκτίμηση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου. Η ευαισθησία και η ειδικότητα του σπινθηρογραφήματος έχει υπολογιστεί σε πλήθος μελετών, με διαφορετικές τεχνικές κόπωσης, ραδιοφάρμακα, καθώς και σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών. Στη συντριπτική πλειοψηφία των μελετών ως “gold standard” θεωρήθηκε η στεφανιογραφία, αν και τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότεροι αμφισβητούν αυτή την άποψη, δεδομένου ότι πρόκειται για μια καθαρά απεικονιστική μελέτη ενός μικρού μέρους του καρδιακού αγγειακού δικτύου, ενώ το σπινθηρογράφημα δίνει τη δυνατότητα ελέγχου της αιμάτωσης ολόκληρου του μυοκαρδίου. Παρ’ όλα αυτά οι διάφορες τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας που θα παραθέσουμε, δίνονται θεωρώντας ως κριτήριο για την ύπαρξη ή μη στεφανιαίας νόσου τη στεφανιογραφία.

#### **⇒ Σπινθηρογράφημα Μυοκαρδίου**

Η διαγνωστική αξία του σπινθηρογραφήματος διάχυσης του μυοκαρδίου στη στεφανιαία νόσο εκφράζεται κυρίως με την ευαισθησία και την ειδικότητά του. Διάφοροι παράγοντες επιδρούν σε αυτές τις τιμές, όπως ο πληθυσμός των ασθενών και η προ της δοκιμασίας πιθανότητα της νόσου στον πληθυσμό, το είδος και ο βαθμός της άσκησης ή της φαρμακολογικής φόρτισης, η βαρύτητα και η έκταση της

νόσου (νόσος ενός ή περισσότερων αγγείων, βαθμός στένωσης, ιστορικό εμφράγματος), το όριο της “κρίσιμης” στένωσης (συνήθως 50% ή 70%), η λήψη “planar” ή “SPECT” σπινθηρογραφήματος, η χρησιμοποίηση ποιοτικών ή και ποσοτικών παραμέτρων, η εμπειρία των παρατηρητών, η φαρμακευτική αγωγή κ.λ.π.

Να επισημάνουμε πως σύμφωνα με το θεώρημα του Bayes, η μεγαλύτερη συμβολή μιας διαγνωστικής εξέτασης με την ευαισθησία και ειδικότητα του σπινθηρογραφήματος μυοκαρδίου, υφίσταται όταν η πιθανότητα της νόσου πριν τη δοκιμασία είναι περίπου 50%. Αντίθετα όταν η προ της δοκιμασίας πιθανότητα της στεφανιαίας καρδιοπάθειας είναι πολύ χαμηλή, μία θετική εξέταση δεν αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα της νόσου. Επίσης ένα φυσιολογικό σπινθηρογράφημα σε ασθενή με πολύ μεγάλη πιθανότητα στεφανιαίας νόσου δε μειώνει ιδιαίτερα το ενδεχόμενο ύπαρξής της. Έτσι, η συμβολή του σπινθηρογραφήματος μυοκαρδίου στη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου είναι ιδιαίτερα σημαντική στους ασθενείς με αμφίβολη δοκιμασία κόπωσης, ειδικά όταν η πιθανότητα της νόσου είναι υψηλή, σε ασθενείς με ανεργήνευτη δοκιμασία (αποκλεισμός αριστερού σκέλους, υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, σύνδρομο προδιέγερσης κλπ.), καθώς και σε ασθενείς με περιφερειακή αγγειοπάθεια, ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής και άλλες παθήσεις, στις οποίες είναι αδύνατη ή αντενδείκνυται η δοκιμασία κόπωσης οπότε υποβάλλονται σε σπινθηρογράφημα με φαρμακολογική φόρτιση. Ιδιαίτερη κατηγορία αποτελούν οι ασυμπτωματικοί ασθενείς υψηλού κινδύνου (υπερτασικοί, υπερλιπιδαιμικοί, καπνιστές κλπ.), στους οποίους η εφαρμογή του σπινθηρογραφήματος μυοκαρδίου, ως εξέταση πρώτης εκλογής, είναι αμφιλεγόμενη.

Η συνολική ευαισθησία του “planar” σπινθηρογραφήματος μυοκαρδίου κυμαίνεται μεταξύ 82-91% και ειδικότητα της εξέτασης φτάνει στο 88 - 90%..

Στη διάγνωση της νόσου των επιμέρους στεφανιαίων αγγείων, εφαρμόζοντας το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου ενός επιπέδου (planar) η ευαισθησία είναι 69 - 77% για στενώσεις του πρόσθιου κατιόντα, 37 - 50% σε βλάβες της περισπωμένης και 65 - 91% σε στενώσεις της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας ενώ η ειδικότητα της μελέτης κυμαίνεται αντίστοιχα στο 83 - 86%, 84 - 100% και 60 - 84%.

Η εφαρμογή του τομογραφικού (“SPECT”) σπινθηρογραφήματος αύξησε αρχικά την ευαισθησία της μεθόδου αλλά όχι και την ειδικότητα, πιθανώς λόγω των μεγαλύτερων τεχνικών αναγκών και εμπειρίας που απαιτεί η “SPECT” τεχνική, καθώς και της μεγαλύτερης επίπτωσης των “ψευδών ευρημάτων” (artefacts). Έτσι τα συνοπτικά αποτελέσματα της “SPECT” απεικόνισης του μυοκαρδίου με <sup>201</sup>Tl σε κόπωση και ηρεμία, πέντε μεγάλων μελετών (από το 1984 ως το 1994) έδειξαν ευαισθησία 90% και ειδικότητα 77% όταν έγινε ποιοτική ανάλυση, ενώ με ποσοτική

ανάλυση σε άλλη σειρά μελετών η ευαισθησία, η ειδικότητα και το ποσοστό “φυσιολογικότητας” ήταν 90%, 70% και 89% αντίστοιχα . Τα τελευταία όμως χρόνια με την αυξανόμενη εμπειρία στην εκτέλεση τομογραφικών τεχνικών, με τη χρήση εξελιγμένων μηχανημάτων και “softwares”, καθώς και με την εφαρμογή μεθόδων “motion correction” και “attenuation correction” φαίνεται ότι και η συνολική ειδικότητα της “SPECT” υπερτερεί της “planar” .

Η χρησιμοποίηση του  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi στο “SPECT” σπινθηρογράφημα του μυοκαρδίου δίνει ελαφρώς καλύτερα αποτελέσματα, όμως το δείγμα των συγκριτικών μελετών δεν τεκμηριώνει στατιστικά τη διαφορά. Η ευαισθησία, η ειδικότητα και το ποσοστό “φυσιολογικότητας” της τομογραφικής μελέτης με  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi ήταν συνολικά 90%, 93% και 100% αντίστοιχα, ενώ σε άλλες μελέτες με ποσοτική ανάλυση, η ευαισθησία, η ειδικότητα και το ποσοστό “φυσιολογικότητας” ήταν 94%, 80% και 88% αντίστοιχα .

Το τομογραφικό σπινθηρογράφημα με  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin σύμφωνα με μελέτες των τελευταίων ετών, είχε ευαισθησία 75 - 86% και ειδικότητα 77 - 100% στη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου, ενώ το ποσοστό “φυσιολογικότητας” έφτασε το 97%.

Όσον αφορά την τομογραφική μελέτη με  $^{99m}\text{Tc}$ -furifosmin έχει αναφερθεί πολύ καλή αντιστοιχία με τα ευρήματα του  $^{201}\text{Tl}$  (86%), ενώ η ευαισθησία της μελέτης κυμαίνεται μεταξύ 85 - 98%, η ειδικότητα φτάνει στο 89 - 100% και το ποσοστό “φυσιολογικότητας” στο 88 - 100% αν και τα μέχρι σήμερα δεδομένα, στη διεθνή βιβλιογραφία, είναι λίγα .

Τα δημοσιευθέντα στοιχεία για την  $^{99m}\text{Tc}$ -teboroxime δείχνουν ευαισθησία μεταξύ 78 - 100% και ειδικότητα 66 - 100% .

Η σπινθηρογραφική “SPECT” απεικόνιση με το  $^{99m}\text{Tc}$ N-NOET φαίνεται να έχει πολύ καλή συμφωνία (88%) με την αντίστοιχη απεικόνιση με  $^{201}\text{Tl}$  (στους ίδιους ασθενείς), ενώ η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου φτάνουν στο 74-85% και 80-100% αντίστοιχα. Να επισημάνουμε ότι οι μελέτες για τα τρία τελευταία ραδιοφάρμακα συμπεριλαμβάνουν σχετικά μικρό αριθμό ασθενών.

Όσον αφορά την ανίχνευση της αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης των επιμέρους στεφανιαίων αγγείων, το “SPECT” σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με  $^{201}\text{Tl}$  (σε κόπωση και ηρεμία) έχει σημαντικά μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα έναντι της “planar” τεχνικής. Η μέση ευαισθησία και ειδικότητα σε δύο μεγάλες σειρές ήταν αντίστοιχα 75% και 85% για τον πρόσθιο κατιόντα, 54% και 97% για την περισπωμένη και 88% και 84% για τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία, με ποιοτική εκτίμηση των εικόνων, ενώ ανακοινώσεις με ποσοτική ανάλυση του

σπινθηρογραφήματος δίνουν ευαισθησία και ειδικότητα 80% και 83%, 72% και 84% και 83% και 84% αντίστοιχα, για τα τρία κύρια στεφανιαία αγγεία. Γενικά η μέση ευαισθησία και ειδικότητα για νόσο οποιασδήποτε κύριας στεφανιαίας αρτηρίας ήταν 74% και 89% στις ποιοτικές και 79% και 84% στις ποσοτικές μελέτες.

Η ευαισθησία και η ειδικότητα του “SPECT” σπινθηρογραφήματος με  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi στην ανίχνευση νόσου των επιμέρους αρτηριών είναι σχετικά ανώτερη του  $^{201}\text{Tl}$  (συνολικά σε τρεις από τις μεγαλύτερες μελέτες 83% και 77% έναντι 70% και 75% αντίστοιχα) χωρίς όμως η διαφορά να θεωρείται στατιστικά σημαντική. Με την εφαρμογή ποσοτικής ανάλυσης η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου ήταν 85% και 71% [175]. Γενικά η εφαρμογή ποσοτικής ανάλυσης στις μελέτες με ραδιοφάρμακα επισημασμένα με  $^{99m}\text{Tc}$  δεν φαίνεται να βελτιώνει ιδιαίτερα τη διαγνωστική αξία της μεθόδου, αν και σε αρκετές μελέτες γίνεται συνδυασμός ποιοτικής και ποσοτικής εκτίμησης των δεδομένων.

Η ευαισθησία και η ειδικότητα του τομογραφικού σπινθηρογραφήματος με  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin φαίνεται πως κυμαίνεται μεταξύ 80 - 91% και 83 - 86% για τον πρόσθιο κατιόντα, 80 - 93% και 60 - 80% για τη δεξιά στεφανιαία και 50 - 75% και 88 - 100% για την περισπωμένη αρτηρία αντίστοιχα.

Όσον αφορά τη φουριφοσμίνη και την τεμποροξίμη η εμπειρία είναι σχετικά περιορισμένη, αν και φαίνεται πως έχουν ευαισθησία και ειδικότητα ανάλογη με αυτή των άλλων ραδιοφαρμάκων.

Η βελτίωση της διαγνωστικής αξίας του σπινθηρογραφήματος με την τομογραφική τεχνική είναι ιδιαίτερα σημαντική όσον αφορά την περισπωμένη, γεγονός που οφείλεται στο σχετικά μικρό μέγεθος του αγγείου και στην αλληλοεπικάλυψη της μυοκαρδιακής περιοχής που αιματώνει με τις περιοχές κατανομής των άλλων κύριων στεφανιαίων αγγείων, με αποτέλεσμα τη δύσκολη εκτίμησή της με την “planar” τεχνική.

Το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου σε συνδυασμό με χορήγηση διπυριδαμόλης, μελετήθηκε πλατιά στην ανίχνευση της στεφανιαίας νόσου καθώς και της νόσου των επί μέρους στεφανιαίων αγγείων, τόσο μετά από “per os” όσο και μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, με ευαισθησία 74 - 92% και ειδικότητα 65 - 100% στην πρώτη περίπτωση και 67 - 96% και 67 - 100% αντίστοιχα στη δεύτερη περίπτωση.

Η συμβολή του σπινθηρογραφήματος μυοκαρδίου με αδενosίνη στη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου, της νόσου των επί μέρους στεφανιαίων αγγείων καθώς και στην παρακολούθηση των ασθενών έχει αποδειχθεί σε σειρά μελετών, με ευαισθησία μεταξύ 73 - 100% και ειδικότητα μεταξύ 75 - 100%, στοιχεία αντίστοιχα με αυτά του

σπινθηρογραφήματος με κόπωση και σαφώς ανώτερα από εκείνα που επιτυγχάνονται όταν η κόπωση είναι ανεπαρκής .

Το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου σε συνδυασμό με τη χορήγηση ντομπουταμίνης δίνει επίσης πολύ καλά αποτελέσματα τόσο για την ανίχνευση της στεφανιαίας νόσου και τον εντοπισμό των στενωμένων αγγείων όσο και για την παρακολούθηση των παραπάνω ασθενών, με ευαισθησία και ειδικότητα ανάλογη του σπινθηρογραφήματος μυοκαρδίου με κόπωση ή χορήγηση διπυριδαμόλης ή αδενοσίνης. Η ανακινωθείσα ευαισθησία κυμαίνεται μεταξύ 76 - 97% και η ειδικότητα μεταξύ 67 - 90% .

Ικανοποιητικός φαίνεται και ο συνδυασμός της φαρμακολογικής δοκιμασίας με αρμπουταμίνη και του σπινθηρογραφήματος μυοκαρδίου, αν και υπάρχουν σχετικά λίγα βιβλιογραφικά δεδομένα μέχρι στιγμής. Η συνολική ευαισθησία φτάνει στο 87% και η ειδικότητα στο 90%. Πολύ καλή είναι η συμφωνία των σπινθηρογραφικών ευρημάτων μετά από φαρμακολογική δοκιμασία με αρμπουταμίνη, αδενοσίνη και ντομπουταμίνη, ενώ έχει αναφερθεί και μεγάλη αντιστοιχία στα σπινθηρογραφικά ευρήματα όταν εφαρμόστηκε, στην ίδια ομάδα ασθενών, δοκιμασία με αρμπουταμίνη και εργομετρική δοκιμασία κόπωσης .

Πέρα από την ποιοτική και ποσοτική εκτίμηση των εικόνων ιδιαίτερη σημασία στην αξιολόγηση του σπινθηρογραφήματος με  $^{201}\text{Tl}$  έχει η πνευμονική πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου, όπως ελέγχεται στην πρόσθια λήψη της “planar” ή “SPECT” μελέτης. Η αυξημένη πρόσληψη του  $^{201}\text{Tl}$  στους πνεύμονες, κατά την κόπωση ή τις φαρμακολογικές δοκιμασίες, σχετίζεται με δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας η οποία προκαλεί αύξηση της πίεσης ενσφηνώσεως των πνευμονικών τριχοειδών και αποτελεί στοιχείο βαρύτητας της στεφανιαίας νόσου (συνήθως πολυαγγειακή νόσος ή νόσος του στελέχους). Άλλες αιτίες είναι η μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, η μιτροειδική βαλβιδοπάθεια, το κάπνισμα κλπ. Η αντικειμενική εκτίμηση της πνευμονικής πρόσληψης γίνεται είτε υπολογίζοντας το λόγο αυτής προς τη μυοκαρδιακή πρόσληψη στην ίδια λήψη είτε υπολογίζοντας την έκπλυση του ραδιοφαρμάκου από το πνευμονικό παρέγχυμα μεταξύ του σπινθηρογραφήματος κόπωσης και ηρεμίας .

Ένας επιπλέον παράγοντας βαρύτητας της στεφανιαίας νόσου είναι η παροδική διάταση της αριστεράς κοιλίας κατά την κόπωση (ή τις φαρμακολογικές φορτίσεις). Φαίνεται ότι αυτό το εύρημα σχετίζεται ισχυρά με νόσο του στελέχους ή πολυαγγειακή νόσο, με ευαισθησία 60% και ειδικότητα 95% περίπου. Άλλοι δείκτες βαρύτητας της στεφανιαίας νόσου είναι ο βραδύς ρυθμός έκπλυσης (washout) του  $^{201}\text{Tl}$  από το μυοκάρδιο (ελέγχεται κυρίως σε “planar” σπινθηρογραφήματα), η



ύπαρξη “ελλειμμάτων” στην κατανομή και των τριών κύριων στεφανιαίων αγγείων, καθώς και ο “Σπινθηρογραφικός Τύπος Νόσου του Στελέχους – Left Main Coronary Artery Disease Pattern” όπου παρατηρούνται “ελλείμματα” στο πρόσθιο τοίχωμα, στο διάφραγμα και στο οπισθοπλάγιο τοίχωμα.

Να σημειώσουμε ακόμη τη συμβολή της λειτουργικής εκτίμησης της αριστεράς κοιλίας με κοιλιογραφία πρώτης διόδου ή με ανάλυση “πύλης”, ιδίως κατά τη διάρκεια του σπινθηρογραφήματος με ραδιοφάρμακα επισημασμένα με  $^{99m}\text{Tc}$ . Δεδομένου ότι αιμάτωση και λειτουργία είναι άρρηκτα συνδεδεμένες, η εκτίμηση του κλάσματος εξώθησης αλλά και της κινητικότητας των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας αυξάνει σημαντικά τη διαγνωστική αξία της μελέτης.

Ο διαχωρισμός των σπινθηρογραφημάτων σε ψευδώς θετικά ή ψευδώς αρνητικά εξαρτάται συνήθως από τη συμφωνία τους ή όχι με τα στεφανιογραφικά ευρήματα. Εμείς ταξινομούμε σε ξεχωριστή κατηγορία τις περιπτώσεις ασυμφωνίας μεταξύ του σπινθηρογραφήματος και της στεφανιογραφικής μελέτης, στις οποίες το σπινθηρογράφημα δεν είναι ψευδές ως προς την ύπαρξη ή όχι ισχαιμίας. Τέτοιες καταστάσεις είναι η νόσος των μικρών αγγείων, η στένωση <50% του αυλού ειδικά σε μικρό ή δευτερεύον αγγείο, η ανάπτυξη πολύ καλής παράπλευρης κυκλοφορίας, ο σπασμός του στεφανιαίου αγγείου, η βαριά στένωση ή ανεπάρκεια της αορτής, η σημαντικό βαθμού πρόπτωση της μιτροειδούς, η απόφραξη κατά την καρδιακή συστολή στεφανιαίου αγγείου λόγω διόδου του μέσω μυικών δεσμίδων, η μυοκαρδιοπάθεια (ιδίως η υπερτροφική), καθώς και η υποεκτίμηση ή υπερεκτίμηση της στεφανιογραφικής βλάβης .

Αίτια ψευδώς θετικών σπινθηρογραφημάτων είναι ο αποκλεισμός του αριστερού σκέλους (L.B.B.), η κακή ποιότητα και ερμηνεία των εικόνων (ειδικά σε παχύσαρκους ασθενείς, σε ασθενείς με ευμεγέθεις μαστούς κλπ.), η σαρκοείδωση, η μυοκαρδιοπάθεια (αν και σε αρκετές περιπτώσεις, κυρίως υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας, φαίνεται ότι υπάρχει ισχαιμία), η αμυλοείδωση, η κίνηση του ασθενή κατά τη διάρκεια της μελέτης και το “upward creep” φαινόμενο .

Ψευδώς αρνητικές μελέτες προκαλούνται συνήθως από μη ικανοποιητική κόπωση, από καθυστέρηση στη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου ή στην έναρξη του σπινθηρογραφήματος κόπωσης (ιδίως όσον αφορά μελέτες  $^{201}\text{Tl}$  ή  $^{99m}\text{Tc}$ -teboroxime), καθώς και από κακή ποιότητα και ερμηνεία των εικόνων.

Να επισημάνουμε ότι ο αποκλεισμός του αριστερού σκέλους θεωρείται μία από τις συχνότερες αιτίες ψευδώς θετικών ευρημάτων. Σε ασθενείς με αριστερό αποκλεισμό που υποβάλλονται σε σπινθηρογράφημα κόπωσης/ηρεμίας παρατηρούνται πολύ συχνά αναστρέψιμα “ελλείμματα” ιδιαίτερα στο διάφραγμα

(αρκετά συχνά και στα προς το διάφραγμα τμήματα του μυοκαρδίου) χωρίς να υπάρχει αντίστοιχη αγγειακή νόσος. Η πλέον αποδεκτή σήμερα ερμηνεία του φαινομένου είναι ότι εξαιτίας του αποκλεισμού συστέλλεται ασύγχρονα το διάφραγμα, με αποτέλεσμα ο χρόνος της διαστολής του, κατά τον οποίο γίνεται και η αιμάτωση του μυοκαρδίου της περιοχής να βραχύνεται, έτσι ώστε η αιμάτωση του διαφράγματος να καθίσταται ανεπαρκής στις υψηλές καρδιακές συχνότητες, όπου ούτως ή άλλως η διάρκεια της διαστολής είναι μικρή. Ιδιαίτερα χρήσιμη είναι η εφαρμογή φαρμακολογικής δοκιμασίας με διπυριδαμόλη ή αδενοσίνη σε ασθενείς με L.B.B.B., η οποία φαίνεται να πλεονεκτεί της συνήθους δοκιμασίας κόπωσης στην αποφυγή των “ψευδών ελλειμμάτων” του διαφράγματος, αφενός μεν λόγω της μικρής αύξησης της καρδιακής συχνότητας με τις παραπάνω τεχνικές, αφετέρου δε λόγω της μικρής συστολικής τάσης των μυοκαρδιακών τοιχωμάτων που επιτυγχάνεται με αυτές τις δοκιμασίες (ως αποτέλεσμα της μικρότερης αρτηριακής πίεσης), διευκολύνοντας έτσι περαιτέρω την αιμάτωση του μυοκαρδίου .

#### ⇒ **Ραδιοϊσοτοπική Κοιλιογραφία**

Ανάλογα με όσα αναφέραμε για το σπινθηρογράφημα διάχυσης του μυοκαρδίου, η συμβολή της ραδιοϊσοτοπικής κοιλιογραφίας στη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου είναι ιδιαίτερα σημαντική, ειδικά όταν η προεξεταστική πιθανότητα είναι γύρω στο 50%. Η ευαισθησία της ραδιοϊσοτοπικής κοιλιογραφίας (σε κόπωση και ηρεμία) φτάνει στο 85 - 90% και η ειδικότητά της φαίνεται να ξεπερνάει το 80 - 85% . Η μικρότερη ευαισθησία της μεθόδου παρατηρείται σε στενώσεις της περισπωμένης και της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας όπου κυμαίνεται μεταξύ 58-61%, ενώ σε στένωση του πρόσθιου κατιόντα η ευαισθησία είναι 80-90% . Επίσης, η ευαισθησία για νόσο τριών αγγείων είναι περίπου 95%, ενώ σε στένωση ενός ή δύο αγγείων δεν υπερβαίνει το 73% .

Δεδομένου ότι η ισχαιμία του μυοκαρδίου συνεπάγεται μείωση της συσταλτικότητας η μείωση του περιοχικού ή και του ολικού κλάσματος εξώθησης της αριστεράς κοιλίας, ιδιαίτερα κατά την κόπωση, αποκαλύπτει στεφανιαία νόσο. Φυσιολογικά παρατηρείται αύξηση του κλάσματος εξώθησης τουλάχιστον κατά 5% στη μέγιστη κόπωση επί κλίνης με εργομετρικό ποδήλατο, ενώ οι στεφανιαίοι ασθενείς εμφανίζουν είτε πτώση του κλάσματος εξώθησης είτε αδυναμία αύξησής του κατά 5%. Η πτώση του κλάσματος εξώθησης είναι τόσο μεγαλύτερη όσο βαρύτερη είναι η νόσος. Ανάλογη σημασία ενέχει και η πτώση του περιοχικού κλάσματος εξώθησης. Υγιείς εξεταζόμενοι ηλικίας άνω των 60 ετών ή με κλάσμα εξώθησης >65% στην ηρεμία, πιθανώς να μην παρουσιάσουν άνοδο του κλάσματος

εξώθησης στην κόπωση. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μείωσης του κλάσματος εξώθησης στην κόπωση είναι μικρότερη στις γυναίκες .

Μεγάλη ευαισθησία για τη διάγνωση της ισχαιμίας έχει η διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας (δεδομένου ότι είναι ενεργοεξαρτώμενη), όπως εκτιμάται κυρίως από το μέγιστο ρυθμό διαστολικής πλήρωσης (Peak Filling Rate - PFR) και από τον χρόνο από την τελοσυστολή μέχρι το μέγιστο ρυθμό πλήρωσης (Time to Peak Filling Rate - TPFR). Ο μέγιστος ρυθμός διαστολικής πλήρωσης, αλλά και ο λόγος της τιμής του δείκτη στην άσκηση/την ηρεμία αποτελούν αξιόπιστους παράγοντες για την εκτίμηση της στεφανιαίας νόσου, αν και πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η επίπτωση της ηλικίας, αλλά και της φαρμακευτικής αγωγής στην τιμή τους. Η συντηρητική ή επεμβατική θεραπευτική αντιμετώπιση της ισχαιμίας βελτιώνουν και τη διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας, όπως αναφέρεται σε αρκετές μελέτες.

Στους στεφανιαίους ασθενείς επηρεάζεται αντίστοιχα και η λειτουργία της δεξιάς κοιλίας, ιδιαίτερα στην κόπωση, συνήθως σε νόσο της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας αν και στις περισσότερες περιπτώσεις η δυσλειτουργία της οφείλεται σε αριστερά καρδιακή ανεπάρκεια. Επιπροσθέτως η εκτίμηση της αύξησης του πνευμονικού όγκου αίματος, που συνοδεύει την πτώση του κλάσματος εξώθησης κατά την κόπωση, βελτιώνει τη διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου για τη στεφανιαία νόσο.

Να σημειώσουμε επιπλέον πως οι ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας στην ηρεμία, εμφανίζουν μικρότερη πτώση του κλάσματος εξώθησης στην κόπωση, συγκριτικά με όσους έχουν φυσιολογικό (ή σχεδόν φυσιολογικό) κλάσμα εξώθησης στην ηρεμία. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στη μεγαλύτερη έκταση του μυοκαρδίου στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια στην ηρεμία, που είτε είναι ουλή είτε ισχαιμεί στην ηρεμία, οπότε υπάρχει μικρό σχετικά ποσοστό “υγιούς” μυοκαρδίου για να παρουσιάσει διαταραχή της λειτουργίας του στην κόπωση.

## **II. Ασταθής Στιθάγχη –Έμφραγμα**

### **⇒ Σπινθηρογράφημα Μυοκαρδίου**

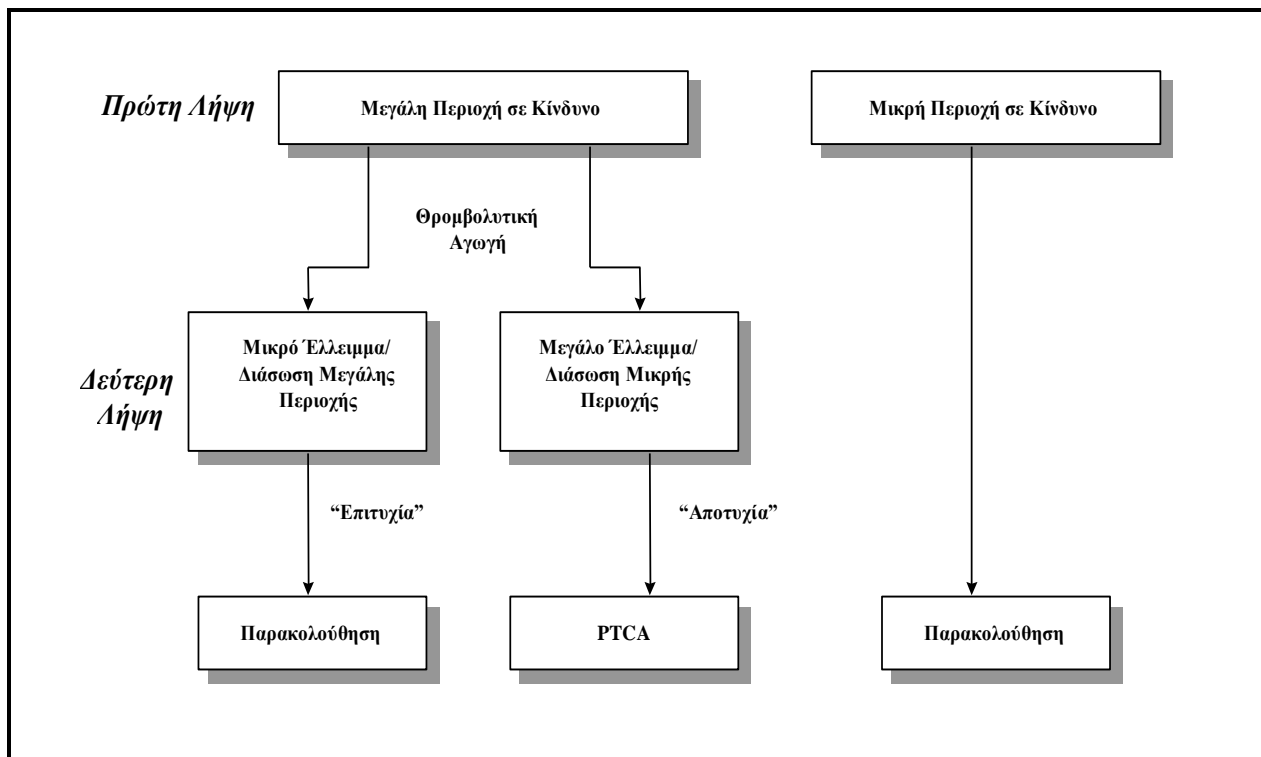
Ένα από τα σημαντικότερα ιατρικά προβλήματα είναι η διαφορική διάγνωση στους ασθενείς με πρόσθιο θωρακικό άλγος, που μπορεί σε ποσοστό 50% να μην οφείλεται σε καρδιακά αίτια. Επιπλέον σε πολλούς από αυτούς τους ασθενείς το ΗΚΓ είτε δεν δείχνει μεταβολές είτε δεν είναι διαγνωστικό (π.χ. επί εδάφους L.B.B.B., W.P.W., πνευμονικής εμβολής), ενώ αντίθετα το σπινθηρογράφημα ηρεμίας του μυοκαρδίου στην οξεία φάση μπορεί να φανεί ιδιαίτερα χρήσιμο. Τέτοιου είδους

μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί κυρίως με  $^{201}\text{Tl}$  ή με  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi. Πλεονέκτημα του  $^{201}\text{Tl}$  είναι η άμεση διαθεσιμότητα, η χρήση του όμως περιορίζεται από την ανάγκη ταχείας έναρξης της μελέτης λόγω κάθαρσης του ραδιοφαρμάκου με την πάροδο του χρόνου. Αντίθετα το  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi δεν εμφανίζει σημαντική τουλάχιστον επανακατανομή, αλλά ο μεγάλος χρόνος παρασκευής του αποτελεί σημαντικό μειονέκτημα, το οποίο αντιμετωπίζεται είτε με παρασκευή του ραδιοφαρμάκου σε τακτά χρονικά διαστήματα ώστε να υπάρχει σε 24ωρη διαθεσιμότητα είτε χρησιμοποιώντας την τεχνική του φούρνου μικροκυμάτων οπότε ο απαιτούμενος χρόνος μειώνεται περίπου σε 5 min. Έτσι στην κλινική πράξη χρησιμοποιούνται κυρίως το  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi, αν και αυξάνεται προοδευτικά και η χρήση της τετροφοσμίνης. Η αρνητική προγνωστική αξία ενός φυσιολογικού σπινθηρογραφήματος κατά την οξεία φάση είναι περίπου 94%, ενώ του ΗΚΓτος μόνο 43%. Επίσης η εντόπιση του στενωμένου αγγείου γίνεται με ακρίβεια που φτάνει στο 88%. Η επανάληψη της μελέτης όταν ο ασθενής είναι ελεύθερος συμπτωμάτων, επιβεβαιώνει τη διάγνωση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας αν μειωθεί το μέγεθος ή η βαρύτητα του “ελλείμματος”.

Στους ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου ο ρόλος του σπινθηρογραφήματος είναι σημαντικός στην πρώιμη διάγνωσή του, προτού επέλθουν οι ΗΚΓκές αλλοιώσεις ή η άνοδος του επιπέδου των μυοκαρδιακών ενζύμων στην κυκλοφορία, ιδιαίτερα σε ασθενείς με μόνιμες ΗΚΓκές διαταραχές (π.χ. L.B.B.B.) ή υψηλές τιμές ενζύμων (κακώσεις μυών ή μυοσίτιδα, πνευμονική εμβολή, ηπατοπάθεια κλπ.). Τα τελευταία χρόνια ο υπολογισμός των επιπέδων της μυογλοβίνης και της τροπονίνης T και I έχουν βελτιώσει σημαντικά την ικανότητα πρώιμης διάγνωσης του εμφράγματος με βιοχημικές μετρήσεις.

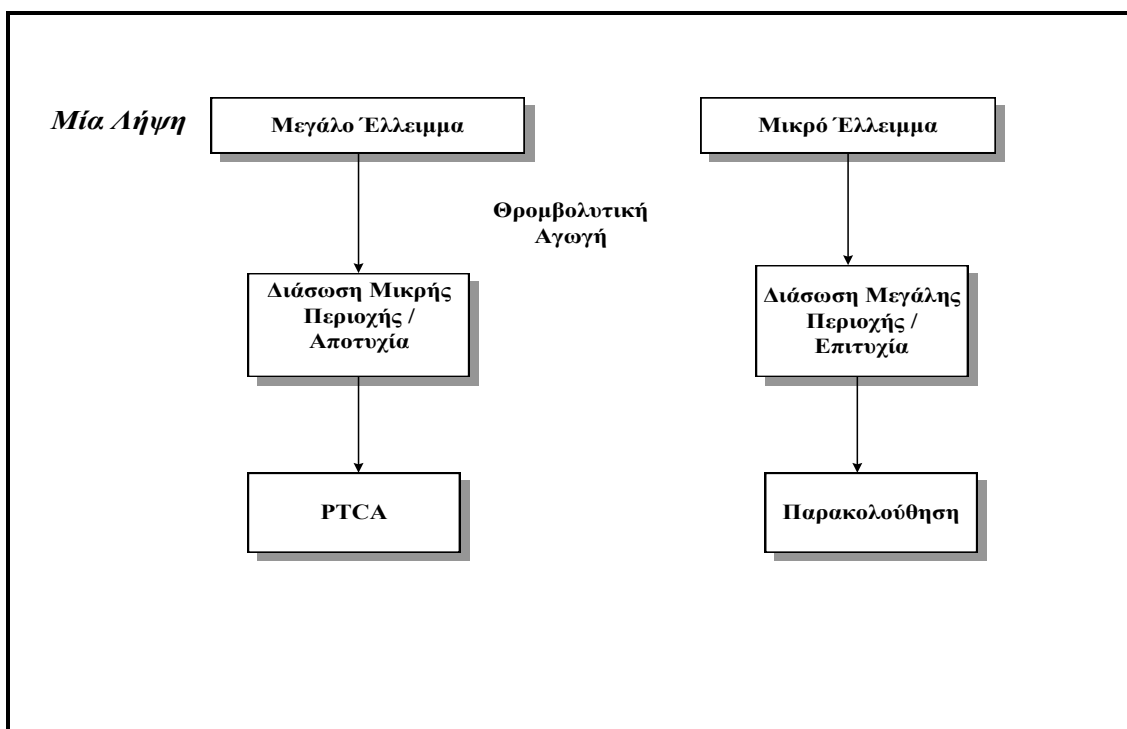
Η ανάπτυξη τα τελευταία χρόνια της θρομβολυτικής αγωγής αλλά και της άμεσης αγγειοπλαστικής για την αντιμετώπιση του οξέος εμφράγματος δημιούργησαν την ανάγκη εκτίμησης του μεγέθους της νέκρωσης, τόσο πριν όσο και μετά την αγωγή, για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς της και τον καθορισμό της παραπέρα θεραπείας. Ως ραδιοφάρμακο εκλογής θεωρείται το  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi (και το  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin ενδεχομένως και το  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -furifosmin), λόγω κυρίως της βραδύτατης κάθαρσής του από τα μυοκαρδιακά κύτταρα, αλλά και της ιδιότητας να μην εμφανίζει (σημαντικά) διαφορετικό ρυθμό κάθαρσης στις φυσιολογικές ή ισχαιμικές περιοχές, επιτρέποντας έτσι την απεικόνιση αρκετές ώρες μετά τη χορήγηση και αφού έχει μεσολαβήσει η κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση. Το σπινθηρογράφημα που λαμβάνεται αντανακλά την κατάσταση του μυοκαρδίου τη στιγμή της ένεσης. Η εφαρμογή και ποσοτικής ανάλυσης αυξάνει ενδεχομένως ακόμη

περισσότερο την αξία της μελέτης για την εκτίμηση της έκτασης της “βλάβης”. Οι αλγόριθμοι που εφαρμόζονται για την εκτίμηση του μυοκαρδίου που βρίσκεται σε κίνδυνο (“myocardium at risk”), αλλά και της αποτελεσματικότητας της θρομβόλυσης καθώς και για την επιλογή των ασθενών που θα υποβληθούν σε αγγειοπλαστική, φαίνονται στους παρακάτω Πίνακες (Πίνακας 4, Πίνακας 5), όπου χρησιμοποιούνται μία ή δύο χορηγήσεις του ραδιοφαρμάκου. Η αξία των αλγόριθμων σχετίζεται και με το γεγονός ότι δεν διαπιστώθηκε να υπερτερεί η αδιάκριτη εφαρμογή της αγγειοπλαστικής σε όλους τους ασθενείς με έμφραγμα, έναντι της θρομβόλυσης, ενώ αντίθετα ενέχει αυξημένους κινδύνους και κόστος, ως επεμβατική μέθοδος. Θεωρείται έτσι προτιμότερο να εφαρμόζεται σε περιπτώσεις αποτυχίας της πρώτης μεθόδου. Να επισημάνουμε ότι όταν το ραδιοφάρμακο χορηγείται νωρίς μετά την επαναιμάτωση, υπερεκτιμάται σχετικά ο βαθμός διάσωσης του μυοκαρδίου πιθανώς λόγω της αυξημένης επαναρροής (reflow) αμέσως μετά την αποκατάσταση της βατότητας του αγγείου. Ο βαθμός υπολειπόμενης ισχαιμίας καθώς και η ύπαρξη βιώσιμου μυοκαρδίου, όπως απεικονίζεται στη σπινθηρογραφική μελέτη μετά το έμφραγμα, αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την πρόγνωση των ασθενών και τον καθορισμό της θεραπευτικής αγωγής.



#### Πίνακας 4. Αντιμετώπιση Ασθενών με Έμφραγμα του Μυοκαρδίου, με Βάση τη Σπινθηρογραφική Απεικόνιση με δύο Χορηγήσεις Ραδιοφαρμάκου Επισημασμένου με $^{99m}\text{Tc}$ (Δύο Λήψεις)

Η δυσλειτουργία του μυοκαρδίου παρά τη διατήρηση της βιωσιμότητας των κυττάρων του, ύστερα από οξύ ισχαιμικό επεισόδιο ή χρόνια ισχαιμία (stunned και hibernating μυοκάρδιο) που ήδη περιγράψαμε, καθώς και το φαινόμενο των μη αναστρέψιμων “ελλειμμάτων” του σπινθηρογραφήματος μυοκαρδίου που αντιστοιχούν σε ισχαιμία, οδήγησαν στην εφαρμογή διάφορων πρωτοκόλλων για την ανίχνευση του βιώσιμου μυοκαρδίου. Ως “gold standard” για την αξιολόγηση αυτών των μεθόδων θεωρείται η απεικόνιση της αιματικής ροής και του μυοκαρδιακού μεταβολισμού με “PET” camera (ή με ειδικά διαμορφωμένη “SPECT” camera δύο “κεφαλών”). Τα ραδιοφάρμακα ροής που χρησιμοποιούνται είναι συνήθως η  $^{13}\text{NH}_3$  το ( $\text{H}_2^{15}\text{O}$ ) και το  $^{82}\text{Rb}$ , ενώ ως ραδιοφάρμακα μεταβολισμού η  $^{18}\text{FDG}$  και ο  $^{11}\text{C}$ -acetate. Βιώσιμες χαρακτηρίζονται οι περιοχές του μυοκαρδίου που παρουσιάζουν αυξημένη πρόσληψη και κατακράτηση της  $^{18}\text{FDG}$  σε σχέση με την αιματική τους ροή, συγκριτικά με τις φυσιολογικά αιματούμενες περιοχές. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν μεγαλύτερη αξία του βαθμού διατήρησης του αερόβιου μεταβολισμού, όπως ελέγχεται με τον  $^{11}\text{C}$ -acetate, στην ανίχνευση της βιωσιμότητας και στην πρόγνωση της μετέπειτα λειτουργικής αποκατάστασης του μυοκαρδίου, συγκριτικά με τη διατήρηση του μεταβολισμού της γλυκόζης.



### **Πίνακας 5. Αντιμετώπιση Ασθενών με Έμφραγμα του Μυοκαρδίου, με Βάση τη Σπινθηρογραφική Απεικόνιση με μία Χορήγηση Ραδιοφαρμάκου Επισημασμένου με $^{99m}\text{Tc}$ (Μία Λήψη)**

Διάφορα πρωτόκολλα έχουν εφαρμοστεί για την ανάδειξη του βιώσιμου μυοκαρδίου με το σπινθηρογράφημα διάχυσης με  $^{201}\text{Tl}$ , τα κυριότερα εκ των οποίων είναι :

#### **α) Κόπωση / Φόρτιση - Επανακατανομή στις 3 - 4 Ώρες μετά τη Χορήγηση**

Η μέθοδος αυτή υποεκτιμά τη βιωσιμότητα. Υπολογίζεται σε 30 - 40% το ποσοστό των μόνιμων “ελλειμμάτων” μετά από έμφραγμα, που περιέχουν νησίδες βιώσιμου μυοκαρδίου και εμφανίζουν αυξημένη πρόσληψη του  $^{201}\text{Tl}$  και βελτίωση της περιοχικής κινητικότητας μετά από επαναγγείωση. Η ποσοτική ανάλυση των εικόνων φαίνεται πως βοηθάει στην ανίχνευση της επανακατανομής σε σύγκριση με την αποκλειστικά ποιοτική εκτίμηση του σπινθηρογραφήματος. Επιπλέον έχει ανακοινωθεί ότι μόνιμα “ελλείμματα” με μείωση των κρούσεων μέχρι 50% (στην ηρεμία) σε σχέση με τις φυσιολογικές περιοχές έχουν μεγάλη πιθανότητα βιωσιμότητας, ενώ αντίθετα τα “ελλείμματα” πλήρωσης με σημαντική μείωση των κρούσεων (>50%), σπάνια εμφανίζουν βελτίωση μετά από επαναγγείωση .

#### **β) Κόπωση/Φόρτιση - Επανακατανομή στις 3 - 4 Ώρες μετά τη Χορήγηση - Όψιμη Λήψη στις 24 Ώρες**

Σε αρκετές μελέτες φαίνεται πως η όψιμη απεικόνιση συνήθως 24 ώρες μετά τη χορήγηση, (αν και έχει αναφερθεί και απεικόνιση 8 - 72 ώρες μετά την ένεση του  $^{201}\text{Tl}$ ), αποκαλύπτει επανακατανομή σε μεγάλο ποσοστό “ελλειμμάτων” (> 20%) που χαρακτηρίζονταν ως μη αναστρέψιμα στη μελέτη των 4 ωρών. Κύριο μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι η χαμηλή στατιστική των κρούσεων που οδηγεί σε κακή ποιότητα της εικόνας. Εν μέρει το πρόβλημα αντιμετωπίζεται με αύξηση τουλάχιστον κατά 50% του χρόνου σπινθηρογράφησης, αν και η παρατεταμένη διάρκεια της μελέτης συνεπάγεται προγραμματικά προβλήματα, καθώς και μεγάλη πιθανότητα κίνησης του ασθενή. Υποστηρίζεται επίσης πως σημαντικό ποσοστό των “ελλειμμάτων” που αναστρέφονται στις 24 ώρες, είχαν ήδη μερικώς αποκατασταθεί στη λήψη των 3 - 4 ωρών, ενώ έως 37% των τμημάτων που δεν εμφανίζουν επανακατανομή ούτε στις όψιμες λήψεις, παρουσιάζουν βελτίωση μετά από επαναγγείωση .

### **γ) Κόπωση/Φόρτιση - Επανακατανομή στις 3 - 4 Ώρες μετά τη Χορήγηση - Επαναχορήγηση**

Αποτελεί την ευρύτερα αποδεκτή μέθοδο για την αποκάλυψη του βιώσιμου μυοκαρδίου με  $\gamma$ -camera, διότι συνδυάζει τις παρατεταμένες λήψεις που αναδεικνύουν περιοχές βραδείας επανακατανομής, με καλύτερη ποιότητα εικόνας λόγω της χορήγησης πρόσθετης δόσης του ραδιοφαρμάκου.

Το σπινθηρογράφημα της επαναχορήγησης (η δεύτερη δόση του  $^{201}\text{Tl}$  χορηγείται κατά κανόνα αμέσως μετά το τέλος του σπινθηρογραφήματος επανακατανομής) μπορεί να γίνει είτε λίγη ώρα μετά τη μελέτη της επανακατανομής (συνήθως 10-120 min), οπότε απαιτείται μικρή δόση επαναχορήγησης (περίπου 1/2 της αρχικής), είτε 24 ώρες μετά την αρχική χορήγηση, οπότε για να υπάρχει ικανοποιητικός ρυθμός κρούσεων ενίεται δόση  $^{201}\text{Tl}$  ίση με την αρχική.

Πάνω από 30-50% των μόνιμων “ελλειμμάτων” αναστρέφονται με αυτή την τεχνική. Μειονέκτημα της μεθόδου είναι η αύξηση τόσο της ακτινικής επιβάρυνσης του ασθενή όσο και της συνολικής διάρκειας της εξέτασης. Η αποτελεσματικότητα του πρωτοκόλλου αναφέρεται σε σειρά μελετών με ευαισθησία που φτάνει το 89% και ειδικότητα που ξεπερνάει το 60-65% αν και πιθανώς αρκετά “ελλείμματα” εμφανίζουν ήδη ενδείξεις επανακατανομής στο σπινθηρογράφημα των 3 - 4 ωρών από τη χορήγηση.

Να επισημάνουμε, ότι η λήψη της επανακατανομής δεν πρέπει να παραλείπεται, αφενός μεν γιατί μπορεί ήδη να αναδείξει μερική τουλάχιστον αναστροφή των “ελλειμμάτων”, αφετέρου δε διότι περιοχές του μυοκαρδίου με ισχαιμία στην ηρεμία προσλαμβάνουν μικρότερο ποσοστό της δεύτερης χορηγούμενης δόσης συγκριτικά με τις φυσιολογικές περιοχές, με συνέπεια το “έλλειμμα” να μην αναστρέφεται αλλά συχνά να “χειροτερεύει” λόγω αύξησης της διαφοράς κρούσεων. Η μη βελτίωση του “ελλείμματος” μπορεί να ερμηνευτεί ψευδώς ως στοιχείο νέκρωσης, αν γίνει σύγκριση μόνο μεταξύ του σπινθηρογραφήματος κόπωσης και της μελέτης μετά την επαναχορήγηση, χωρίς τη λήψη του σπινθηρογραφήματος των 3 - 4 ωρών. Μία επιπλέον μέθοδος που έχει δοκιμασθεί είναι η επαναχορήγηση του  $^{201}\text{Tl}$  αμέσως μετά το σπινθηρογράφημα κόπωσης και η απεικόνιση μετά 3 - 4 ώρες. Με αυτή την τεχνική φαίνεται να υποεκτιμάται η βιωσιμότητα συγκριτικά με την κλασσική μέθοδο (κόπωση – επανακατανομή – επαναχορήγηση) σε ποσοστό περίπου 25%, ενώ αντίθετα τα αποτελέσματα είναι ικανοποιητικά αν καθυστερήσει η λήψη του σπινθηρογραφήματος επαναχορήγησης 24 ώρες. Γενικά τόσο το πρωτόκολλο που παραλείπει το σπινθηρογράφημα επανακατανομής όσο και το πρωτόκολλο χορήγησης δεύτερης δόσης του



ραδιοφαρμάκου μετά το σπινθηρογράφημα κόπωσης και πριν τη λήψη των 3 - 4 ωρών, δεν έχουν τύχει ευρείας εφαρμογής.

#### **δ) Ηρεμία - Επανακατανομή (ή και Επαναχορήγηση)**

Το σπινθηρογράφημα ηρεμίας-επανακατανομής είναι μία ελκυστική μέθοδος για την ανίχνευση βιώσιμου μυοκαρδίου σε ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε οποιαδήποτε, έστω και υπομέγιστη, μορφή κόπωσης ή φαρμακολογικής φόρτισης, συνήθως λόγω σοβαρής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας. Η βαριά κλινική κατάσταση των ασθενών αυτών καθιστά κρισιμότερη την απόφαση για αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή καρδιακή μεταμόσχευση. Είναι βέβαια προφανές, πως με το πρωτόκολλο αυτό αποκαλύπτεται μόνο η ύπαρξη βιώσιμου μυοκαρδίου ή έστω περιοχών με ισχαιμία στην ηρεμία, αφού η έλλειψη οποιασδήποτε μορφής κόπωσης δεν παρέχει τη δυνατότητα ολοκληρωμένης εκτίμησης της στεφανιαίας νόσου. Έτσι, δεν θα πρέπει να εφαρμόζεται παρά μόνο σε ασθενείς ανίκανους για οποιοδήποτε βαθμό και είδος κόπωσης (ή φόρτισης).

Η αξία αυτού του πρωτοκόλλου έχει τεκμηριωθεί σε αρκετές μελέτες και φαίνεται πως παρέχει πληροφορίες για τη βιωσιμότητα, ανάλογες με το σπινθηρογράφημα κόπωσης - επανακατανομής – επαναχορήγησης, όταν εφαρμόζεται και ποσοτική εκτίμηση της πρόσληψης του  $^{201}\text{Tl}$  (περιοχές με πρόσληψη >50% της μέγιστης έχουν σημαντική πιθανότητα να είναι βιώσιμες). Αναφέρεται άλλωστε πως μέχρι και το 75% των ακινητικών ή δυσκινητικών μυοκαρδιακών τμημάτων (όπως εκτιμούνται με τη ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία) παρουσιάζουν ενδείξεις βιωσιμότητας με την παραπάνω μέθοδο και απ' αυτό το 73 - 90% εμφανίζει βελτίωση της τμηματικής λειτουργίας μετά από επαναγγείωση.

Σε περιπτώσεις αμφιβολιών για την ύπαρξη βιωσιμότητας μετά το σπινθηρογράφημα επανακατανομής, είναι δυνατή η επαναχορήγηση  $^{201}\text{Tl}$  και η επανεκτίμηση (συνήθως) 24 ώρες μετά την αρχική χορήγηση.

#### **ε) Έλεγχος Βιωσιμότητας του Μυοκαρδίου με Ραδιοφάρμακα Επισημασμένα με $^{99\text{m}}\text{Tc}$**

Κυρίως έχει εφαρμοστεί το σπινθηρογράφημα ηρεμίας με  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi με λήψεις ηρεμίας και επανακατανομής (1 και 4 ώρες μετά τη χορήγηση), αν και μπορούμε πιστεύουμε να εξάγουμε ανάλογα συμπεράσματα και για το  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin (ενδεχομένως και για το  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -furifosmin), λόγω των μεγάλων βιοκινητικών ομοιοτήτων μεταξύ αυτών των ραδιοφαρμάκων. Συνήθως λαμβάνεται πρόωμη και αψότερη απεικόνιση του μυοκαρδίου (1 και 4 ώρες μετά τη χορήγηση), σε μία προσπάθεια να απεικονισθεί η ελάχιστη επανακατανομή που παρουσιάζουν και αυτά τα ραδιοφάρμακα (ιδίως το  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi.). Τα μέχρι τώρα αποτελέσματα

χρησιμοποιώντας το  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi δείχνουν υποεκτίμηση της βιωσιμότητας σε ποσοστό μέχρι 60%, με κριτήριο την προεγχειρητική και μετεγχειρητική πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου, ενώ και τα πρώτα αποτελέσματα με  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin και  $^{99m}\text{Tc}$ -furifosmin δεν φαίνονται ιδιαίτερα ικανοποιητικά .

Έχει επίσης εφαρμοστεί και το σπινθηρογράφημα  $^{99m}\text{Tc}$ -teboroxime για την ανάδειξη βιώσιμου μυοκαρδίου, συνήθως σε συνδυασμό με φαρμακολογική φόρτιση, χωρίς ιδιαίτερα ικανοποιητικά αποτελέσματα σε σύγκριση με το  $^{201}\text{Tl}$  .

Ο συνδυασμός των σπινθηρογραφημάτων με ραδιοφάρμακα επισημασμένα με  $^{99m}\text{Tc}$  με κοιλιογραφία πρώτης διόδου ή με καταγραφή των δεδομένων σε πρόγραμμα “πύλης” (gated - tomo) και η ταυτόχρονη εκτίμηση της πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου, αλλά και της κινητικότητας της αριστεράς κοιλίας, μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία της μελέτης. Πάντως με τα μέχρι στιγμής δεδομένα, το  $^{201}\text{Tl}$  (ειδικά όταν γίνεται και επαναχορήγηση) είναι το ραδιοφάρμακο εκλογής για την αποκάλυψη του βιώσιμου μυοκαρδίου με  $\gamma$ -camera προφανώς λόγω της ιδιότητας της επανακατανομής. Το φαινόμενο αυτό μειώνει συνεχώς με την πάροδο του χρόνου τη διαφορά κρούσεων μεταξύ των περιοχών του μυοκαρδίου, είτε η αρχική χορήγηση έγινε στην κόπωση είτε στην ηρεμία είτε ακολούθησε επαναχορήγηση, με αποτέλεσμα ακόμη και τμήματα του μυοκαρδίου με ισχαιμία στην ηρεμία (π.χ. “hibernating” μυοκάρδιο), να εξομοιώνουν προοδευτικά τη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου με τις φυσιολογικά αιματούμενες περιοχές και να βελτιώνεται έτσι η σπινθηρογραφική τους εικόνα.

Να επισημάνουμε τέλος, ότι η χορήγηση νιτρωδών φαρμάκων σε συνδυασμό με όλα τα πρωτόκολλα ελέγχου της βιωσιμότητας του μυοκαρδιακού ιστού (με  $^{201}\text{Tl}$  ή με ραδιοφάρμακα επισημασμένα με  $^{99m}\text{Tc}$ ) αυξάνει την ευαισθησία της μεθόδου, ενώ έχει αξιολογηθεί και το ποσοστό βελτίωσης της μυοκαρδιακής πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου (σε μελέτη με  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi), πριν και μετά τη χορήγηση νιτρώδους, ως κριτήριο ενδεικτικό βιωσιμότητας.

### ⇒ **Ραδιοϊσοτοπική Κοιλιογραφία**

Σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου, η ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία μπορεί να είναι είτε φυσιολογική (σε περιορισμένα - μη διατοιχωματικά συνήθως εμφράγματα), είτε να εμφανίζει περιοχικές διαταραχές της κινητικότητας (σε μικρά διατοιχωματικά εμφράγματα), είτε να παρουσιάζει εκτεταμένη δυσλειτουργία με πτώση του ολικού κλάσματος εξώθησης της αριστεράς κοιλίας (σε εκτεταμένα εμφράγματα). Η κοιλιογραφία ισορροπίας είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για τη διάκριση της διάχυτης υποκινησίας της αριστεράς κοιλίας από την έκπτωση της λειτουργίας της που προκαλείται από ένα αναπτυσσόμενο ανεύρυσμα. Επίσης, η εντόπιση του

έμφραγματος έχει άμεση σχέση με την έκταση της δυσλειτουργίας. Ασθενείς με πρόσθιο έμφραγμα εμφανίζουν γενικά χαμηλότερο κλάσμα εξώθησης συγκριτικά με όσους υπέστησαν κατώτερο έμφραγμα ( 34% έναντι 50%).

Επιπροσθέτως, σε 30% των ασθενών με νέκρωση του κατώτερου τοιχώματος συνυπάρχει και έμφραγμα στη δεξιά κοιλία, ενώ σπάνια η δεξιά κοιλία μπορεί να αποτελεί τη μοναδική εντόπιση της νέκρωσης.

Όταν δεν υπάρχει σημαντικού βαθμού υπολειπόμενη ισχαιμία, το ολικό και περιοχικό κλάσμα εξώθησης παραμένουν ουσιαστικά αμετάβλητα για μία έως δύο εβδομάδες. Ακολούθως εμφανίζεται προοδευτική αύξηση του τελοδιαστολικού όγκου, αντισταθμιστική υπερτροφία των “υγιών” τοιχωμάτων και βελτίωση της λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας, φτάνοντας το μέγιστο εντός τριών μηνών από το επεισόδιο. Μετά από θρομβολυτική αγωγή (ή “εν θερμώ” αγγειοπλαστική) οι ασθενείς συχνά εμφανίζουν εκτεταμένη δυσλειτουργία, η οποία όμως επανέρχεται ταχύτατα προς το φυσιολογικό από τις πρώτες 10 ημέρες μετά το έμφραγμα (“stunned” μυοκάρδιο).

Συχνά οι ασθενείς που υφίστανται έμφραγμα του μυοκαρδίου αναπτύσσουν ανευρυσματοειδή διάταση στην περιοχή της νέκρωσης μέσα στις πρώτες εβδομάδες ή μήνες από το επεισόδιο. Υποψία ανευρύσματος πρέπει να τίθεται σε όσους εμφανίζουν παρατεταμένη δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, εμβολικά φαινόμενα, επαναλαμβανόμενες αρρυθμίες και μόνιμη ανάσπαση του ST διαστήματος στο ΗΚΓ. Τόσο η ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία πρώτης διόδου όσο και η μελέτη ισορροπίας ανιχνεύουν αξιόπιστα τα ανευρύσματα της αριστεράς κοιλίας (ευαισθησία έως 96% και ειδικότητα έως 98%), συνήθως ως περιοχές όπου διακόπτεται το ομαλό τελοδιαστολικό περίγραμμα της αριστεράς κοιλίας και οι οποίες εμφανίζουν διάταση κατά τη συστολή.

Πολλαπλές λήψεις είναι απαραίτητες για τον ακριβή εντοπισμό και την οριοθέτηση του ανευρύσματος, αλλά και για την εκτίμηση της υπολειπόμενης καρδιακής λειτουργίας. Πολύ συχνά, ανευρύσματα της κορυφής οδηγούν σε υποεκτίμηση του κλάσματος εξώθησης, όταν υπολογίζεται από την πρόσθια λοξή αριστερά προβολή, δεδομένου ότι η κινητικότητα της βάσης της αριστεράς κοιλίας υποεκτιμάται από το επιπροβαλλόμενο ανεύρυσμα.

Ιδιαίτερα χρήσιμη είναι η ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία στην ανίχνευση “ψευδοανευρύσματος” που είναι το αποτέλεσμα ρήξης του μυοκαρδίου εντός του περικαρδίου. Τυπικό εύρημα είναι η απεικόνιση μιας επιπλέον κοιλότητας η οποία επικοινωνεί με την αριστερά κοιλία με έναν στενό αυχένα και η οποία πληρώνεται κατά τη διάρκεια της συστολής.

Πολύ σημαντική είναι ακόμη η διατήρηση κάποιου βαθμού κινητικότητας σε ασυnergικά τμήματα του μυοκαρδίου, η βελτίωση της λειτουργίας τους μετά από χορήγηση νιτρώδους ή η παραπέρα πτώση του περιοχικού τους κλάσματος εξώθησης στην κόπωση, ως ενδεικτικά σημεία βιωσιμότητας. Τέτοιες περιπτώσεις συνήθως εμφανίζουν εντυπωσιακή βελτίωση μετά από επιτυχή επαναγγείωση.

### **III. Πρόγνωση Στεφανιαίων Ασθενών**

#### **⇒ Σπινθηρογράφημα Μυοκαρδίου**

Επί σειρά ετών, η στεφανιογραφική βαρύτητα της νόσου είχε θεωρηθεί ως ο κυριότερος προγνωστικός παράγοντας θανάτου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η στεφανιαία όμως αγγειογραφία αποτελεί μία όχι ιδιαίτερα ακριβή μέθοδο για την εκτίμηση της λειτουργικής σημασίας των αγγειακών στενώσεων, ενώ ειδικά η οπτική της εκτίμηση φαίνεται να έχει μεγάλη διακύμανση τόσο μεταξύ διαφόρων παρατηρητών όσο και στον ίδιο τον παρατηρητή, καθώς και μικρή σχέση με τα νεκροτομικά ευρήματα. Οι προσπάθειες για ποσοτική ανάλυση των στενώσεων χρησιμοποιώντας ψηφιακές μεθόδους, καθώς και η συνεκτίμηση παραγόντων όπως το μήκος και η μορφολογία των στενώσεων, βελτιώνουν την προγνωστική αξία της μεθόδου σε κάποιο βαθμό. Το γεγονός όμως είναι πως τα στεφανιαία αγγεία δεν είναι παθητικοί αγωγοί, αλλά ζωντανά όργανα με μεγάλες δυνατότητες αυτορρυθμικής της ροής τους, ενώ υπάρχει και ένας πολύ σημαντικός αριθμός παράπλευρων αγγείων που δεν ανιχνεύονται με τη στεφανιογραφία.

Από την άλλη μεριά, η δοκιμασία κόπωσης παρέχει αρκετά προγνωστικά στοιχεία (διάρκεια της δοκιμασίας, βαθμός κατάστασης του ST, ανταπόκριση της συστολικής αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας στην άσκηση κ.λ.π.), που δίνουν όμως μια πολύ γενική εικόνα της βαρύτητας της ισχαιμίας και του κινδύνου μελλοντικών καρδιακών επεισοδίων.

Το σπινθηρογράφημα διάχυσης του μυοκαρδίου αποτελεί την πλέον αξιόπιστη και μάλιστα αναίμακτη μέθοδο για την πρόγνωση των στεφανιαίων ασθενών, όπως έχει τεκμηριωθεί σε σειρά μελετών, είτε συνδυάζεται με κόπωση είτε με φαρμακολογική φόρτιση. Το σπινθηρογράφημα, ειδικά όταν αξιολογηθούν όλα τα δεδομένα της εξέτασης (τόσο του σπινθηρογραφήματος όσο και της δοκιμασίας κόπωσης) έχει μεγαλύτερη προγνωστική αξία από τα κλινικά δεδομένα, την απλή δοκιμασία κόπωσης αλλά και από τη στεφανιογραφία, ενώ η συνεκτίμηση των στεφανιογραφικών δεδομένων δεν φαίνεται να βελτιώνει σημαντικά την προγνωστική αξία του συνδυασμού κλινικών, υπερηχογραφικών και σπινθηρογραφικών ευρημάτων (συμπεριλαμβανομένων και των δεδομένων της δοκιμασίας κόπωσης). Αντίθετα τα

ευρήματα του σπινθηρογραφήματος έχουν ανεξάρτητη και πρόσθετη προγνωστική σημασία ακόμη και όταν έχει προηγηθεί στεφανιογραφικός έλεγχος. Οι περισσότερες μελέτες αφορούν σπινθηρογράφημα με  $^{201}\text{Tl}$ .

Οι **κυριότερες μεταβλητές** που έχουν αξιολογηθεί ως δείκτες αυξημένου κινδύνου καρδιακού θανάτου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι :

- ◆ Η παρουσία αναστρέψιμων “ελλειμμάτων”
- ◆ Η παρουσία πολλαπλών “ελλειμμάτων” ιδίως όταν εντοπίζονται στην κατανομή και των τριών κύριων στεφανιαίων αγγείων
- ◆ Το μέγεθος των “ελλειμμάτων” ( $>10$  -15% της έκτασης του μυοκαρδίου της αριστεράς κοιλίας), καθώς και η “ένταση” αυτών.
- ◆ Η αυξημένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου στους πνεύμονες ιδίως στην κόπωση (λόγος πρόσληψης πνεύμονα / μυοκαρδίου  $> 0,50 - 0,52$ ) . Ανάλογα δεδομένα ισχύουν και για τις φαρμακολογικές δοκιμασίες.
- ◆ Η παροδική διάταση της αριστεράς κοιλίας κατά την κόπωση ή τη φαρμακολογική φόρτιση.

Φαίνεται σε αρκετές μελέτες, πως η αυξημένη πνευμονική πρόσληψη του  $^{201}\text{Tl}$  έχει μεγαλύτερη προβλεπτική αξία, όταν εκτιμάται ποσοτικά, από την παρουσία παροδικών “ελλειμμάτων” με την προϋπόθεση ότι εκλείπουν άλλοι παράγοντες (εκτός της στεφανιαίας νόσου) που να δικαιολογούν αύξηση της τιμής του. Σημαντικός επιπλέον δείκτης βαρύτητας της στεφανιαίας νόσου είναι και η παροδική διάταση της αριστεράς κοιλίας κατά την κόπωση ή τη φαρμακευτική δοκιμασία . Υπό διερεύνηση είναι η προγνωστική σημασία της καθυστερημένης επανακατανομής (σε μελέτες με  $^{201}\text{Tl}$ ) όπου τα “ελλείμματα” αναστρέφονται στις 24ώρες ή/και μετά από επαναχορήγηση  $^{201}\text{Tl}$ .

Το σπινθηρογράφημα διάχυσης του μυοκαρδίου διακρίνει και τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου. Έτσι οι ασθενείς με φυσιολογικό σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου, σε κόπωση ή φαρμακολογική φόρτιση, έχουν συχνότητα  $< 1\%$  ετησίως θανάτων καρδιακής αιτιολογίας ή εμφράγματος του μυοκαρδίου, συχνότητα παρόμοια με εκείνη του γενικού πληθυσμού, ακόμη και με παρουσία στενώσεων στα στεφανιαία αγγεία. Ανάλογα ευνοϊκή πρόγνωση έχουν και οι ασθενείς με θετική δοκιμασία κόπωσης (ακόμη και με  $\geq 2\text{mm}$  κατάσπαση του ST) όταν το σπινθηρογράφημα είναι φυσιολογικό .

Αν και οι περισσότερες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί με  $^{201}\text{Tl}$ , παρόμοια αποτελέσματα έχουν ανακοινωθεί για το σπινθηρογράφημα με  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi, ενώ ανάλογα είναι και τα πρώτα αποτελέσματα για τα άλλα ραδιοφάρμακα που επισημαίνονται με  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  . Η αδυναμία χρησιμοποίησης της πνευμονικής πρόσληψης

ως επιπλέον προγνωστικού παράγοντα στις μελέτες με ραδιοφάρμακα του τεχνητίου (αν και υπάρχουν πρόδρομες μελέτες που δείχνουν τη σημασία της πνευμονικής πρόσληψης και με τη χρήση αυτών των ραδιοφαρμάκων) μπορεί πιθανόν να αντισταθμιστεί από τα πρόσθετα δεδομένα που προσφέρει η δυνατότητα ταυτόχρονης παροχής πληροφοριών για τη λειτουργία της αριστεράς κοιλίας.

Οι υποψήφιοι ασθενείς για εξωκαρδιακές χειρουργικές επεμβάσεις αποτελούν μία ιδιαίτερη κατηγορία, όπου είναι πολύ σημαντική η προεγχειρητική διαβάθμιση του κινδύνου καρδιακών επεισοδίων κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Έχουν γίνει μελέτες σε ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια, ανεύρυσμα της κοιλιακής αορτής, καθώς και σε υποψήφιους για νεφρική μεταμόσχευση, βαριές ορθοπεδικές επεμβάσεις, κολεκτομή, πνευμονεκτομή κλπ., όπου αποδεικνύεται η μεγάλη προγνωστική αξία του σπινθηρογραφήματος μυοκαρδίου σε συνδυασμό με δοκιμασία κόπωσης ή με φαρμακολογικές δοκιμασίες. Η μέση συχνότητα περιεγχειρητικών καρδιακών επιπλοκών είναι περίπου 1,2% στους ασθενείς με φυσιολογικό σπινθηρογράφημα, ενώ κυμαίνεται στο 15% όταν υπάρχουν ευρήματα ισχαιμίας του μυοκαρδίου στην εξέταση.

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η συμβολή του σπινθηρογραφήματος στους μετεμφραγματικούς ασθενείς, τόσο για τον εντοπισμό της ισχαιμίας και την ανίχνευση πολυαγγειακής νόσου όσο και για τη διάκριση του εμφράγματος από τη βαριά ισχαιμία και τη διαβάθμιση του μελλοντικού κινδύνου των ασθενών. Η ύπαρξη “ελλειμμάτων” που καταλαμβάνουν >40% του μυοκαρδίου της αριστεράς κοιλίας σε σπινθηρογράφημα ηρεμίας τις πρώτες ώρες μετά το επεισόδιο, συνοδεύεται από υψηλή ενδονοσοκομειακή θνητότητα (46%). Ανάλογα δεδομένα υπάρχουν και για το σπινθηρογράφημα με <sup>99m</sup>Tc-sestamibi εντός των πρώτων 24 ωρών μετά το έμφραγμα. Οι ασθενείς με “έλλειμμα” >12% της αριστεράς κοιλίας διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σε αντίθεση με τους ασθενείς που έχουν μικρότερη έκταση “ελλείμματος”. Το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με <sup>201</sup>Tl σε συνδυασμό με υπομέγιστη κόπωση πριν την έξοδο από το νοσοκομείο, φαίνεται να έχει μεγαλύτερη προγνωστική αξία τόσο από την απλή δοκιμασία κόπωσης όσο και από τη στεφανιογραφία, ενώ αντίστοιχη σημασία έχουν οι ανεξάρτητες μεταβλητές που αξιολογήθηκαν γενικά στους στεφανιαίους ασθενείς.

Η συμβολή του σπινθηρογραφήματος μυοκαρδίου με διπυριδαμόλη (ή με αδενοσίνη) στη μετεμφραγματική πρόγνωση των ασθενών επίσης έχει τεκμηριωθεί. Οι φαρμακολογικές αυτές δοκιμασίες φόρτισης έχουν το πλεονέκτημα, έναντι της εργομετρικής δοκιμασίας κόπωσης, να αυξάνουν σε μικρό μόνο βαθμό τις ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, καθιστώντας τις δοκιμασίες ασφαλείς ακόμη και τις

πρώτες 1 - 4 ημέρες μετά το επεισόδιο. Η παρουσία αναστρέψιμων “ελλειμμάτων” πλήρωσης, καθώς και η ύπαρξη βιώσιμου – ισχαιμούντος μυοκαρδίου στην περιοχή του εμφράγματος, αποτελούν δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες με ποσοστά μελλοντικών συμβάντων μέχρι 45%, ενώ αντίθετα οι ασθενείς χωρίς σπινθηρογραφικά ευρήματα ισχαιμίας έχουν πολύ καλή πρόγνωση. Έτσι οι ασθενείς χωρίς αναστρέψιμα “ελλείμματα” δεν φαίνεται να ευνοούνται από περαιτέρω επεμβατική θεραπευτική αγωγή (PTCA - bypass) σε αντίθεση με τους ασθενείς που εμφανίζουν αυτόματη ή προκλητή ισχαιμία στο σπινθηρογράφημα .

Το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με ντομπουταμίνη μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη μετεμφραγματική εκτίμηση των ασθενών. Ιδιαίτερα πλεονεκτήματα παρουσιάζει ο συνδυασμός της σπινθηρογραφικής μελέτης με υπερηχογραφική εκτίμηση της περιοχικής κινητικότητας της αριστεράς κοιλίας, για την ανίχνευση βιώσιμου μυοκαρδίου.

Οι μελέτες με φαρμακολογική φόρτιση φαίνεται να πλεονεκτούν έναντι των μελετών με υπομέγιστη κόπωση, λόγω της μεγαλύτερης ευαισθησίας τους αλλά και της περιορισμένης αύξησης των μυοκαρδιακών αναγκών σε οξυγόνο που προκαλούν (διπυριδαμόλη και αδενοσίνη). Μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζει η διαβάθμιση του κινδύνου σε ασθενείς με έμφραγμα χωρίς Q στο ΗΚΓ, είτε σε ασθενείς μετά από θρομβολυτική αγωγή ή “εν θερμώ” αγγειοπλαστική, όπου το μεγάλο ποσοστό βιώσιμου μυοκαρδίου που βρίσκεται σε κίνδυνο αυξάνει την πιθανότητα μεταγενέστερων καρδιακών συμβάντων . Η παρουσία επανακατανομής στην περιοχή του εμφράγματος, αλλά και η παρουσία σημαντικής εκτάσεως μυοκαρδίου σε κίνδυνο (“jeopardized” μυοκάρδιο) εκτός της ζώνης του εμφράγματος συνδυάζονται με μεγάλη πιθανότητα νέου εμφράγματος ή καρδιακού θανάτου, ενώ αντίθετα οι ασθενείς που έχουν σταθερά “ελλείμματα” στο σπινθηρογράφημα θεωρούνται χαμηλού κινδύνου.

Η διαβάθμιση του κινδύνου στους στεφανιαίους ασθενείς, με ή χωρίς ιστορικό εμφράγματος, καθορίζει σε μεγάλο βαθμό και τη συντηρητική ή επεμβατική θεραπευτική αγωγή που θα εφαρμοστεί. Εκτός των ασθενών με στηθάγχη που δεν ανταποκρίνεται στη φαρμακευτική αγωγή και που είναι υποψήφιοι για επέμβαση επαναγγείωσης (αορτοστεφανιαία παράκαμψη - αγγειοπλαστική), εφόσον δεν υφίσταται αντένδειξη, στους υπόλοιπους πρέπει να εκτιμηθεί προσεκτικά το προσδοκώμενο όφελος, αλλά και ο κίνδυνος νοσηρότητας και θνησιμότητας της επέμβασης . Οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο που ταξινομούνται σύμφωνα με το σπινθηρογράφημα σε κατηγορία υψηλού κινδύνου, φαίνεται πιθανότερο να ωφεληθούν από την επανααιμάτωση, ενώ αντίθετα οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου είναι

μάλλον προτιμότερο να αντιμετωπίζονται συντηρητικά, ανεξάρτητα αν υπάρχει στεφανιογραφικά αποδεδειγμένη νόσος. Ανάλογα δεδομένα ισχύουν και για τους μετεμφραγματικούς ασθενείς, στους οποίους η επαναγγείωση αποβαίνει ωφέλιμη κυρίως όταν υπάρχουν αναστρέψιμα “ελλείμματα” ή και “νησίδες” μυοκαρδίου σε κίνδυνο στην περιοχή του εμφράγματος. Τόσο τα ευρήματα της απλής δοκιμασίας κόπωσης όσο και τα αγγειογραφικά δεδομένα φαίνεται να έχουν μικρότερη προγνωστική αξία σε σύγκριση με το σπινθηρογράφημα.

Παρά τις αντίθετες παλαιότερα απόψεις, οι ασθενείς με ασταθή στηθάγχη φαίνεται να ελέγχονται ικανοποιητικά με συνδυασμένη φαρμακευτική αγωγή. Η διαβάθμιση κινδύνου αυτών των ασθενών είναι ιδιαίτερα σημαντική για την εφαρμογή ή όχι επεμβατικής αγωγής. Το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με  $^{201}\text{Tl}$  ή  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi έχει μεγαλύτερη προβλεπτική ικανότητα μελλοντικού εμφράγματος ή καρδιακού θανάτου συγκριτικά με τα κλινικά και στεφανιογραφικά κριτήρια .

Η μεγάλη προγνωστική αξία του σπινθηρογραφήματος διάχυσης του μυοκαρδίου μπορεί να συμβάλει σημαντικά και στην εξοικονόμηση δαπανών με την ορθολογικότερη παραπομπή των ασθενών σε στεφανιογραφικό έλεγχο και επέμβαση επαναιμάτωσης. Η ανάγκη υποβολής των ασθενών σε στεφανιογραφία και επαναγγείωση βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στη βαρύτητα των σπινθηρογραφικών ευρημάτων και γενικά θεωρείται σκόπιμο όσοι χαρακτηρίζονται χαμηλού κινδύνου να αντιμετωπίζονται συντηρητικά σε αντίθεση με τους υψηλού κινδύνου ασθενείς που κυρίως ωφελούνται από επεμβατική αντιμετώπιση.

Να σημειώσουμε τέλος πως αν και η προγνωστική αξία του σπινθηρογραφήματος μυοκαρδίου με το  $^{201}\text{Tl}$  είναι επαρκώς τεκμηριωμένη, περισσότερα στοιχεία απαιτούνται για την προγνωστική αξία των μελετών με νεότερα ραδιοφάρμακα που επισημαίνονται με  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  και ιδίως της φουριφοσμίνης και του  $^{99\text{m}}\text{TcN-NOET}$ . Είναι πάντως εύλογο να αναμένουμε υψηλή προγνωστική αξία και για το σπινθηρογράφημα με τα παραπάνω ραδιοφάρμακα του τεχνητίου. Ο συνδυασμός του σπινθηρογραφήματος διάχυσης με ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία πρώτης διόδου ή με ανάλυση “πύλης” παρέχει τη δυνατότητα συνεκτίμησης και παραμέτρων της λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας με σημαντική προγνωστική αξία.

### ⇒ **Ραδιοϊσοτοπική Κοιλιογραφία**

Η ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία έχει ιδιαίτερη συμβολή στην πρόγνωση των στεφανιαίων ασθενών, μεγαλύτερη από την απλή δοκιμασία κόπωσης και σε αρκετές μελέτες και από τη στεφανιογραφία και ανάλογη με το σπινθηρογράφημα διάχυσης του μυοκαρδίου. Ασθενείς με κλάσμα εξώθησης στην κόπωση > 50% έχουν μικρή



πιθανότητα καρδιακού θανάτου, ενώ η πιθανότητα αυξάνεται όσο ελαττώνεται το κλάσμα εξώθησης .

Ως ομάδα υψηλού κινδύνου χαρακτηρίζονται όσοι έχουν κλάσμα εξώθησης στην κόπωση < 30 %. Η πτώση του κλάσματος εξώθησης από την ηρεμία στην κόπωση αποτελεί επίσης δυσμενή προγνωστικό παράγοντα, αλλά μάλλον μικρότερης σημασίας, ενώ έχουν αξιολογηθεί και οι δείκτες του ρυθμού εξώθησης και διαστολικής πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας (PER, PFR, κλπ.) καθώς και η μεταβολή τους στην κόπωση. Ιδιαίτερη σημασία για την πρόγνωση των ασθενών έχει η διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων. Η αύξηση του τελοδιαστολικού και κυρίως του τελοσυστολικού όγκου της αριστεράς κοιλίας σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιακών συμβάντων και θανάτου. Έχει επίσης υποστηριχθεί ότι η βελτίωση του ολικού και περιοχικού κλάσματος εξώθησης της αριστεράς κοιλίας (στην ηρεμία) μετά τη χορήγηση νιτροδών φαρμάκων, προβλέπει ανάλογη βελτίωση μετά από επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης .

Αντίστοιχα μεγάλη προγνωστική αξία έχει η λειτουργία της αριστεράς κοιλίας σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Πολλές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την καλή πρόγνωση των ασθενών με κλάσμα εξώθησης στην ηρεμία φυσιολογικό ή κοντά στα φυσιολογικά όρια, ενώ αντίθετα η μείωση του κλάσματος εξώθησης αυξάνει τη θνητότητα . Ασθενείς με κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας (σε ηρεμία) <30% 24 ώρες μετά το έμφραγμα έχουν υψηλό κίνδυνο επιπλοκών αντίθετα με τους ασθενείς που έχουν κλάσμα εξώθησης >45%. Επιπλέον η μεταβολή του κλάσματος εξώθησης 1 - 2 εβδομάδες μετά το επεισόδιο είναι σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας θνητότητας. Η βελτίωση κατά 5% και άνω (σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης <55% στη μελέτη 24 ώρες μετά το έμφραγμα) είναι στοιχείο καλής πορείας των ασθενών, ενώ αντίθετα η μη βελτίωση και ακόμη περισσότερο η πτώση κατά 5% ή και περισσότερο του κλάσματος εξώθησης συνοδεύεται από υψηλά ποσοστά θνητότητας (56% πρόωρης και 67% αψώτερης). Σημαντικό ακόμη εύρημα υψηλού κινδύνου μετά από έμφραγμα είναι η ανάπτυξη ανευρύσματος της αριστεράς κοιλίας . Η παρακολούθηση της λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας με τη μέθοδο VEST σε ασθενείς που υπέστησαν έμφραγμα και ακολούθως υπεβλήθησαν σε θρομβόλυση, φαίνεται να παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την πρόγνωση των ασθενών αυτών. Η εμφάνιση παροδικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας (πτώση του κλάσματος εξώθησης >5% και διάρκειας >1min) ανιχνεύει μία ομάδα ασθενών υψηλής πιθανότητας για μετέπειτα καρδιακά συμβάντα (75% σε διάστημα 19 ± 5 μηνών). Οι ασθενείς αντίθετα που δεν παρουσιάζουν διαταραχή της λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας έχουν πολύ καλύτερη πορεία (14% ποσοστό

καρδιακών συμβάντων στο ίδιο διάστημα παρακολούθησης). Φαίνεται πως επιπλέον σημασία έχει η ανταπόκριση της λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας στην υπομέγιστη κόπωση μερικές μέρες μετά το επεισόδιο. Ασθενείς με κλάσμα εξώθησης <40% στην άσκηση, καθώς και όσοι δεν αυξήσουν κατά τουλάχιστον 5% το κλάσμα εξώθησης στην κόπωση, έχουν αυξημένη πιθανότητα μετεμφραγματικών συμβάντων.

Επίσης, η βελτίωση της ολικής και περιοχικής καρδιακής λειτουργίας μετά από τη θρομβολυτική αγωγή αποτελεί σημείο αναφοράς για την επιτυχία της. Η πτώση του κλάσματος εξώθησης (ολικού ή περιοχικού) στην κόπωση, μετά τη θρομβολυτική θεραπεία, ανιχνεύει βιώσιμο μυοκάρδιο ευρισκόμενο σε “κίνδυνο” και αποτελεί κριτήριο για παραπέρα επεμβατική αγωγή.

#### **IV. Διαχρονική Παρακολούθηση των Στεφανιαίων Ασθενών**

##### **⇒ Σπινθηρογράφημα Μυοκαρδίου**

Είναι προφανής η συμβολή του σπινθηρογραφήματος διάχυσης του μυοκαρδίου στην παρακολούθηση των ασθενών και στην εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος, συντηρητικού ή επεμβατικού.

Όπως έχουμε αναφέρει σε περισσότερο από 50 % των ασθενών με πρόσθιο θωρακικό άλγος η αιτία είναι εξωκαρδιακή και συχνά μπορεί στον ίδιο ασθενή να συνυπάρχει καρδιακή και εξωκαρδιακή αιτία, ενώ σύνηθες είναι ακόμη άτυπα προκάρδια ενοχλήματα στεφανιαίων ασθενών να οφείλονται σε άγχος. Ειδικά οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη, εμφανίζουν αρκετό καιρό μετά την επέμβαση συμπτωματολογία που μπορεί να οφείλεται στο χειρουργικό τραύμα. Η δυνατότητα του σπινθηρογραφήματος και ιδιαίτερα του τομογραφικού να αναδεικνύει την ισχαιμία και να τη συσχετίζει με τη γνωστή στεφανιαία ανατομία, παρέχει αντικειμενική εκτίμηση της επιτυχίας της επέμβασης, αποκαλύπτει απρόβλεπτες επιπλοκές (αρκετοί ασθενείς εμφανίζουν “βωβό” έμφραγμα λίγο καιρό μετά την επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης) και επιτρέπει την αξιολόγηση μελλοντικών συμπτωμάτων. Είναι γενικά αποδεκτό ότι οι ασθενείς με επανεμφάνιση ισχαιμικών – προκάρδιων συμπτωμάτων μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη είναι χρήσιμο να υποβάλλονται σε σπινθηρογραφικό έλεγχο, ενώ αρκετοί ερευνητές προτείνουν τη σπινθηρογραφική μελέτη ακόμη και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς 5 - 7 έτη μετά το “bypass”. Το υψηλό ποσοστό ασθενών με “hibernating” μυοκάρδιο που υποβάλλονται σε επέμβαση CABG καθιστά σκόπιμο να αναμένει κανείς τη μέγιστη βελτίωση της αιμάτωσης (και της λειτουργίας) της αριστεράς κοιλίας τουλάχιστον 3 μήνες μετά την επαναγγείωση. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η αρνητική προγνωστική αξία του φυσιολογικού σπινθηρογραφήματος (σε

συνδυασμό με κόπωση ή φαρμακολογικές δοκιμασίες) η οποία φτάνει το 95% σε ασυμπτωματικούς και το 90% σε ασθενείς με άτυπα προκάρδια ενοχλήματα.

Ανάλογη είναι η αξία του σπινθηρογραφήματος διάχυσης του μυοκαρδίου στην παρακολούθηση των ασθενών που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική και στην ανίχνευση της επαναστένωσης. Το χρονικό διάστημα μετά την επέμβαση στο οποίο πραγματοποιείται ο σπινθηρογραφικός έλεγχος ποικίλει, αλλά θεωρείται σκόπιμο να αναμένουμε 2 έως 4 εβδομάδες για την εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος. Λαμβάνοντας υπόψη ότι το μεγαλύτερο ποσοστό επαναστένωσης συμβαίνει τους πρώτους 6 μήνες μετά την αγγειοπλαστική, θεωρείται από πολλούς ιδιαίτερα χρήσιμη η σπινθηρογραφική εκτίμηση των ασυμπτωματικών ασθενών στο εξάμηνο από την επέμβαση, ιδιαίτερα δε των ασθενών υψηλού κινδύνου για επαναστένωση (π.χ. πολυαγγειακοί ασθενείς, διαβητικοί) καθώς και των ασθενών που ήταν ασυμπτωματικοί προ της αγγειοπλαστικής. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου κυμαίνεται μεταξύ 76-96% και 71-77% στην ανάδειξη ασθενών με επαναστένωση, ενώ στην ανίχνευση της επαναστένωσης συγκεκριμένων αγγείων η ευαισθησία και η ειδικότητα υπολογίζονται σε 66-90% και 77-89% αντίστοιχα. Να σημειώσουμε επίσης ότι η διενέργεια σπινθηρογραφήματος πριν την επέμβαση (αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη) ή σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την επαναμάτωση βελτιώνει την αξία της μεθόδου στην ανίχνευση επαναστένωσης.

Σημαντική είναι τέλος η συμβολή του σπινθηρογραφήματος στην παρακολούθηση των ασθενών που ελέγχονται με φαρμακευτική αγωγή, στην ανίχνευση εκείνων που παρά την αγωγή παρουσιάζουν “σιωπηρή ισχαιμία”, καθώς και στην επιλογή της κατάλληλης χρονικής στιγμής για ενδεχόμενη υποβολή τους σε επαναγγείωση.

### ⇒ **Ραδιοϊσοτοπική Κοιλιογραφία**

Η δυνατότητα της ραδιοϊσοτοπικής κοιλιογραφίας (ιδιαίτερα της ισορροπίας) να υπολογίζει με ακρίβεια μικρές διαταραχές της περιοχικής και ολικής καρδιακής λειτουργίας, την καθιστά αξιόπιστη μέθοδο για την τεκμηρίωση και παρακολούθηση της εφαρμοζόμενης φαρμακευτικής ή επεμβατικής αγωγής.

Ειδικά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική, η κοιλιογραφία αναδεικνύει πρώιμα τη βελτίωση της κινητικότητας μετά από επιτυχή διάνοιξη του αγγείου, καθώς και την εκ νέου δυσλειτουργία σε περίπτωση επαναστένωσης.

Η αξία της ραδιοϊσοτοπικής κοιλιογραφίας στην παρακολούθηση των ασθενών που υποβάλλονται σε επαναγγείωση (PTCA ή CABG) αυξάνεται όταν συγκρίνεται με κοιλιογραφία πριν την επέμβαση.

Είναι αξιοσημείωτο ότι πολλά καρδιολογικά φάρμακα όπως η προπρανολόλη, η νιφεδιπίνη, τα νιτρώδη και η καπτοπρίλη, επηρεάζουν τις παραμέτρους της μελέτης, τόσο στην ηρεμία όσο και στην κόπωση, στοιχείο που πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν στις περιπτώσεις που η εξέταση εκτελείται υπό αγωγή.

### Εισαγωγή

Η Ποζιτρονική Τομογραφία (Positron Emission Tomography – PET) αποτελεί εδώ και 20 περίπου έτη το πλέον αναπτυσσόμενο πεδίο της Πυρηνικής Ιατρικής. Οι κλινικές εφαρμογές της απεικόνισης PET, ιδιαίτερα στην Ογκολογία, θεωρούνται ανεκτίμητες τόσο για την αρχική διάγνωση και σταδιοποίηση όσο και για την παρακολούθηση των ογκολογικών ασθενών, καθώς και για την αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος και την πρόγνωση της πορείας τους. Σημαντικές επίσης είναι οι εφαρμογές της PET απεικόνισης στη Νευρολογία – Ψυχιατρική, στην Καρδιολογία και στη γονιδιακή απεικόνιση.

Υπολογίζεται ότι πάνω από το **80% των εξετάσεων PET αφορούν ογκολογικούς ασθενείς**. Η χρήση της PET βασίζεται στην ιδιότητα των κακοήθων νεοπλασμάτων να εμφανίζουν αυξημένη αιμάτωση (αν και συνήθως, λόγω του άναρχου πολλαπλασιασμού, σημαντικό ποσοστό κυττάρων στον όγκο είναι υποξικά ή ανοξικά), αυξημένη γλυκόλυση, αυξημένη πρωτεϊνσύνθεση και σύνθεση DNA και ιδιαίτερη αντιγονική συμπεριφορά. Οι παραπάνω παθοφυσιολογικές και βιοχημικές μεταβολές των νεοπλασμάτων είναι εφικτό να απεικονιστούν με ανάλογα ραδιοφάρμακα όπως τα  $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ ,  $^{62}\text{Cu-PTSM}$  για την εκτίμηση της αιματικής ροής, η  $^{18}\text{F-fluoromisonidazole}$  για την απεικόνιση της υποξίας των νεοπλασμάτων, η  $^{18}\text{F-FDG}$  ως δείκτης της γλυκόλυσης, επισημασμένα ανάλογα αμινοξέων ( $^{11}\text{C-L-methionine}$ ,  $^{11}\text{C-tyrosine}$ ,  $^{18}\text{F-fluoroalanine}$ ,  $^{18}\text{F-fluorotyrosine}$ ), επισημασμένα ανάλογα βάσεων του DNA ( $^{11}\text{C-thymidine}$ ,  $^{18}\text{F-fluorodeoxyuridine}$ ,  $^{18}\text{F-adenosine}$ ,  $^{18}\text{F-ethyluracil}$ ) και ραδιοφάρμακα όπως η  $^{18}\text{F-}\beta\text{-estradiol}$  για την απεικόνιση οιστρογονικών υποδοχέων, η  $^{11}\text{C-hydroxyephedrine}$  για την απεικόνιση του αδρενεργικού ιστού (π.χ. σε φαιοχρωμοκυττώματα). Χρησιμοποιούνται επίσης επισημασμένα χημειοθεραπευτικά φάρμακα ( $^{18}\text{F-fluorodeoxyuridine}$ ,  $^{18}\text{F-fluorouracil}$ ,  $^{13}\text{N-cisplatin}$ ,  $^{11}\text{C-ethonal}$ ) για την πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας της μετέπειτα χημειοθεραπευτικής αγωγής, καθώς κι επισημασμένα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι αντιγόνων των όγκων.

Σημαντικής αξίας είναι η δυνατότητα που παρέχει η μεθοδολογία PET για ποσοτικές αναλύσεις, είτε απόλυτες (π.χ. υπολογισμός της αιματικής ροής) είτε σχετικές (ημιποσοτικές αναλύσεις). Στην κλινική πράξη εφαρμόζεται συνήθως η ημιποσοτική εκτίμηση της συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου σε περιοχές ενδιαφέροντος (π.χ. όγκους) συγκριτικά με άλλες περιοχές που θεωρούνται

φυσιολογικές. Η ημιποσοτική ανάλυση δεν αντικαθιστά την οπτική εκτίμηση της εξέτασης, συμβάλλει όμως στην πλέον αντικειμενική αξιολόγηση των ευρημάτων, γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό όχι μόνο στη διάγνωση, αλλά κυρίως στην παρακολούθηση των ασθενών και στον έλεγχο της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Η κύρια παράμετρος που χρησιμοποιείται για την ημιποσοτική ανάλυση της εξέτασης είναι η SUV (Standardized Uptake Value) σύμφωνα με τη σχέση:

$$SUV = \frac{\text{συγκέντρωση ραδιενέργειας (Bq)/g ιστού}}{\text{χορηγηθείσα δόση (Bq)/βάρος σώματος (g)}} \\ (\text{φ.τ.} \leq 1).$$

Εναλλακτικά χρησιμοποιείται η παράμετρος SUV<sub>max</sub> που εκφράζει τη μέγιστη τιμή της SUV εντός της περιοχής ενδιαφέροντος (Region of Interest – ROI). Γενικά στους ογκολογικούς ασθενείς, η εξαφάνιση ενός ευρήματος ή η μείωση της συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου στις παθολογικές εστίες (πτώση του SUV ή SUV<sub>max</sub>) αποτελούν ευνοϊκό προγνωστικό δείκτη και κριτήριο καλής ανταπόκρισης στην εφαρμοζόμενη αγωγή, ενώ αντίθετα η προοδευτικά αυξανόμενη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου σε διαδοχικές μελέτες ή η επανεμφάνιση καθώς και η εμφάνιση νέων εστιών, είναι σημεία κακής εξέλιξης της νόσου.

Ιδιαίτερη κλινική σημασία έχει η συνεκτίμηση των λειτουργικών (PET) και ανατομικών (CT/MRI) ευρημάτων. Η επιπροβολή (σύντηξη-fusion) της λειτουργικής και μορφολογικής εικόνας επιτυγχάνεται με τη βοήθεια H/Y και τη χρήση κατάλληλου λογισμικού, ενώ τα τελευταία χρόνια έχουν εισαχθεί υβριδικά συστήματα PET/CT που παρέχουν τη δυνατότητα εκτέλεσης και των δύο εξετάσεων (της CT και της PET) κατά τη διάρκεια μίας συνεδρίας. Η συνδυασμένη PET/CT απεικόνιση πλεονεκτεί, δεδομένου ότι επιτυγχάνεται ανατομική ταύτιση των εικόνων (περιορισμός τεχνικών σφαλμάτων που σχετίζονται με κίνηση ή διαφορετική τοποθέτηση του ασθενή, καθώς και με την επιλογή διαφορετικών πεδίων απεικόνισης), αλλά και ολοκλήρωση και των δύο εξετάσεων σε μία συνεδρία. Επιπλέον, με τη χρήση της ακτινοβολίας X που εκπέμπεται κατά τη CT, επιτυγχάνεται ταχύτατη διόρθωση για την εξασθένηση και το σκεδασμό της ακτινοβολίας (attenuation/scatter correction) στη μελέτη PET μειώνοντας πλέον σημαντικά τη διάρκεια της εξέτασης (από 60-70min σε 35-45min), ελαχιστοποιώντας έτσι την ταλαιπωρία του εξεταζόμενου και περιορίζοντας το κόστος. Η επικρατούσα σήμερα άποψη συνίσταται στην εκτέλεση υψηλής ποιότητας σπινθηρογραφήματος PET σε συνδυασμό με επίσης υψηλής ποιότητας- διαγνωστική CT (παρά την πιθανότητα παρουσίας τεχνικών προβλημάτων που σχετίζονται με τις αναπνευστικές

κινήσεις του εξεταζόμενου και τη χορήγηση υλικού αντίθεσης), αν και σε αρκετά κέντρα εκτελείται χαμηλής δόσης - μη διαγνωστική CT που χρησιμεύει μόνο για τον ανατομικό προσδιορισμό των ευρημάτων της PET και τη διόρθωση για την εξασθένηση – σκεδασμό της ακτινοβολίας. Η κλινική εφαρμογή των συστημάτων PET/CT είναι ακόμη υπό αξιολόγηση, αν και τα πρώτα δεδομένα δείχνουν υπεροχή της μεθόδου στην αρχική διάγνωση και σταδιοποίηση των νεοπλασμάτων, στην εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία, στην επιλογή κατάλληλης θέσης για βιοψία, στην εκτέλεση καθοδηγούμενης διαδερμικής χειρουργικής επέμβασης ή εμβολισμού, καθώς και στο σχεδιασμό του πεδίου ακτινοβολήσης.

### **<sup>18</sup>FDG (fluorodeoxyglucose)**

Το ραδιοφάρμακο που χρησιμοποιείται συχνότερα στο σπινθηρογράφημα με PET camera, ιδίως στην Ογκολογία, είναι η <sup>18</sup>FDG. Πρόκειται για επισημασμένο ανάλογο της γλυκόζης που συγκεντρώνεται στα κύτταρα όπως η γλυκόζη, φωσφορυλιώνεται, αλλά δεν μεταβολίζεται περαιτέρω, επιτρέποντας έτσι την απεικόνιση. Τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν αυξημένο ρυθμό αερόβιας και αναερόβιας γλυκόλυσης με αποτέλεσμα να συγκεντρώνουν εκλεκτικά την <sup>18</sup>FDG.

Η χορήγηση του ραδιοφαρμάκου γίνεται ενδοφλεβίως, η συνήθης δόση κυμαίνεται μεταξύ 370-555 MBq, ενώ η σπινθηρογραφική απεικόνιση αρχίζει μετά από περίπου 45-60 min. και στους ογκολογικούς ασθενείς περιλαμβάνει τουλάχιστον το τμήμα του ανθρώπινου σώματος από την κεφαλή μέχρι και τους μηρούς, ενώ σε αρκετές περιπτώσεις απαιτούνται και πρόσθετες λήψεις.

Απολύτως αναγκαία είναι η κατάλληλη προετοιμασία του εξεταζόμενου πριν από τον προγραμματισμό και την εκτέλεση του σπινθηρογραφήματος. Το ιστορικό, εκτός από το κλινικό ζητούμενο της εξέτασης και τα κλινικοεργαστηριακά δεδομένα του ασθενούς, συμπεριλαμβάνει την ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη, την ψυχοκινητική εκτίμηση του εξεταζόμενου ώστε να μπορεί να ανταπεξέλθει στη διαδικασία της εξέτασης και τα σωματομετρικά του στοιχεία (βάρους, ύψος), ενώ θα πρέπει να εκτιμηθεί προσεκτικά η αναγκαιότητα της μελέτης σε περιπτώσεις εγκυμοσύνης.

Ακόμη και σε διαβητικούς ασθενείς τα επίπεδα σακχάρου δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα 150mg% (αν και ορισμένα κέντρα προχωρούν στην εκτέλεση της εξέτασης με τιμές έως και 200mg%). Η ρύθμιση του σακχάρου δεν πρέπει να πραγματοποιείται με τη χορήγηση ινσουλίνης πριν την εξέταση (έως και δύο ώρες

πριν τη χορήγηση της  $^{18}\text{F}$ FDG). Γενικά τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στην κυκλοφορία ανταγωνίζονται με την  $^{18}\text{F}$ FDG για τη σύνδεση με τους υποδοχείς γλυκόζης της κυτταρικής μεμβράνης με αποτέλεσμα να ελαττώνεται η ενδοκυτταρική συγκέντρωση της  $^{18}\text{F}$ FDG. Επιπλέον η υπεργλυκαιμία αλλά και η υπερινσουλιναίμια (ως συνέπεια της υπεργλυκαιμίας) αυξάνουν τη συγκέντρωση της  $^{18}\text{F}$ FDG στους μύες και στην καρδιά με συνέπεια την πτωχή ποιότητα απεικόνισης.

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η καλή ενυδάτωση του εξεταζόμενου πριν την εξέταση (λήψη τουλάχιστον 1,5lt υγρών την παραμονή και 750 ml την ημέρα της εξέτασης). Οι ασθενείς πρέπει να είναι νηστικοί τουλάχιστον έξι ώρες πριν από τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου, ενώ συνιστάται και η αποφυγή του καπνίσματος. Απολύτως απαραίτητο είναι να αποφεύγουν κάθε είδους μυική άσκηση (κινήσεις, μάσηση τσίγλας, έντονες οφθαλμικές κινήσεις κτλ), το χρονικό διάστημα λίγο πριν τη έγχυση της  $^{18}\text{F}$ FDG, αλλά και ακολούθως μέχρι να ολοκληρωθεί η σπινθηρογράφηση. Ο ασθενής παραμένει ξαπλωμένος σε ήσυχο και με χαμηλό φωτισμό περιβάλλον, ενώ σε μερικές περιπτώσεις χορηγείται και διαζεπάμη ως μυοχαλαρωτικό.

Δεδομένου ότι η  $^{18}\text{F}$ FDG απεκκρίνεται εκλεκτικά με τα ούρα, αρκετά κέντρα χορηγούν διουρητικό αμέσως μετά την έγχυση του ραδιοφαρμάκου, ενώ συνιστάται καθητηριασμός της ουροδόχου κύστης σε όσες περιπτώσεις απαιτείται ενδεδειγμένος έλεγχος της πυέλου ή σε ασθενείς με ακράτεια ούρων. Στις περιπτώσεις που δεν τοποθετείται ουροκαθετήρας, ο ασθενής ουρεί πριν την έναρξη της απεικόνισης. Παράλληλα αντικαθίσταται και το «σακουλάκι» σε τυχόν υπάρχουσα κολοστομία.

Η  $^{18}\text{F}$ FDG συγκεντρώνεται φυσιολογικά σε πολλά όργανα του ανθρώπινου σώματος, ανάλογα με ότι ισχύει για τη γλυκόζη. Η γνώση της φυσιολογικής κατανομής του ραδιοφαρμάκου είναι αναγκαία για την αναγνώριση των παθολογικών ευρημάτων. Έντονη συγκέντρωση της  $^{18}\text{F}$ FDG εμφανίζουν ο εγκέφαλος, το πυελοκαλυκτικό σύστημα και η ουροδόχος κύστη (το ραδιοφάρμακο απεκκρίνεται σε μεγάλο ποσοστό από το ουροποιητικό). Μέτριας έντασης συγκέντρωση παρατηρείται στο ήπαρ, στο μυελό των οστών, στην καρδιά (αν και η πρόσληψη στο μυοκάρδιο ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με την λήψη ή όχι τροφής και το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από τη χορήγηση μέχρι την απεικόνιση), στα μεγάλα αγγεία, στο θύμο αδένα (σε νεαρά άτομα ηλικίας κάτω των 25 ετών), στις αμυγδαλές, στο θυρεοειδή αδένα, στους πυρήνες οστέωσης νεαρών ατόμων (πριν ολοκληρωθεί η ανάπτυξη), στις αρθρώσεις, στο υπερκλείδιο λίπος και στους σιελογόνους αδένες. Χαμηλής εντάσεως συγκέντρωση της  $^{18}\text{F}$ FDG επισημαίνεται στο θώρακα και στο μεσοθωράκιο, στη στοματοφαρυγγική κοιλότητα, στο έντερο, στο σπλήνα, στους μαστούς και ιδίως στις θηλές (η απεικόνιση των μαστών είναι εντονότερη στο τέλος του



εμμηνορυσιακού κύκλου και σε θηλάζουσες γυναίκες) και στη μήτρα. Η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου από τους μύες εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη μυική δραστηριότητα το χρονικό διάστημα λίγο πριν και μετά τη χορήγηση, για αυτό συνιστάται απόλυτη ακινησία πριν και κυρίως μετά την έγχυση της <sup>18</sup>FDG. Αυξημένη συγκέντρωση παρατηρείται συχνά στους μύες της κεφαλής και του τραχήλου και μπορεί να προκαλέσει διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα (συνήθως από διηθημένους λεμφαδένες).

Υπάρχουν επίσης περιπτώσεις όπου κατά τη σπινθηρογραφική απεικόνιση ογκολογικών ασθενών, η αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου οφείλεται σε άλλες παθολογικές (μη νεοπλασματικές) παθήσεις, όπως φλεγμονές (κοκκιωματώδεις νόσοι, αρθρίτιδα, οστεομυελίτιδα, εκκολπωματίτιδα, θυρεοειδίτιδα, πνευμονίτιδα συχνά μετά από ακτινοθεραπεία κτλ), πρόσφατα κατάγματα/κακώσεις και μετεγχειρητικές ουλές. Συχνές τέλος αιτίες artefacts αποτελούν η παραμονή ραδιενέργειας στο ουροποιητικό ή η απώλεια ούρων, η μυική συστολή και η εξωαγγειακή χορήγηση του ραδιοφαρμάκου που συχνά οδηγεί σε συγκέντρωσή του σε επιχώριους λεμφαδένες.

### **Εφαρμογές**

Η εφαρμογή της τεχνικής PET στην Ογκολογία παρέχει σημαντικά δεδομένα για τη διάγνωση και χαρακτηρισμό της νεοπλασματικής νόσου, τη σταδιοποίηση και επανασταδιοποίηση της κακοήθειας, την επιλογή της καταλληλότερης (πιο «θερμής») θέσης για βιοψία, την παρακολούθηση του ασθενούς και την εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπευτική αγωγή (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία), την πρόωπη διάγνωση υποτροπής, την πρόγνωση και τον σχεδιασμό των ακτινοθεραπευτικών πεδίων. Σε όλες τις περιπτώσεις αξιολογείται ποιοτικά και ημιποσοτικά- ποσοτικά η συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου.

**Ιδιαίτερη σημασία έχει το γεγονός ότι στο 30% περίπου των ογκολογικών ασθενών, η αγωγή τροποποιείται σύμφωνα με τα δεδομένα του σπινθηρογράφηματος PET.**

Ο **καρκίνος του πνεύμονα** αποτελεί μία από τις πρώτες παθήσεις στις οποίες χρησιμοποιήθηκε η απεικόνιση PET. Με το σπινθηρογράφημα PET γίνεται συχνά διαφορική διάγνωση του μονήρους πνευμονικού όζου (κακοήθης ή καλοήθης βλάβη), ενώ συμβάλλει καθοριστικά στη σταδιοποίηση του καρκίνου – ανίχνευση μεταστάσεων και στην εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Ιδιαίτερα

σημαντική είναι η δυνατότητα εκτίμησης της νεοπλασματικής διήθησης των λεμφαδένων ανεξάρτητα από το μέγεθός τους (όπως εκτιμάται με τη CT ή την MRI), καθώς και η αξιολόγηση υπολειπόμενης, μετά τη θεραπεία, μάζας για το αν αντιστοιχεί σε ουλώδη ή νεοπλασματικό ιστό.

Το ραδιοφάρμακο που χρησιμοποιείται συνήθως είναι η  $^{18}\text{F}$ FDG (σπανιότερα χρησιμοποιούνται άλλα ραδιοφάρμακα όπως η  $^{11}\text{C}$ -1-μεθειονίνη).

Τα αποτελέσματα από την εφαρμογή της τεχνικής PET κρίνονται ιδιαίτερα ικανοποιητικά. Συγκεκριμένα η ευαισθησία και η ειδικότητα για τη διάγνωση του όγκου κυμαίνονται μεταξύ 91-96% και 68-73%, ενώ η ακρίβεια φτάνει το 82%. Στη σταδιοποίηση της νόσου η ευαισθησία, η ειδικότητα και η ακρίβεια της μεθόδου φτάνουν το 83%, 92% και 90% αντίστοιχα, ενώ για τη διάγνωση υποτροπής η ευαισθησία φτάνει το 98%, η ειδικότητα το 92% και η ακρίβεια το 96%. Η αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπευτική αγωγή επιτυγχάνεται με ευαισθησία 94% και ειδικότητα 90%, ενώ η ευαισθησία για τη διάγνωση οστικών μεταστάσεων πλησιάζει το 81%. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι το γεγονός ότι τα δεδομένα του PET σπινθηρογραφήματος οδήγησαν σε μετατροπή της θεραπευτικής αγωγής στο 37% των ασθενών.

Οι **όγκοι του εγκεφάλου** συγκαταλέγονται επίσης στις πρώτες εφαρμογές της απεικόνισης PET, χρησιμοποιώντας είτε  $^{18}\text{F}$ FDG είτε άλλα ραδιοφάρμακα και κυρίως την  $^{11}\text{C}$ -1-μεθειονίνη. Η πρόσληψη της  $^{18}\text{F}$ FDG θεωρείται ανάλογη του βαθμού κακοήθειας. Σύμφωνα και με όσα αναφέραμε παραπάνω, στους ασθενείς με εγκεφαλική νεοπλασία το σπινθηρογράφημα PET συμβάλλει καθοριστικά στην εκτίμηση του βαθμού κακοήθειας του όγκου καθώς και της μεταβολής του με την πάροδο του χρόνου και τη θεραπευτική αγωγή, στον καθορισμό της καταλληλότερης θέσης για βιοψία (της περιοχής εκείνης δηλ. με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου), στην πρόγνωση του ασθενούς, στην αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και στη διαφορική διάγνωση μεταξύ νεοπλασματικού ιστού και νέκρωσης σε περιπτώσεις όπου ανιχνεύεται υπολειπόμενη μάζα. Η ευαισθησία και η ειδικότητα για τον χαρακτηρισμό της βλάβης φτάνουν το 94% και 77% αντίστοιχα, ενώ για την ανίχνευση υποτροπής το 79% και 77%. Η αξιολόγηση της ανταπόκρισης στην αγωγή επιτυγχάνεται με ευαισθησία 82% και ειδικότητα 83%, ενώ σύμφωνα με τα ευρήματα της PET μεταβάλλεται η θεραπεία στο 31% των ασθενών.

Στον **καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού** η απεικόνιση PET (με  $^{18}\text{F}$ FDG) συμβάλλει κυρίως στην έγκαιρη διάγνωση της νόσου, στη σταδιοποίηση και επανασταδιοποίηση (έλεγχος μεταστατικών εστιών), στη διάγνωση υποτροπής και στη διαφορική της διάγνωση από ουλώδη ιστό. Η ευαισθησία, η ειδικότητα και η

ακρίβεια της μεθόδου για τη διάγνωση του καρκίνου φτάνουν το 94%, 87% και 94% αντίστοιχα, η ευαισθησία και η ειδικότητα για τον έλεγχο υποτροπής φτάνουν το 94% και 87%, ενώ με την εφαρμογή της PET αλλάζει η θεραπευτική αγωγή στο 36% των ασθενών.

Αντίστοιχα στοιχεία υπάρχουν για την αξία της  $^{18}\text{F}$ FDG-PET σε ασθενείς που πάσχουν από **καρκίνο του οισοφάγου και του στομάχου**. Η ευαισθησία και η ειδικότητα για τη διάγνωση της νόσου φτάνουν το 96% και 95% αντίστοιχα, ενώ για τη σταδιοποίηση το 73% και 90%. Να αναφέρουμε επίσης ότι σε αρκετές περιπτώσεις εκτός της  $^{18}\text{F}$ FDG χρησιμοποιείται και η  $^{11}\text{C}$ -χολίνη. Η ευαισθησία, η ειδικότητα και η ακρίβεια της μεθόδου σε ασθενείς με **καρκίνο παγκρέατος** φτάνουν το 94%, 90% και 92% ενώ οι αντίστοιχες τιμές για τη σταδιοποίηση του καρκίνου είναι 83%, 82% και 81%.

Η δυνατότητα της τεχνικής PET να απεικονίζει τους διηθημένους λεμφαδένες ανεξάρτητα από το μέγεθός τους (με τις ακτινολογικές τεχνικές παθολογικοί θεωρούνται οι λεμφαδένες με μέγεθος >1cm) έχει βρει ιδιαίτερη εφαρμογή σε ασθενείς με **κακοήθη λεμφώματα (Hodgkin's, non-Hodgkin's)**. Το σπινθηρογράφημα PET υπερτερεί του κλασσικού σπινθηρογραφήματος με  $^{67}\text{Ga}$ , τόσο στην ποιότητα απεικόνισης όσο και στη σημαντικά απλούστερη διαδικασία. Με τη μέθοδο PET (και ειδικά με PET-CT) επιτυγχάνεται ακριβής σταδιοποίηση της νόσου κατά τη διάγνωση και επανασταδιοποίηση κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση της θεραπευτικής αγωγής, ανιχνεύονται οι υποτροπές, πραγματοποιείται διαφορική διάγνωση μεταξύ νεοπλασματικού και νεκρωμένου ιστού, ενώ τα αποτελέσματα της εξέτασης έχουν μεγάλη προγνωστική αξία για τους ασθενείς.

Συνήθως χρησιμοποιείται η  $^{18}\text{F}$ FDG ενώ σε αρκετές περιπτώσεις χορηγείται  $^{11}\text{C}$ -μεθειονίνη. Η ευαισθησία του PET σπινθηρογραφήματος για την ανίχνευση των βλαβών και τη σταδιοποίηση της νόσου επιτυγχάνεται με ευαισθησία 90%, ειδικότητα 93% και ακρίβεια 88%, ενώ ο έλεγχος υποτροπής με ευαισθησία 87%, ειδικότητα 93% και ακρίβεια 88%. Για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία η ευαισθησία και η ειδικότητα της  $^{18}\text{F}$ FDG-PET φτάνει το 90% και 93% αντίστοιχα.

Ανάλογη είναι και η εφαρμογή του σπινθηρογραφήματος PET σε ασθενείς με **κακοήθες μελάνωμα**. Το μελάνωμα μπορεί να εμφανίζει μεταστάσεις σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος για αυτό το λόγο η απεικόνιση πρέπει να καλύπτει όλο το σώμα (συμπεριλαμβανομένης της κεφαλής και των άκρων). Με την εφαρμογή της  $^{18}\text{F}$ FDG-PET, η σταδιοποίηση της νόσου επιτυγχάνεται με ευαισθησία 90-100%, ειδικότητα 67-100% και ακρίβεια 91%.

Για τη μελέτη των **όγκων κεφαλής-τραχήλου** με σπινθηρογράφημα PET, χορηγούνται συνήθως  $^{18}\text{F}$ FDG ή  $^{11}\text{C}$ -μεθειονίνη. Κύριες ενδείξεις της μελέτης αποτελούν η εντόπιση και η εκτίμηση της έκτασης του πρωτοπαθούς όγκου, η σταδιοποίηση, ο έλεγχος υποτροπής (δ.δ. από νέκρωση) και η παρακολούθηση των ασθενών σε συνδυασμό με την αξιολόγηση της θεραπευτικής αγωγής. Η ευαισθησία, η ειδικότητα και η ακρίβεια της  $^{18}\text{F}$ FDG-PET για τη σταδιοποίηση της νόσου φτάνουν στο 87%, 89% και 88% αντίστοιχα, ενώ για την ανάδειξη υποτροπής στο 83%, 82% και 81%.

Σε ασθενείς με **καρκίνο του μαστού** εκτός της  $^{18}\text{F}$ FDG και της  $^{11}\text{C}$ -μεθειονίνης, χρησιμοποιούνται και επισημασμένα με  $^{18}\text{F}$  ανάλογα των οιστρογόνων για την ανίχνευση οιστρογονικών υποδοχέων και την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία με ταμοξιφαίνη. Η PET απεικόνιση είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για τη διαφορική διάγνωση όγκων που εμφανίζονται σε ευμεγέθεις μαστούς, σε μαστούς μετά από εμφύτευση σιλικόνης, καθώς και μετά από θεραπεία για Ca μαστού. Συμβάλλει επίσης στην αρχική σταδιοποίηση και επανασταδιοποίηση της νόσου με την ανίχνευση μεταστατικών εστιών και τη διάγνωση υποτροπής, καθώς και στην αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Η διάγνωση και σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού με την τεχνική PET επιτυγχάνονται με ευαισθησία 91%, ειδικότητα 88% και ακρίβεια 90%.

Ανάλογη είναι και η κλινική συμβολή της μεθόδου PET σε ασθενείς με **καρκίνο ωοθηκών, ενδομητρίου και τραχήλου μήτρας**. Η ευαισθησία και η ειδικότητα για την αρχική διάγνωση κυμαίνονται μεταξύ 66-86% και 77-82% αντίστοιχα, ενώ η ευαισθησία και η ειδικότητα για την ανίχνευση υποτροπής φτάνουν στο 88% και 90% αντίστοιχα.

Υπάρχουν αρκετά βιβλιογραφικά δεδομένα που τεκμηριώνουν την κλινική αξία της απεικόνισης PET σε ασθενείς με **νεφροκυτταρικό καρκίνωμα** και **καρκίνο της ουροδόχου κύστης**. Το σπινθηρογράφημα με  $^{18}\text{F}$ FDG έχει σχετικά χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα στον καρκίνο του νεφρού και ως εκ τούτου χρησιμοποιείται συχνά ο  $^{11}\text{C}$ -acetate. Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης συγκεντρώνει ικανοποιητικά τόσο την  $^{18}\text{F}$ FDG όσο και την  $^{11}\text{C}$ -μεθειονίνη. Αν και αποτελεί γενικά πρόβλημα για την απεικόνιση όγκων του ουροποιητικού με  $^{18}\text{F}$ FDG η φυσιολογικά υψηλή απέκκριση του ραδιοφαρμάκου με τα ούρα, η σταδιοποίηση του νεφροκυτταρικού καρκίνου επιτυγχάνεται με ευαισθησία 76% και ειδικότητα που φτάνει το 100%, ενώ τα αντίστοιχα δεδομένα για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης είναι 93% και 86%.

Σε ασθενείς με **καρκίνο του προστάτη** το PET σπινθηρογράφημα με  $^{18}\text{F}$ FDG δεν προσφέρει ικανοποιητικά αποτελέσματα. Τα τελευταία χρόνια δοκιμάζονται νεότερα ραδιοφάρμακα όπως η  $^{11}\text{C}$ -χολίνη, ο  $^{11}\text{C}$ -acetate, η  $^{18}\text{F}$ -fluoroethylcholine και η  $^{11}\text{C}$ -μεθειονίνη.

Όπως έχουμε ήδη αναφέρει, σε ασθενείς με καλώς διαφοροποιημένο **καρκίνο θυρεοειδούς** εφαρμόζεται το σπινθηρογράφημα με  $^{131}\text{I}$  (ή και  $^{123}\text{I}$ ). Η απεικόνιση με  $^{18}\text{F}$ FDG-PET χρησιμοποιείται κυρίως σε περιπτώσεις αδιαφοροποίητου καρκίνου θυρεοειδούς και ιδίως σε μυελοειδές καρκίνωμα με αυξανόμενη τιμή καλσιτονίνης αλλά χωρίς παθολογικά ευρήματα από το λοιπό απεικονιστικό έλεγχο, καθώς και σε ασθενείς μετά από ολική θυρεοειδεκτομή και θεραπευτική χορήγηση  $^{131}\text{I}$ , όταν εμφανίζουν υψηλή τιμή θυρεοσφαιρίνης και φυσιολογικό ολόσωμο σπινθηρογράφημα με  $^{131}\text{I}$ . Συχνά παρουσιάζεται το «flip-flop» φαινόμενο, όπου οι ασθενείς έχουν θετικό σπινθηρογράφημα με  $^{131}\text{I}$  και αρνητικό με  $^{18}\text{F}$ FDG ή αντίθετα θετικό με  $^{18}\text{F}$ FDG και αρνητικό με  $^{131}\text{I}$ . Εκτός της  $^{18}\text{F}$ FDG στην απεικόνιση καρκίνου θυρεοειδούς έχει χρησιμοποιηθεί και η  $^{11}\text{C}$ -μεθειονίνη. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μελέτης PET για τη σταδιοποίηση ασθενών με καρκίνο θυρεοειδούς φτάνει το 69% και 89%, ενώ για τον έλεγχο υποτροπής το 73% και 86%.

Τα αποτελέσματα της απεικόνισης με  $^{18}\text{F}$ FDG-PET σε ασθενείς με **πρωτοπαθή οστικά νεοπλάσματα** κρίνονται ως μέτρια δεδομένου ότι αρκετοί όγκοι (χονδροσαρκώματα, σαρκώματα Ewing's, πλασμοκυτώματα, χαμηλής κακοήθειας οστεοσαρκώματα κλπ) συχνά δεν απεικονίζονται ενώ αντίθετα αυξημένη συγκέντρωση της  $^{18}\text{F}$ FDG παρατηρείται σε καλοήθεις παθήσεις (φλεγμονές, πρόσφατες κακώσεις, ηωσινόφιλο κοκκίωμα κλπ). Σε αρκετές περιπτώσεις, για την απεικόνιση τόσο των πρωτοπαθών οστικών όγκων όσο και των οστικών μεταστάσεων χρησιμοποιείται ως ραδιοφάρμακο το φθοριούχο νάτριο επισημασμένο με  $^{18}\text{F}$ , είτε συνδυασμός δύο σπινθηρογραφημάτων, ενός με  $^{18}\text{F}$ FDG και ενός με  $\text{Na}^{18}\text{F}$ .

Άλλες περιπτώσεις κακοήθειας στις οποίες φαίνεται χρήσιμη η απεικόνιση PET αποτελούν το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, το χολαγγειοκαρκίνωμα, τα σαρκώματα μαλακών ιστών, οι λευχαιμίες, το πολλαπλούν μυέλωμα, οι νευροενδοκρινείς όγκοι, καθώς και οι μεταστατικοί καρκίνοι με άγνωστη πρωτοπαθή εστία.

Ιδιαίτερα σημαντική είναι τα τελευταία χρόνια η εφαρμογή της τεχνικής PET σε **νευρολογικούς και ψυχιατρικούς ασθενείς**. Με την PET απεικόνιση μπορεί να ελεγχθεί η αιμάτωση και ο μεταβολισμός του εγκεφάλου, η λειτουργία των νευροϋποδοχέων, η επίδραση φαρμάκων και νευροχημικών ερεθισμάτων στο νευρικό ιστό, ενώ όπως ήδη αναφέραμε σημαντική συμβολή έχει στη διάγνωση και

παρακολούθηση των ασθενών με όγκο εγκεφάλου. Το σπινθηρογράφημα PET χρησιμοποιείται σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως η άνοια, τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, η επιληψία, η νόσος του Parkinson, η νόσος του Huntington, οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, η νόσος Creutzfeldt-Jacob, η «φυτική» κατάσταση, ο αυτισμός, το σύνδρομο χρόνιας κόπωσης, η σχιζοφρένεια, η κατάθλιψη, η στέρηση κατά την παιδική ηλικία και η εξάρτηση από διάφορες ουσίες (οπιοειδή, κοκαΐνη, μαριχουάνα, έκσταση, νικοτίνη, αλκοόλη).

Η εφαρμογή της τεχνικής PET στο πεδίο της **Πυρηνικής Καρδιολογίας** έχει ιδιαίτερη συμβολή στην εκτίμηση της αιμάτωσης, του μεταβολισμού αλλά και της νεύρωσης του μυοκαρδίου.

Τα ραδιοφάρμακα αιμάτωσης/διάχυσης που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι:

$^{82}\text{Rb}$  (T 1/2 φυσικός : 1,2 min)

$\text{H}_2^{15}\text{O}$  (T1/2 φυσικός : 2 min)

$^{13}\text{NH}_3$  (T1/2 φυσικός : 10 min).

Πλέον πρόσφατα έχει δοκιμασθεί και ο  $^{62}\text{Cu}$ -PTSM (T1/2 φυσικός : 10 min).

Η ακρίβεια της PET στη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου και στην ανίχνευση ισχαιμίας σε περιοχές του μυοκαρδίου φαίνεται σχετικώς ανώτερη από αυτήν της SPECT. Ο μικρός χρόνος υποδιπλασιασμού των ραδιοφαρμάκων απαιτεί δύο χορηγήσεις (μία στην κόπωση, συνήθως φαρμακολογική και μία στην ηρεμία) και επιτρέπει αφενός μεν τη χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων ραδιενέργειας χωρίς σημαντική ακτινική επιβάρυνση του ασθενή και αφετέρου τη μικρότερη διάρκεια της εξέτασης.

Η σημαντικότερη ίσως συνεισφορά της PET απεικόνισης είναι η εκτίμηση του μυοκαρδιακού μεταβολισμού. Τα ραδιοφάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι η  $^{18}\text{FDG}$  (T 1/2 φυσικός : 110 min) για την εκτίμηση του αναερόβιου μεταβολισμού, καθώς και τα επισημασμένα λιπαρά οξέα (π.χ. παλμιτικό με  $^{11}\text{C}$ ) και το ακετοξεϊκό οξύ επισημασμένο με  $^{11}\text{C}$  (T1/2 φυσικός : 20,4 min) για τον υπολογισμό του αερόβιου μεταβολισμού.

Τα επισημασμένα λιπαρά οξέα καταβολίζονται με β-οξειδωση, ενώ το ακετοξεϊκό οξύ μεταβολίζεται σε  $^{11}\text{C}$ -ακετυλ-CoA στα μιτοχόνδρια και ακολούθως εισέρχεται στον κύκλο του κιτρικού οξέος, που αποτελεί την κοινή αερόβιο μεταβολική οδό.

Το σπινθηρογράφημα με  $^{18}\text{FDG}$  είναι ιδιαίτερα χρήσιμο για την ανίχνευση βιώσιμου μυοκαρδίου τόσο σε ασθενείς με χρόνια - σημαντικού βαθμού - ισχαιμία όσο και μετά από έμφραγμα (και ενδεχόμενη θρομβόλυση) του μυοκαρδίου. Είναι γνωστός ο αυξημένος καταβολισμός της γλυκόζης ως υπόστρωμα παραγωγής

ενέργειας, σε συνθήκες υποξαιμίας. Ο συνδυασμός μελέτης PET, με  $^{18}\text{F}$ FDG και με ένα ραδιοφάρμακο διάχυσης, υπολογίζει τη γλυκόλυση σε σύγκριση με την αιματική ροή. Αυξημένη πρόσληψη της  $^{18}\text{F}$ FDG συγκριτικά με την πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου διάχυσης χαρακτηρίζει την περίπτωση βιωσιμότητας (“hibernating” ή “stunned” μυοκάρδιο), η δε ευαισθησία της μεθόδου φαίνεται γενικά να υπερτερεί έναντι των τεχνικών SPECT [ $^{201}\text{Tl}$  ηρεμίας - επαναχορήγησης,  $^{201}\text{Tl}$  κόπωσης - επανακατανομής - επαναχορήγησης -  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi (ή tetrofosmin) ηρεμίας - επανακατανομής κλπ]. Αντίθετα η μειωμένη πρόσληψη και των δύο ραδιοφαρμάκων σε μία περιοχή είναι ενδεικτική ουλής. Φαίνεται επίσης ότι τμήματα του μυοκαρδίου με πρόσληψη της  $^{18}\text{F}$ FDG >50% της μέγιστης είναι βιώσιμα σε αντίθεση με εκείνα που έχουν πρόσληψη <50%. Σημαντική είναι άλλωστε η συμβολή της μεθόδου στην πρόγνωση των ασθενών, δεδομένου ότι η ανίχνευση του βιώσιμου μυοκαρδίου οδηγεί μετά από επαναιμάτωση σε βελτίωση της λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας.

Η διατήρηση του οξειδωτικού μεταβολισμού επίσης αντανακλά την ύπαρξη βιώσιμου μυοκαρδίου. Ο βαθμός πρόσληψης και καταβολισμού του  $^{11}\text{C}$ -acetate έχει διαπιστωθεί πως προβλέπει με μεγαλύτερη αξιοπιστία τη λειτουργική αποκατάσταση της αριστεράς κοιλίας μετά από επαναγγείωση (PTCA ή CABG), τόσο σε ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο όσο και μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, συγκριτικά με την  $^{18}\text{F}$ FDG.

Υπάρχουν αρκετά ραδιοφάρμακα για την εκτίμηση τόσο της συμπαθητικής ( $^{18}\text{F}$ -μεταραμινόλη,  $^{18}\text{F}$ -ντοπαμίνη,  $^{11}\text{C}$ -υδροξυεφεδρίνη,  $^{11}\text{C}$ -προπρανολόλη κλπ) όσο και της παρασυμπαθητικής νεύρωσης ( $^{11}\text{C}$ -μεθυλ-QNB,  $^{11}\text{C}$ -μεθυλ-TRB κλπ).

Επιπλέον, είναι υπό κλινική δοκιμή νέα ραδιοφάρμακα όπως η  $^{18}\text{F}$  - φλουορομιζονιδαζόλη για τη “θετική” απεικόνιση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου, έχει δοκιμασθεί η απεικόνιση θρόμβων με επισημασμένα με  $^{68}\text{Ga}$  αιμοπετάλια, ενώ φαίνεται σημαντική και η δυνατότητα άμεσης εκτίμησης του αερόβιου μεταβολισμού με τη χρήση του  $^{15}\text{O}_2$ .

Ένα από τα πλέον αναπτυσσόμενα πεδία στο χώρο της Ιατρικής αποτελεί η **γονιδιακή θεραπεία**. Σκοπός αυτής της θεραπευτικής μεθοδόδου είναι η διαπίστωση των γενετικών ανωμαλιών που προκαλούν τη νόσο και η «διόρθωση» της αντίστοιχης γενετικής «βλάβης». Ήδη η γονιδιακή θεραπεία εφαρμόζεται δοκιμαστικά σε ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο, κληρονομικές καρδιοαγγειακές και ανοσολογικές νόσους. Με το σπινθηρογράφημα PET είναι εφικτή η μη επεμβατική-in vivo απεικόνιση της γονιδιακής έκφρασης, τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα (με τη χρήση ειδικά σχεδιασμένων micro-PET cameras).

Η τεχνική PET αξιολογήθηκε όσο καμία άλλη νέα απεικονιστική τεχνική, σύμφωνα με το τρίπτυχο **κόστος – αποτελεσματικότητα - χρησιμότητα**. Υπάρχουν επαρκή στοιχεία που πιστοποιούν ότι η PET απεικόνιση, τόσο σε ογκολογικούς όσο και σε καρδιολογικούς και νευρολογικούς ασθενείς, οδηγεί σε εξοικονόμηση χρημάτων, παρά το γεγονός ότι το κόστος της εξέτασης είναι σχετικά υψηλό. Η εξοικονόμηση δαπανών, που σε ορισμένες περιπτώσεις υπερβαίνει τα 5000\$ ανά ασθενή, οφείλεται στην καθοριστική συμβολή της μεθόδου στην ορθή διάγνωση, θεραπεία και παρακολούθηση των ασθενών. Η αποφυγή περιττών διαγνωστικών εξετάσεων και θεραπευτικών πράξεων, πέρα από οικονομικό όφελος έχει ανεκτίμητη αξία για την υγεία (συχνά και τη ζωή) του ασθενούς, ενώ απελευθερώνει υγειονομικές υπηρεσίες για εκείνους που έχουν πραγματική ανάγκη (π.χ. μειώνεται το χρονικό διάστημα αναμονής για απεικονιστικές εξετάσεις, χειρουργικές επεμβάσεις κλπ).

Τέλος, όσον αφορά το φορέα υγείας που εγκαθιστά ένα σύστημα PET, σύγχρονες οικονομοτεχνικές μελέτες τεκμηριώνουν ότι η μονάδα καθίσταται κερδοφόρα με την εκτέλεση 3-4 σπινθηρογραφημάτων ημερησίως.



## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [I] Κατρίτσης Ε.Δ. και Παπαδόπουλος Ν.Ι., “**Ανατομική του Ανθρώπου**” (Τόμος 3<sup>ος</sup>), Αθήνα : Λίτσας, 1986
- [II] Π. Α. Γεωργούλιας – Ν.Σ. Καρκαβίτσας, “**Πυρηνική Ιατρική και Στεφανιαία Νόσος**”, Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου ΑΕ, 2004.
- [III] Gravanis M.B., “**Cardiovascular Disorder : Pathogenesis and Pathophysiology**”, St. Louis : Mosby, 1993
- [IV] Iskandrian AMI E. and Garcia Ernest V. “**Nuclear Cardiac Imaging. Principles and Applications, 5<sup>th</sup> Edition**”, Oxford University Press, 2015
- [V] Saha B.E., “**Physics and Radiology of Nuclear Medicine**”, New York : Springer Verlag, 1993
- [VI] Coleman R.E., et. al., “**The Radiology Clinics of North America- Nuclear Medicine**”, Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1993
- [VII] The Medicine Publishing Foundation Symposium Series, “**Myocardial Perfusion Imaging: an Update**”, London : the Medicine Publishing Foundation, 1994
- [VIII] Gerson M.C., “**Cardiac Nuclear Medicine**”, (3<sup>rd</sup> ed) McGraw Hill, 1997
- [IX] I.P.C. Murray P.J.Ell, “**Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment**”, (3<sup>d</sup> ed) Hong Kong: Harcourt Broce and Co Ltd, 2004
- [X] E. Gordon DePuey, Ernest V. Garcia and Daniel S. Berman, “**Cardiac SPECT Imaging**”, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001