

Serum 25 - Hydroxyvitamin D (25 - OH - D) levels by RIA Radioimmunoassay Method and its role in the Monitoring of Patients with Parkinson's Syndromes

Haris Varellas*, Christina Georgiou

Department of Molecular Biology and Genetics, Democritus University of Thrace

*varellasharis@gmail.com, christinageorgiou5@icloud.com

Eleni Mavraki

Neurological Clinic, General University Hospital of Alexandroupolis
emavr2009@hotmail.com

Anastasia Pistola, Athanasios Zissimopoulos

Department of Nuclear Medicine, General University Hospital of Alexandroupolis

anasia3@gmail.com, azisimop@med.duth.gr

Abstract

INTRODUCTION: In recent years, neurodegenerative diseases have increased significantly, especially dementias such as Alzheimer's disease, Parkinson's Disease and related Parkinson's Syndromes. As a result, the quality and lifestyle of patients with these diseases is declining considerably.

OBJECTIVE: The present study investigates the role of 25-Hydroxy-Vitamin D in the monitoring of patients with Parkinson's Syndromes and whether 25-Hydroxy-Vitamin D itself, could be a prognostic factor for the possible calculation of the development and severity of Parkinson's Disease.

PATIENTS AND METHODS: 30 patients were examined. 17 men and 13 women with a mean age of 58 ± 8 years. All of the patients presented clinical symptoms similar to Parkinson's Disease. The patients with potentially Parkinson's Disease, were examined and monitored at the Laboratory of Nuclear Medicine, located at the General University Hospital of Alexandroupolis. The patients underwent a brain scintigraphy with ^{123}I DaTSCAN along with a blood sampled to determine the value levels of vitamin D in their blood serum. Vitamin D levels were measured by the method of RIA radioimmunoassay.

RESULTS: In a descending order as to the severity, extent and intensity of lesions in DATSCAN - SPECT scintigraphy, first, were the patients with Parkinson's Disease, followed by the patients with Parkinson's Syndromes, and finally were the patients with Primary Idiopathic Tremor. From patients with Parkinson's Disease, 42.9% were found deficient in vitamin D. In patients with Parkinson's Syndromes, 35.7% were found deficient in vitamin D. Finally around 66.7% of people with Primary Idiopathic Tremor, were found insufficient in vitamin D.

STATISTICAL ANALYSIS: The statistical analysis was performed with the χ^2 test.

CONCLUSIONS: Brain scintigraphy with ^{123}I DaTSCAN is a very accurate method in diagnosing Parkinson's Syndromes. Patients with Parkinson's Disease showed very low levels of vitamin D, while their scintigraphy showed large lesions. Patients with Parkinson's Syndromes and Primary Idiopathic Tremor, exhibited slightly higher levels of vitamin D as well as fewer damaged areas in their scintigraphy. Vitamin D values could potentially be used as a prognostic factor in determining the severity of Parkinson's Disease.

Keywords: Parkinson's Disease, ^{123}I DaTSCAN, 25 - Hydroxyvitamin D

JEL classifications: I10, I11, I12, I23, O15, O30, O32

Τα επίπεδα της 25 - Υδροξυβιταμίνης D (25 - OH - D) του ορού με την Ραδιοανοσομετρική μέθοδο RIA και ο ρόλος της στην παρακολούθηση ασθενών με Παρκινσονικά Σύνδρομα

Χάρης Βαρέλλας*, Χριστίνα Γεωργίου

Τμήμα Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
*varellasharis@gmail.com, christinageorgiou5@icloud.com

Ελένη Μαυράκη

Νευρολογική Κλινική, Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης
emavr2009@hotmail.com

Αναστασία Πιστόλα, Αθανάσιος Ζησιμόπουλος

Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης
anasia3@gmail.com, azisimop@med.duth.gr

Περίληψη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Τα τελευταία χρόνια, τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα έχουν αυξηθεί σε μεγάλο βαθμό, ειδικότερα οι άνοιες όπως η νόσος Alzheimer, η νόσος Parkinson, καθώς και τα σχετιζόμενα με αυτήν παρκινσονικά σύνδρομα. Ως αποτέλεσμα, η ποιότητα και ο τρόπος ζωής των ασθενών που πάσχουν με τα εν λόγω νοσήματα φθίνει αρκετά.

ΣΚΟΠΟΣ: Με την παρούσα μελέτη ερευνάται ο ρόλος της 25 - Υδροξυ - Βιταμίνης D στην παρακολούθηση ασθενών με Παρκινσονικά Σύνδρομα και ενδεχομένως, το κατά πόσο θα μπορούσε η 25 - Υδροξυ - Βιταμίνη D, να αποτελέσει ένα προγνωστικό παράγοντα για τον πιθανό υπολογισμό της εξέλιξης και της σοβαρότητας της νόσου Πάρκινσον.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Μελετήθηκαν 30 ασθενείς. 17 άνδρες και 13 γυναίκες μέσης ηλικίας 58 ± 8 ετών. Οι ασθενείς παρουσίαζαν κλινικά συμπτώματα ανάλογα της νόσου Πάρκινσον. Οι εν τω προκειμένω δυνητικά παρκινσονικοί ασθενείς εξετάστηκαν και παρακολούθηθηκαν στο Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής, του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε σπινθηρογράφημα εγκεφάλου με ^{123}I DaT Scan και σε αιμοληψία για τον προσδιορισμό των επιπέδων της βιταμίνης D στον ορό του αίματος τους. Τα επίπεδα της βιταμίνης D μετρήθηκαν με την μέθοδο της ραδιοανοσομετρικής δοκιμασίας RIA.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Κατά φθίνουσα σειρά, ως προς την σοβαρότητα και την ένταση των βλαβών σε σπινθηρογραφήματα τύπου DATSCAN - SPECT· αρχή κάνουν οι ασθενείς με νόσο Πάρκινσον. Ακολουθώς είναι οι ασθενείς που έχουν Παρκινσονικά Σύνδρομα, με τέλος τους ασθενείς που πάσχουν από Πρωτοπαθή Ιδιοπαθή Τρόμο. Από τους ασθενείς με νόσο Πάρκινσον, 42.9% παρουσίασαν έλλειψη βιταμίνης D. 35.7% από τους πάσχοντες με Παρκινσονικά Σύνδρομα εκδήλωσε έλλειψη βιταμίνης D, ενώ το 66.7% των ατόμων που νοσούν από Πρωτοπαθή Ιδιοπαθή Τρόμο εμφάνισε ανεπάρκεια βιταμίνης D.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ: Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με την δοκιμή χ^2 .

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το σπινθηρογράφημα εγκεφάλου με ^{123}I DaTSCAN είναι μια ιδιαίτερα ακριβής μέθοδος στη διάγνωση Παρκινσονικών Συνδρόμων. Πολύ χαμηλές τιμές βιταμίνης D εκδήλωσαν οι ασθενείς που πάσχουν από Πάρκινσον, εμφανίζοντας παράλληλα μεγάλες βλάβες στο σπινθηρογράφημα. Ελαφρώς πιο υψηλά επίπεδα τιμών βιταμίνης D, με ταυτόχρονη λιγότερο εκτεταμένη βλάβη στο σπινθηρογράφημα, παρουσίασαν οι πάσχοντες από Παρκινσονικά Σύνδρομα και από Πρωτοπαθή Ιδιοπαθή Τρόμο. Οι τιμές της βιταμίνης D ενδεχομένως θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως ένας προγνωστικός παράγοντας στον προσδιορισμό της βαρύτητας της νόσου Πάρκινσον.

Λέξεις Κλειδιά: Ασθένεια Πάρκινσον, ^{123}I DaTSCAN, 25 - υδροξυβιταμίνη D

JEL classifications: I10, I11, I12, I23, O15, O30, O32

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ολοένα και αυξανόμενο προσδόκιμο ζωής, η ηλικιακή αύξηση του μέσου όρου διαβίωσης, καθώς και οι ταχείς ρυθμοί ανάπτυξης της σημερινής κοινωνίας, συνετείνουν στην εμφάνιση «θετικών» και «αρνητικών» συνεπειών στην ευρύτερη ποιότητα της ανθρώπινης ζωής. Στις λεγόμενες «αρνητικές» συνέπειες συγκαταλέγεται μεταξύ άλλων, η ραγδαία αύξηση περιστατικών νευροεκφυλιστικών νόσων που πλήττουν κυρίως άτομα μεγάλων ηλικιών. Οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες μπορούν να χαρακτηριστούν από τους γιατρούς, ως η νέα μάστιγα των σύγχρονων κοινωνιών. Τόσο το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, όσο και το Περιφερικό Νευρικό Σύστημα πλήττονται σε σημαντικό βαθμό. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να προκύπτουν, ανάλογα με το είδος της νευροεκφυλιστικής ασθένειας, βλάβες: στη γνωστική λειτουργία της μνήμης, στον τρόπο επίλυσης προβλημάτων της καθημερινότητας, σε ποικίλους υπολογισμούς, στην ομιλία, στην οπτικοχωρική αντίληψη, στην κινητικότητα, ακόμη και στην ίδια την συμπεριφορά ενός ατόμου με την ανάπτυξη συναφών ψυχωτικών συμπτωμάτων κτλ. Η ανάγκη λοιπόν εκτίμησης και προσδιορισμού των διάφορων νευροεκφυλιστικών νόσων για την όσο δυνατή έγκαιρη διάγνωση, καταπολέμηση και αντιμετώπιση τους, οδηγεί συχνά – πυκνά τους προσβεβλημένους ασθενείς να επιτελούν διάφορες διαγνωστικές εξετάσεις. Τα τελευταία έτη, η σπινθηρογραφική απεικόνιση με DATSCAN – SPECT, αλλά και οι ραδιοανοσομετρικές μέθοδοι RIA και IRMA για την μέτρηση των επιπέδων βιταμίνης D στον ορό του αίματος δυνητικά παρκινσονικών ασθενών, είναι δυνατό, βάση επιστημονικών δεδομένων, να καθιερωθούν συνδυαστικά ως μια μέθοδος εκτίμησης και εντοπισμού ανθρώπων που νοσούν από Πάρκινσον, από Παρκινσονικά Σύνδρομα και από Πρωτοπαθή Ιδιοπαθή Τρόμο.

Ο όρος, εκφυλιστικές νόσοι του νευρικού συστήματος (νευροεκφυλιστικές νόσοι) είναι ένας ευρύς όρος που εσωκλείει μια ομάδα από ασθένειες, οι οποίες επηρεάζουν τα κύτταρα ολόκληρου του νευρωνικού δικτύου και πρωτίστως του εγκεφάλου. Αντιπροσωπεύονται από διαρκή και χρόνια κατάρρευση του νευρικού ιστού, με την παθογένεια τους να αποτελεί σε αρκετές περιπτώσεις ένα ζωντανό αίνιγμα. Στα περισσότερα περιστατικά, οι εκφυλιστικές νόσοι του νευρικού συστήματος ξεκινάνε με βραδεία ανάπτυξη, έχουν σταδιακή εξέλιξη, γενικευμένη συμπτωματολογία (δηλαδή επηρεάζουν μια μεγάλη γκάμα διαφορετικών νευρωνικών κυκλωμάτων), εκδηλώνονται ταυτόχρονα μια ισχυρή τάση για συστηματοποίηση (οι γενικευμένες βλάβες που προκαλούν, φαίνονται να επικεντρώνονται πιο έντονα σε ορισμένα συστήματα: π.χ το κινητικό σύστημα). Μερικές εκφυλιστικές νόσοι έχουν κληρονομικό ή οικογενή χαρακτήρα, ενώ άλλες (πρόκειται για την πλειοψηφία) είναι επίκτητες. Επιπροσθέτως, οι πλείστες νευροεκφυλιστικές νόσοι είναι ανίατες, επιφέροντας εν τέλει κάποιου είδους «αναπηρία» στον ασθενή, μια και καταλήγουν στην προοδευτική εκφύλιση των νευρικών κυττάρων του.

1.1. Νόσος Πάρκινσον και Παρκινσονισμοί

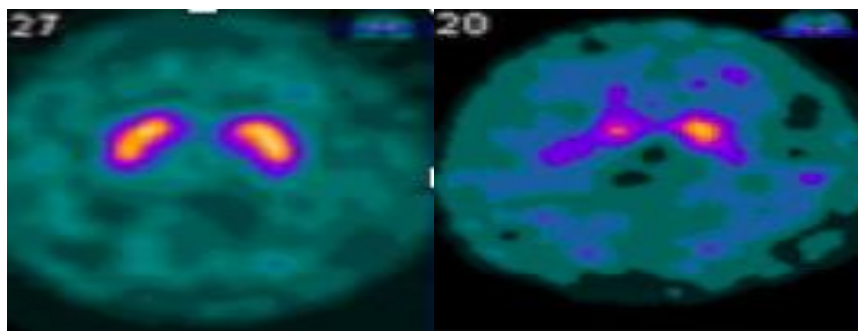
Όσον αφορά την νόσο του Πάρκινσον, πρόκειται για μια νευροεκφυλιστική διαταραχή με κλιμακούμενη ένταση. Είναι μια ιδιοπαθή υποκινητική νόσος, με την πιθανότητα επιπολασμού της να εκτοξεύεται ραγδαία, καθώς αυξάνεται η ηλικία ειδικότερα από τα 70 έτη και έπειτα. Αυτό υποδηλώνει πως ο επιπολασμός της νόσου σχετίζεται με την πάροδο της ηλικίας, με την πιθανότητα κάποιο άτομο ηλικίας 60 ετών και άνω να νοσήσει με Πάρκινσον στη ζωή του να αγγίζει το 2%. Παράλληλα, τα ακριβή αίτια θανάτου από την νόσο Πάρκινσον δεν είναι πλήρως κατανοητά και προσδιορισμένα. Η δυσλειτουργία των ντοπαμινεργικών νευρώνων της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας που αποτελεί μέρος των πυρήνων των βασικών γαγγλίων του εγκεφάλου, τα οποία μεταξύ άλλων διαδραματίζουν πρωταγωνιστικό ρόλο στην εκούσια κινητικότητα και στον προγραμματισμό επιθυμητών κινήσεων στον οργανισμό, αποτελούν ένα από τα πιο κρίσιμα σημεία της ασθένειας, μιας και πλήττονται ιδιαίτερα.

Όπως έχει επισημανθεί η νόσος Πάρκινσον είναι μια νευροεκφυλιστική ασθένεια με βραδεία, αλλά κλιμακούμενη εξέλιξη. Ο μέσος όρος ηλικίας όπου γίνονται

σταδιακά εμφανή τα πρώτα σημάδια της νόσου είναι τα 60 έτη, ενώ το μέσο χρονικό διάστημα ζωής από την στιγμή εκδήλωσης της νόσου μέχρι το θάνατο του ασθενούς είναι τα 15 χρόνια. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον είναι το γεγονός πως πιο επιρρεπείς στην νόσο Πάρκινσον φαίνεται να είναι οι άνδρες, σε σχέση με τις γυναίκες, κατά 1,5 φορές. Σύμφωνα με έρευνες πρόκειται για μια από τις πιο συχνές κινητικές διαταραχές, με περίπου περισσότερα από 1.000.000 άτομα στην Αμερική να νοσούν από Πάρκινσον και άλλα τόσα περιστατικά να διαγιγνώσκονται καθημερινά, ανά το παγκόσμιο.

Τα πιο συχνά συμπτώματα της ασθένειας Πάρκινσον είναι: ο παρατεταμένος τρόμος ηρεμίας, η δυσκαμψία - μυοτονία, η ακινησία, η απώλεια των αυθόρμητων αντανακλαστικών κινήσεων και η βραδυκινησία. Ορισμένες παρεμφερείς ανωμαλίες, οι οποίες στις πλείστες περιπτώσεις είναι άμεση συνέπεια των συχνών κλινικών συμπτωμάτων της εν λόγω ασθένειας, μπορούν να εντοπιστούν, στην ικανότητα ισορροπίας κατά τη βάρδια (σύρσιμο του σώματος) και σε προβλήματα στην ίδια τη στάση του σώματος (ελαφριά κλίση προς τα εμπρός της κεφαλής, των ώμων και της ράχης). Περαιτέρω, η περιοχή των ισχύων και των γονάτων αποκτούν μια ελαφριά κάμψη. Όλα τα πιο πάνω συμπτώματα συνολικά, είναι δυνατόν να συγκαταλεχθούν σε μια ευρύτερη κατηγορία, τους λεγόμενους Παρκινσονισμούς (Parkinson Plus Syndromes). Η αργή σε ρυθμό μονότονη ομιλία, η μικροσκοπική γραφή, η αφάνεια στις εκδηλώσεις και στις εκφράσεις του προσώπου (προσωπείο μάσκας), με περιορισμένη αν όχι καθόλου έκπτωση στις νοητικές λειτουργίες, αποτελούν μερικά έξτρα χαρακτηριστικά κλινικά συμπτώματα της νόσου Πάρκινσον. Τα αίτια που προκαλούν την εμφάνιση και εδραίωση της νόσου Πάρκινσον, ειδικά στις μεγαλύτερες ηλικίες, παραμένουν ένα ζωντανό αίνιγμα. Τουναντίον, η παθοφυσιολογία της εν λόγω νόσου είναι γνωστή μέχρι κάποιο βαθμό. Στους ασθενείς που πάσχουν από την νόσο Πάρκινσον διακρίνονται εκφυλιστικές αλλοιώσεις στην περιοχή του μεσεγκεφάλου, όπου εδρεύει η μέλαινα ουσία, ένας από τους πυρήνες των βασικών γαγγλίων. Με λίγα λόγια, αυτή η νευροεκφυλιστική ασθένεια των βασικών γαγγλίων επηρεάζει τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας. Σε μακροσκοπικές εικόνες με τη χρήση SPECT - γ camera (Single Photon Emission Computed Tomography) του ανθρώπινου εγκεφάλου και των λεπτών δομών του, οι δομές της μέλαινας ουσίας, καθώς και μέρος του ραβδωτού σώματος (κερκοφόροι πυρήνες και κέλυφος του φακοειδή πυρήνα) απεικονίζονται ασθενέστερα (μειωμένη ενεργότητα) σε παρκινσονικούς ασθενείς (**Εικόνα 1**). Η εκφύλιση των νευρικών κυττάρων του εγκεφάλου και η αύξηση των επιπέδων της νευρογλοίας συνιστούν κάποια επιπλέον ευρήματα που παρατηρούνται σε παρκινσονικούς ασθενείς. Πρόσθετα με τα υπόλοιπα, σε άτομα που νοσούν με Πάρκινσον διαπιστώνεται η ύπαρξη ενδοκυττάρων έγκλειστων κυστιδίων στους εναπομείναντες ζώντες νευρώνες. Τα έγκλειστα αυτά κυστίδια ονομάζονται Lewy Bodies και σχηματίζονται από τα συσσωματώματα μιας αδιάλυτης πρωτεΐνης του οργανισμού, της α - συνουκλεΐνης. Τα σωματίδια αυτά παρουσιάζονται ως επί το πλείστον στην αρκετά εκφυλισμένη μέλαινα ουσία, στο φλοιό των εγκεφαλικών ημισφαιρίων, καθώς και στο εγκεφαλικό στέλεχος. Μολονότι, σε πολλούς παρκινσονικούς ασθενείς είναι συχνή η παρουσία σωματίων Lewy, εντούτοις δεν είναι επισήμως ένας αξιόπιστος παράγοντας για τη διάγνωση αυτής καθ' αυτής της ασθένειας Πάρκινσον, αλλά μάλλον υφίσταται ως ένας ιδιάζων δείκτης.

Οι παρκινσονικοί ασθενείς είναι εφικτό, αρκετά συχνά (σε ποσοστό που φθάνει μέχρι και το 50%) να αναπτύξουν πέρα των πρωτογενών και βασικών κλινικών συμπτωμάτων που χαρακτηρίζουν την εν λόγω νόσο και δευτερογενή συμπτώματα. Στα δευτερογενή συμπτώματα της νόσου Πάρκινσον συμπεριλαμβάνονται μεταξύ άλλων, κατάθλιψη, διαταραχές σε ανώτερες νοητικές διεργασίες (π.χ σκέψη, αντίληψη, μάθηση κτλ), άνοια, γαστρεντερικές δυσλειτουργίες και συμπεριφορές εκτεταμένης εσωστρέφειας και απομάκρυνσης από το κοινωνικό σύνολο.



Εικόνα 1: Απεικόνιση με τη χρήση SPECT – γ camera μετά από injection με ^{123}I DaTSCAN υγιούς (αριστερά) και παρκινσονικού εγκεφάλου (δεξιά).

Απεναντίας της ιδιοπαθούς νόσου Πάρκινσον, διακρίνεται και ένα σχετικά ίδιο κινητικό σύνδρομο. Το κινητικό σύνδρομο που είναι παρόμοιο, λέγεται Δευτεροπαθής Παρκινσονισμός ή Παρκινσονικό Σύνδρομο. Η μόνη διαφορά ανάμεσα στις δυο διαταραχές του κινητικού νευρικού συστήματος είναι πως ο Δευτεροπαθής Παρκινσονισμός ανακύπτει ως απόρροια λοιμώξεων του νευρικού συστήματος, μεταλοιμωδών περιπτώσεων, τοξικών προϊόντων που εισέρχονται στο ΚΝΣ, παρενέργειες φαρμάκων, κρανιοεγκεφαλικών τραυματισμών, όπως αγγειακών και μεταβολικό – ενδοκρινικών νοσημάτων. Κατά τα άλλα, ο φαινότυπος που προκαλούν όλες οι πιο πάνω προαναφερθείσες περιστάσεις, ορισμένες φορές, είναι όμοιος και अपαράλλακτος σε σημαντικότατο βαθμό με τα παρκινσονικά συμπτώματα.

Ενα επιπλέον μεγάλο σύνολο νευροεκφυλιστικών ασθενειών που εκφράζουν ταυτόσημα κλινικά συμπτώματα με τη νόσο Πάρκινσον, είναι η κατηγορία των Παρκινσονισμών ή αλλιώς τα Parkinson Plus Σύνδρομα (Ατυποι Παρκινσονισμοί). Αν και πρόκειται για παρόμοιες διαταραχές, εντούτοις, διαθέτουν τα δικά τους ξεχωριστά κλινικά χαρακτηριστικά σημάδια (εμφανίζεται ένας συνδυασμός Παρκινσονισμού με άλλες πιο εκτεταμένες βλάβες του νευρικού συστήματος). Κοινό σημείο κλειδί, που παίζει ενεργό ρόλο στην εδραίωση όλων των Parkinson Plus Συνδρόμων, όπως και για αυτήν καθ' αυτήν την νόσο Πάρκινσον, είναι τα παθολογικά έγκλειστα συσσωματωμάτων της παθολογικής μορφής της α – συνουκλεΐνης μέσα στα κύτταρα (Lewy Bodies).

Τέλος, μια ακόμη σημαντική κατηγορία νευρολογικών διαταραχών που συχνά – πυκνά συγχέονται με την νόσο Πάρκινσον είναι αυτή του Πρωτογενούς Πρωτοπαθούς Τρόμου. Πρόκειται για μια ομάδα ασθενειών με κύριο χαρακτηριστικό τους την παρουσία κινητικού τρόμου. Στα κλινικά χαρακτηριστικά του τρόμου μπορεί να συμπεριλαμβάνεται η αταξία, καθώς και μερικά μη κινητικά συμπτώματα, όπως πιθανές νοητικές βλάβες. Τα κλινικά και παθοφυσιολογικά συμπτώματα αυτής της κατηγορίας ασθενειών μπορεί να διαφέρουν, με αρκετές φορές να παρουσιάζουν κακιά πρόγνωση.

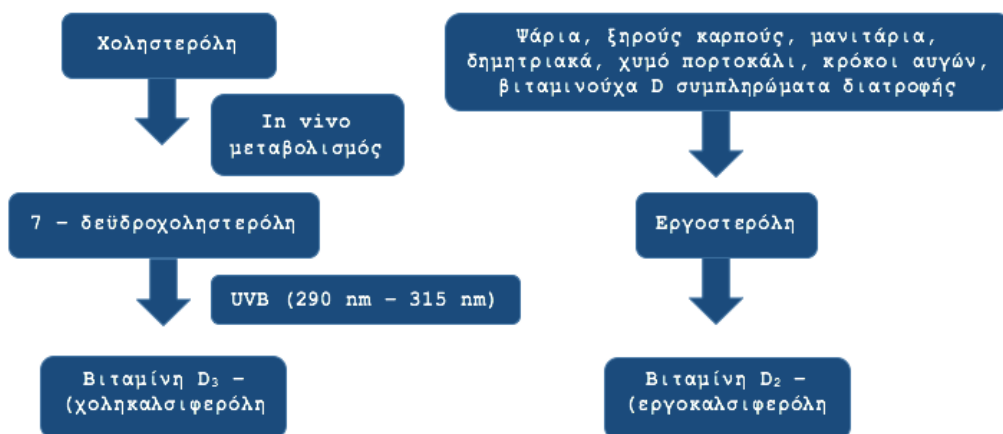
1.2. Βιταμίνη D και οι μεταβολίτες της

Η βιταμίνη D συντίθεται κατά κύριο λόγο από την πρόδρομη ουσία χοληστερόλη. Η χοληστερόλη αποτελεί τη βασικότερη στερόλη του οργανισμού, άρρηκτα συνδεδεμένη με την κυτταρική μεμβράνη όλων των κυττάρων. Μέσω της πρόδρομης αυτής ουσίας συντίθεται πέρα της βιταμίνης D, τα διάφορα χολικά άλατα και οι ποικίλες στεροειδές ορμόνες. Η χοληστερόλη συναντάται σε αρκετά σημεία και όργανα κατά μήκος του ανθρωπίνου σώματος. Μερικά από αυτά είναι το ήπαρ, το δέρμα, ο νευρικός ιστός, το έντερο και τα επινεφρίδια.

Η βιολογική δράση της βιταμίνης D είναι πολυσχιδής και πολύπλευρη μια και ως ορμόνη συμμετέχει ενεργά στη ρύθμιση του ιονισμένου ασβεστίου και φωσφόρου στο πλάσμα. Με λίγα λόγια, η βιταμίνη D συντελεί στη βελτίωση της απορρόφησης ασβεστίου και φωσφόρου από το έντερο, ενισχύει την κινητοποίηση ασβεστίου από τα οστά, περιορίζει την απέκκριση ασβεστίου από τους νεφρούς και

επιταχύνει τον σχηματισμό νέων οστών. Επιπλέον, η βιταμίνη D διαδραματίζει πρωταγωνιστικό ρόλο στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, των παραγόντων φλεγμονής, καθώς και των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Πρόσθετα με τα υπόλοιπα, η στεροειδής αυτή ορμόνη παρουσιάζει αξιόλογη σημαντική δράση όσον αφορά την συναπτική πλαστικότητα, την ανάπτυξη του εγκεφάλου, την νευροπροστασία των νευρικών κυττάρων και την παραγωγή διαφόρων τύπων νευροδιαβιβαστών. Αξίζει να τονιστεί πως μέσα από έρευνες διαφαίνεται πως η βιταμίνη D συμμετέχει στη μετάδοση μηνυμάτων, στη σύνδεση και στην αλληλοεπίδραση των νευρικών κυκλωμάτων που είναι υπεύθυνα για τις κινητικές, συναισθηματικές, γνωστικές και εξαρτημένοεπιβραβευτικές λειτουργίες και συμπεριφορές, ενώ ρυθμίζει και την μεταγραφή πολυποίκιλων γονιδίων.

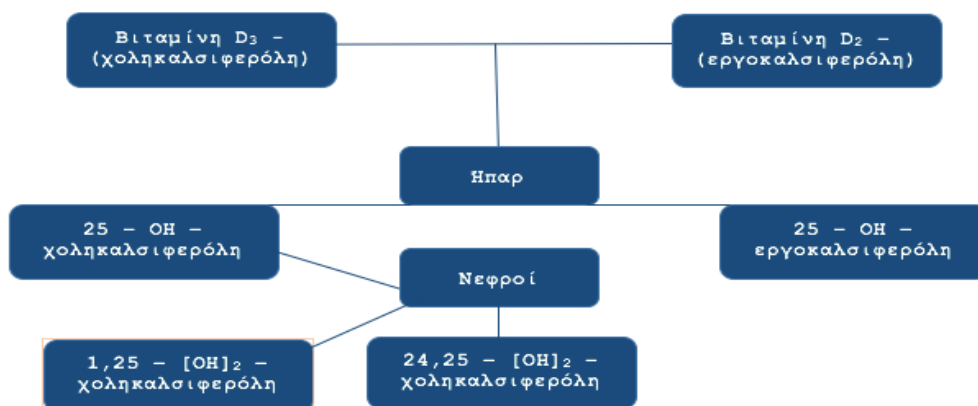
Η βιταμίνη D αποτελείται από διάφορους ενεργούς μεταβολίτες, κυριότεροι είναι η βιταμίνη D₂ (εργοκαλσιφερόλη) και η βιταμίνη D₃ (χοληκαλσιφερόλη). Τόσο οι συγκεντρώσεις της βιταμίνης D₂, όσο και της βιταμίνης D₃ σχετίζονται άμεσα η μια ως προς την άλλη, ενώ είναι και οι δυο ιδιαίτερα δραστικές ουσίες, προκαλώντας σχετικά παρόμοια μεταβολική δραστηριότητα στον οργανισμό. Η βιταμίνη D₂ λαμβάνεται κυρίως μέσω της διατροφής από την κατανάλωση τροφίμων όπως ψάρια, ξηρούς καρπούς, κρόκους αυγών, μανιτάρια, χυμό πορτοκάλι, δημητριακά ή με τη χρήση βιταμινούχων D συμπληρωμάτων διατροφής. Η βιταμίνη D₂ ονομάζεται και εργοκαλσιφερόλη, γιατί συντίθεται αφού επιδράσει η ηλιακή ακτινοβολία στην εργοστερόλη, ένα μόριο που βρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες στα παραπάνω φαγητά. Από την αντίπερα όχθη βρίσκεται η βιταμίνη D₃, η οποία ονομάζεται και χοληκαλσιφερόλη. Η βιταμίνη D₃ παράγεται κατά κόρον ενδογενώς στον οργανισμό, αφού προηγουμένως το δέρμα έχει εκτεθεί στην υπεριώδη ακτινοβολία του ήλιου (UVB), με μήκη κύματος μεταξύ 290 - 315 nm. Έτσι, η ουσία 7 - δεϋδροχοληστερόλη μετατρέπεται σε χοληκαλσιφερόλη, μετά την έκθεση της προτελευταίας ουσίας στο ηλιακό φως (**Σχεδιάγραμμα 1**). Στον ορό του αίματος σε μεγαλύτερη ποσότητα συγκεντρώσης βρίσκεται η εργοκαλσιφερόλη, διότι το καθημερινό διαιτολόγιο είναι πιο πλούσιο σε εργοστερόλη, παρά σε 7 - δεϋδροχοληστερόλη.



Σχεδιάγραμμα 1: Οι κύριοι ενεργοί μεταβολίτες της βιταμίνης D και ο τρόπος λήψης ή παραγωγής τους από τον ανθρώπινο οργανισμό.

Η βιταμίνη D, μαζί με τους ενεργούς μεταβολίτες της (βιταμίνη D₂ και βιταμίνη D₃) απορροφούνται όταν υπάρχει λίπος στις τροφές. Εφόσον πραγματοποιηθεί η απορρόφηση της βιταμίνης D μεταφέρεται στη συνέχεια μέσω των χυλομικρών στο ήπαρ για επεξεργασία. Δυο είναι τα βασικότερα στάδια κατά τη διαδικασία μεταβολισμού της βιταμίνης D. Προκειμένου να καταστούν ενεργές και δραστικές οι βιταμίνες D₂ και D₃ είναι αναγκαίο να υδροξυλιωθούν στο ήπαρ, στη θέση του C 25, με αποτέλεσμα να δημιουργηθούν η 25 - OH - εργοκαλσιφερόλη και η 25 - OH - χοληκαλσιφερόλη αντίστοιχα. Η βιταμίνη D₃ υδροξυλιώνεται περαιτέρω στους νεφρούς και ως εκ τούτου από 25 - OH - χοληκαλσιφερόλη μετατρέπεται σε 1,25 - [OH]₂ - χοληκαλσιφερόλη (αποτελεί και τη δραστική μορφή της βιταμίνης D₃). Από την άλλη πλευρά, η 25 πλέον υδροξυλιωμένη εργοστερόλη είναι εν τέλει και η ενεργός μορφή της βιταμίνης D₂. Δηλαδή η βιταμίνη D₂ δεν χρειάζεται και

δεύτερη υδροξυλίωση στους νεφρούς για να καταστεί ενεργή (**Σχεδιάγραμμα 2**). Αξιο αναφοράς είναι το γεγονός πως μέσα από αποτελέσματα διαφόρων ερευνών, η έκθεση του προσώπου και των χεριών στο φως του ήλιου για τουλάχιστον 15 λεπτά την ημέρα είναι περισσότερο από αρκετό, προκειμένου να παρέχει στον οργανισμό τις αναγκαίες ημερήσιες ποσότητες σε βιταμίνη D.



Σχεδιάγραμμα 2: Τα κυριότερα βήματα της πορείας μεταβολισμού της βιταμίνης D και των ενεργών μεταβολιτών της μέσα στον ανθρώπινο οργανισμό.

2. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν στο σύνολο της παρούσας έρευνας 30 ασθενείς. Πιο συγκεκριμένα, 17 άνδρες και 13 γυναίκες μέσης ηλικίας 58 ± 8 ετών. Οι πάσχοντες προέρχονταν από τις Νευρολογικές Κλινικές του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης (ΠΓΝΑ), καθώς και από εξωτερικούς Νευρολόγους της περιφέρειας της Ανατολικής Μακεδονίας και Θράκης. Οι ασθενείς παρουσίαζαν κλινικά συμπτώματα της νόσου Πάρκινσον, όπως τρόμο, δυσχέρεια στη βάρδιση, αστάθεια κτλ. Η παραπομπή τους στο Πανεπιστημιακό Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής που είναι εγκατεστημένο στο Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης για τομογραφικό έλεγχο εγκεφάλου με ^{123}I DaT Scan πραγματοποιήθηκε προκειμένου να ξεκαθαριστεί η διάγνωση τους για το κατά πόσο, πάσχουν από Πρωτοπαθή Ιδιοπαθή Τρόμο, από την νόσο Πάρκινσον ή από Παρκινσονικά Σύνδρομα. Επιπλέον, σε όλους τους πάσχοντες έγινε αιμοληψία για τον προσδιορισμό των τιμών της βιταμίνης D στον ορό του αίματος τους. Τα επίπεδα της βιταμίνης D μετρήθηκαν με την μέθοδο ραδιοανοσομετρικής δοκιμασίας RIA, με kit της Dia Source company, (Germany), στο in vitro εργαστήριο του Τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης (**Εικόνα 2**).



Εικόνα 2: Μερικές εικόνες από το in vitro εργαστήριο του Τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης.

Όπως αναφέρθηκε και πρωτίτερα, οι δυο μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της εν λόγω έρευνας είναι αυτή της μεθόδου σπινθηρογράφηματος DaTSCAN (Dopamine Transporter Scan) – SPECT και της ραδιοανοσομετρικής δοκιμασίας RIA. Η μέθοδος DATSCAN – SPECT κάνει χρήση κατά κύριο λόγο ιωφλουπανίου ραδιοεπισημασμένου με ^{123}I . Με αυτόν τον τρόπο πραγματοποιείται εκλεκτική σύνδεση του DaTSCAN με μεταφορείς ντοπαμίνης,

ώστε να γίνεται καλύτερη η απεικόνιση τους με την τεχνική SPECT. Το DaTSCAN ανήκει σε μια κατηγορία ειδικών φαρμάκων που λέγονται «ραδιοφάρμακα», τα οποία περιέχουν ελάχιστη ποσότητα ραδιενέργειας. Ακολούθως, μια εικόνα (αποτέλεσμα λήψεων και συλλογής πολλαπλών προβολών από διαφορετικές οπτικές γωνίες), γνωστή και ως σπινθηρογράφημα (scan), μπορεί να ληφθεί με τη βοήθεια του μηχανήματος SPECT. Ως εκ τούτου επιτυγχάνεται διάγνωση και εντοπισμός διαφόρων εγκεφαλικών παθήσεων και όχι θεραπεία με την τεχνική DaTSCAN – SPECT. Το ραδιοεπισημασμένο λοιπόν ιωφλουπάνιο με ^{123}I προσδένεται στους κερκοφόρους και φακοειδείς πυρήνες (μαζί αποτελούν το ραβδωτό σώμα του εγκεφάλου που είναι υπεύθυνο για τις κινητικές διεργασίες του οργανισμού) και αναδεικνύουν την λειτουργία της συγκεκριμένης εγκεφαλικής περιοχής ή τυχόν μεταβολών της. Αλλοιώσεις στο ραβδωτό σώμα του εγκεφάλου εμφανίζονται όταν το άτομο έχει παρκινσονισμό (περιλαμβανομένης και της νόσου Πάρκινσον). Έτσι, το DaTSCAN προσδένεται αντιστρεπτά στους ντοπαμινεργικούς μεταφορείς των προσυναπτικών νευρώνων στις νευρικές συνάψεις του εγκεφάλου. Καταλήγοντας, το ραδιοεπισημασμένο με ^{123}I ιωφλουπάνιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης για την εξέταση της ακεραιότητας των ντοπαμινεργικών μελαινораβδωτών νευρώνων του ραβδωτού σώματος του εγκεφάλου, ανιχνεύοντας τυχόν απώλεια ή μεταβολές που υπέστησε ανά καιρούς η λειτουργία των ντοπαμινεργικών νευρικών απολήξεων στο ραβδωτό σώμα του εγκεφάλου των ασθενών. Με την τεχνική DaTSCAN – SPECT – γ camera (**Εικόνα 3**) δίνεται η δυνατότητα διαφοροδιάγνωσης ενήλικων ασθενών με κλινικώς αμφίβολα παρκινσονικά σύνδρομα.



Εικόνα 3: Η δικάφαλη γ – camera της κατασκευαστικής εταιρείας Siemens του Τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης.

Η μέθοδος RIA (Radioimmunoassay) είναι μια ραδιοανοσομετρική εξέταση πυρηνικής ιατρικής, η οποία πραγματοποιείται κυρίως στον ορό του αίματος, αλλά και στα βιολογικά υγρά των ασθενών. Με την εν τω προκειμένω τεχνική γίνεται ανίχνευση και ποσοτικοποίηση μεταξύ άλλων ορμονών, καρκινικών δεικτών, αλλεργιογόνων και φαρμάκων. Η ανίχνευση πραγματοποιείται με τη χρήση ραδιοεπισημασμένων αντιγόνων με κατάλληλα προς αυτά αντισώματα (ανοσοπροσδιορισμός ανταγωνιστικού τύπου. Στους ανοσοπροσδιορισμούς ανταγωνιστικού τύπου τα χρησιμοποιούμενα αντισώματα βρίσκονται σε ελάχιστη ποσότητα σε σχέση με την προς προσδιορισμό ουσία – βιομόριο που λειτουργεί ως αντιγόνο). Στην μέθοδο RIA λοιπόν, αναμιγνύεται σε ένα σωλήνα που έχει επιστρωθεί προηγουμένως με συγκεκριμένο αριθμό αντισωμάτων συνδεδεμένα με ραδιενεργό ^{125}I , αντιγόνο (που πρόκειται να ανιχνευθεί και να ποσοτικοποιηθεί) και το βιολογικό υγρό του ασθενούς (συνήθως ορό αίματος) ούτως ώστε να εξακριβωθεί αν ο εξεταζόμενος έχει πράγματι το δεδομένο αντιγόνο που ελέγχεται. Αν αυτό αληθεύει, τότε τα αντιγόνα του εξεταζόμενου, θα προσδεθούν στα επισημασμένα με ραδιενέργεια σύμπλοκα αντιγόνου – αντισώματος που βρίσκονται στον πυθμένα του σωλήνα, εκτοπίζοντας τα ραδιενεργά αντιγόνα από τα αντισώματα (ανοσοπροσδιορισμός ανταγωνιστικού τύπου). Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να εμφανίζεται ραδιενέργεια στο υπερκείμενο του σωλήνα,

ραδιενέργεια που δεν υπήρχε στην αρχή της διαδικασίας. Η ραδιενέργεια που απελευθερώνεται είναι ευθέως ανάλογη της ποσότητας των μη ραδιοεπισημασμένων αντιγόνων (δηλαδή του ορού του ασθενούς) που προσδέθηκαν στα αντισώματα του σωλήνα (είναι γνωστή από προηγούμενης η συγκέντρωση των αντισωμάτων και επομένως και των ραδιοεπισημασμένων αντιγόνων και επομένως και της ραδιενέργειας που είναι προσδεμένη στα αντιγόνα). Η ραδιενέργεια του υπερκειμένου μετριέται σε μετρητή ακτινών γ (**Εικόνα 4**) και έτσι ανιχνεύεται αν πράγματι ο εξεταζόμενος παράγει το προς εξέταση αντιγόνο, αλλά και σε τι ποσότητα. Η ευαισθησία στην μέθοδο RIA σχετίζεται με την ενέργεια της αντίδρασης αντιγόνου - αντισώματος που με την σειρά της σχετίζεται με την συγγένεια δέσμευσης ανάμεσα στο αντιγόνο και το αντίσωμα.



Εικόνα 4: Ο μετρητής ακτινών γ του *in vitro* εργαστηρίου του Τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης.

3. Αποτελέσματα και Συμπεράσματα

Προκειμένου να διερευνηθεί σε βάθος η πιθανή συσχέτιση που ενδείκνυται να υφίσταται μεταξύ νόσου Πάρκινσον και της βιταμίνης D, μελετήθηκαν και αξιολογήθηκαν διάφορες έρευνες. Η φύση μερικών ερευνών είχε πειραματικό χαρακτήρα και οι υπόλοιπες αφορούσαν συστηματικές μελέτες βιβλιογραφικής παρατήρησης και μετά - ανάλυσης. Έχει συσχετισθεί ο ρόλος της 25 - OH - VD σε διάφορες νόσους όπως ορθοπεδικές παθήσεις, σε μεταβολικά σύνδρομα, σε αποφρακτική υπνική άπνοια, σε σακχαρώδη διαβήτη κλπ.

Σύμφωνα με την πρώτη πειραματική μελέτη, τα επίπεδα της 25 - OH - VD, καθώς και η έκθεση στον ήλιο ασθενών με νόσο Πάρκινσον ήταν αρκετά περιορισμένα, ενώ οι δυο προαναφερθέντες παράγοντες (τα επίπεδα της 25 - OH - VD και η έκθεση στον ήλιο) βρεθήκανε να σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου Πάρκινσον. Διαπιστώθηκε λοιπόν, πως χαμηλές συγκεντρώσεις βιταμίνης D που αποκλίνουν από το φυσιολογικό εύρος, πιθανώς να αποτελούν έναν από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση της νευροεκφυλιστικής ασθένειας Πάρκινσον. Επιπλέον, καταδείχθηκε πως η μέλαινα ουσία (μια από τις κυριότερες περιοχές του εγκεφάλου που επηρεάζεται από την νόσο Πάρκινσον) περικλείει υψηλά επίπεδα ενεργής βιταμίνης D. Σε μια δεύτερη πειραματική έρευνα, αποδείχτηκε η ύπαρξη μιας στατιστικά σημαντικής αντιστρόφως ανάλογης συσχέτισης ανάμεσα στα επίπεδα της βιταμίνης D και σε προβλήματα στην κίνηση. Περαιτέρω, αναδείχτηκε μια στατιστικά σημαντική ευθέως ανάλογη συσχέτιση όσον αφορά τα επίπεδα της 25 - OH - VD και της προσοχής, των οπτικοακουστικών ικανοτήτων και της εναλλακτικής λεκτικής ευχέρειας. Διαπιστώθηκε ότι τόσο η «τυπικά» ενεργή μορφή της βιταμίνης D (1,25 - [OH]₂ - VD), όσο και η «τυπικά» ανενεργή μορφή της βιταμίνης D (25 - OH - VD) βρίσκονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις στον ορό του αίματος ασθενών με Πάρκινσον, με τα επίπεδα τους να ποικίλουν αναλόγως της σοβαρότητας των κινητικών βλαβών που έχουν υποστεί οι παρκινσονικοί ασθενείς. Αυξημένα επίπεδα βιταμίνης D σχετίζονται με καλύτερες κινητικές και γνωστικές λειτουργίες στις πλείστες των περιπτώσεων ασθενών με Πάρκινσον που είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις βιταμίνης D, σε σχέση με άλλα παρκινσονικά άτομα (ωστόσο, όλα τα παρκινσονικά άτομα που συμμετείχαν στις πειραματικές έρευνες παρουσίαζαν χαμηλά επίπεδα 25 - OH - VD). Μια άλλη πειραματική έρευνα διατύπωσε πως το φύλο, αλλά και η ηλικία δεν φαίνεται να σχετίζονται με τα

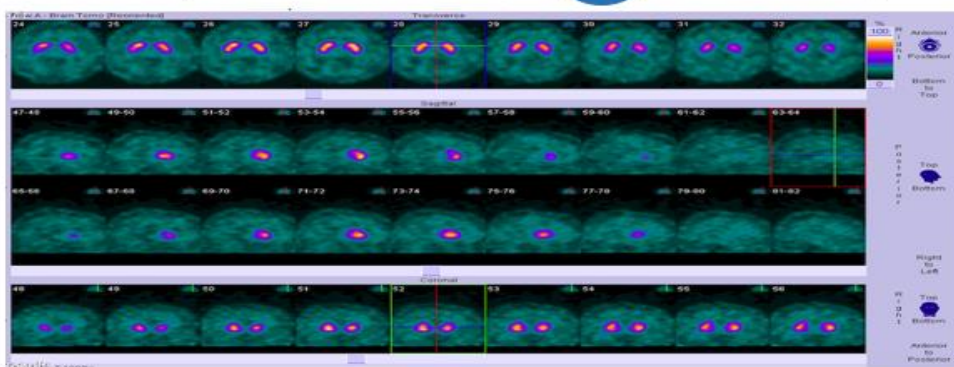
επίπεδα της βιταμίνης D, αυτά καθ' αυτά. Δεδομένου ότι η συγκέντρωση της 25 - OH - VD₂ (εργοκαλσιφερόλη) είναι σε μεγάλο βαθμό ανεξάρτητη από την έκθεση του ανθρωπίνου σώματος στον ήλιο (λαμβάνεται κυρίως από τη διατροφή), η αντιστρόφως ανάλογη συσχέτιση που αποδείχθηκε να υπάρχει ανάμεσα στη βιταμίνη D και στην ασθένεια Πάρκινσον δεν εξαρτάται μονάχα από την έλλειψη της έκθεσης στον ήλιο των παρκινσονικών ασθενών, αλλά πιθανόν επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες. Ένας από αυτούς τους παράγοντες μπορεί να είναι η εντερογαστρική δυσλειτουργία, ένα μη κινητικό παρκινσονικό σύμπτωμα (πρόκειται για ένα από τα δευτερογενή συμπτώματα της νόσου Πάρκινσον όπως διατυπώθηκε νωρίτερα), ικανό να συνεισφέρει άμεσα στα χαμηλά επίπεδα 25 - OH - VD₂ που παρατηρούνται σε παρκινσονικούς ασθενείς. Η τυχόν καθυστερημένη απομάκρυνση γαστρικού υγρού σε συνδυασμό με πιθανή δυσκοιλιότητα, οδηγούν σε κοιλιακό κορεσμό και δυσφορία. Αυτό έχει ως άμεσο επακόλουθο μειωμένη πρόσληψη φαγητού και ενδεχομένη υπερανάπτυξη εντερικών βακτηρίων. Με τη σειρά τους, αυτά τα γεγονότα προκαλούν μειωμένη πρόσληψη και απορρόφηση θρεπτικών συστατικών από τις τροφές και ιδιαίτερα 25 - OH - VD₂, επηρεάζοντας συν το χρόνο, ολόκληρη την ποσότητα της 25 - OH - VD. Κάτι ακόμα που επισημάνθηκε είναι το γεγονός πως υπάρχει έντονη αλληλοεπίδραση μεταξύ 25 - OH - VD₂ και 25 - OH - VD₃, με τον κίνδυνο εμφάνισης Πάρκινσον. Πειραματικά στοιχεία και αποτελέσματα τείνουν να συνηγορούν υπέρ της θεωρίας περί προεμφάνισης χαμηλών συγκεντρώσεων βιταμίνης D σε παρκινσονικούς ασθενείς. Σε περίπτωση που τα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D προκύπτανε μετά την εκδήλωση της νόσου Πάρκινσον, ως συνέπεια δηλαδή, τότε τα μειωμένα επίπεδα της 25 - OH - VD σταδιακά θα μειώνονταν με τη διαρκή εξέλιξη της νευροεκφυλιστικής διαταραχής, πράγμα που αποδείχθηκε πως δεν ισχύει.

Όσον αφορά τις συστηματικές μελέτες βιβλιογραφικής παρατήρησης και μετά - ανάλυσης που ερευνηθήκαν κατά τη διάρκεια της εν προκειμένης μελέτης, επιβεβαίωσαν με τα συμπεράσματά τους, τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα των πειραματικών μελετών. Σύμφωνα με τις μελέτες μετά - ανάλυσης πιθανόν το μεταβολικό μονοπάτι της βιταμίνης D να εμπλέκεται ως ενός βαθμού στην παθογένεση της νόσου Πάρκινσον. Οι ποικιλομορφίες των επιφανειακών και πυρηνικών υποδοχέων της βιταμίνης D (VDRs - Vitamin D Receptors), ίσως σχετίζονται με αλλαγές στα επίπεδα της ίδιας της βιταμίνης μέσα στον ανθρώπινο οργανισμό. Οι αιτιολογίες για την ανάπτυξη νευροεκφυλιστικών διαταραχών δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητές και εικάζεται ότι πολλαπλοί γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες συνεισφέρουν στην εμφάνιση και ανάπτυξη αυτών των ιδιαίτερων τύπων ασθενειών. Με βάση μια βιβλιογραφική μελέτη παρατήρησης τα συμπληρώματα βιταμίνης D στη διατροφή και η υπαίθρια εργασία εκδηλώνουν αντιστρόφως ανάλογη συσχέτιση με τον κίνδυνο ανάπτυξης Πάρκινσον, διατηρώντας τα ποσοστά βιταμίνης D σε φυσιολογικά πλαίσια. Τέλος, όλες οι συστηματικές μελέτες που εξετάστηκαν σημειώνουν πως υψηλές συγκεντρώσεις βιταμίνης D φαίνεται να επιδεικνύουν έντονη προστατευτική δράση εναντίον της νόσου Πάρκινσον, ενώ μειωμένη συγκέντρωση βιταμίνης D ταυτίζεται με αυξημένο ρίσκο εκδήλωσης της ασθένειας Πάρκινσον.

Το ηλεκτρονικό πρόγραμμα που χρησιμοποιήθηκε στο Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης, μέσω της τομογραφικής απεικονιστικής μεθόδου DaTSCAN - SPECT, για τη διάγνωση πιθανόν παρκινσονικών ασθενών, εμφανίζει στο συνδεδεμένο με αυτό υπολογιστικό σύστημα εννέα εικόνες οριζόντιας διατομής, δεκαοκτώ εικόνες οβελιαίας διατομής και εννέα εικόνες στεφανιαίας διατομής. Όλες οι εικόνες συμβάλουν στην εξακρίβωση στοχευμένης διάγνωσης των δυνητικά παρκινσονικά ασθενών. Παραπλεύρως από τις εικόνες βρίσκεται ένα υπόδειγμα με χρωματική διαβάθμιση. Αυτή η χρωματική διαβάθμιση συντελεί στον προσδιορισμό του μεγέθους της λειτουργικής έντασης του σήματος των γ - ακτινών που εκπέμπονται από τον εξεταζόμενο κάθε φορά εγκέφαλο και οι οποίες στη συνέχεια ανιχνεύονται από την γ - κάμερα. Συγκεκριμένα, τα πιο θερμά χρώματα, π.χ πορτοκαλί, υποδηλώνουν έντονη ενεργότητα και άρα πιο ισχυρή λειτουργία, ενώ τα πιο ψυχρά χρώματα, π.χ μπλε, υποδηλώνουν περιορισμένη έως καθόλου λειτουργικότητα. Καταληκτικά, η αξιολόγηση όλων των εικόνων για την εκπόνηση έγκυρης και ακριβής

επιστημονικής διάγνωσης πραγματοποιείται από τον ιθύνοντα πυρηνικό γιατρό. Να επισημανθεί πως όλα τα περιστατικά – παραδείγματα που παρατίθενται πιο κάτω, έλαβαν μέρος στο Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης (**παρουσιάζονται σπινθηρογραφήματα για την κάθε περίπτωση ξεχωριστά – Εικόνα 5, Εικόνα 6, Εικόνα 7 και Εικόνα 8**). Σε μια φυσιολογική απεικόνιση DaTSCAN παρατηρείται κανονική πρόσδεση του ραδιοφαρμάκου ιωφλουπανίου στην περιοχή του ραβδωτού σώματος του εγκεφάλου. Η φυσιολογική πρόσδεση του ραδιοφαρμάκου παρουσιάζεται στην τομογραφία DaTSCAN – SPECT με ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό τρόπο· με το σχηματισμό δυο συμμετρικών μορφών που μοιάζουν με ημισελήνους (ή κόμματα) ίσης πάντοτε έντασης, ενώ ταυτόχρονα διακρίνεται ξεκάθαρα ο νευρικός ιστός που περιβάλλει αυτές τις δυο μορφές. Οι μη φυσιολογικές εικόνες DaTSCAN είναι είτε ασύμμετρες ως προς το σχήμα των δυο ημισελήνων, είτε συμμετρικές με άνιση ένταση ή με απώλεια των πλήρη σχηματισμένων ημισελήνων, εξαιτίας της απώλειας (μείωση του αριθμού) των προσυναπτικών μεταφορέων ντοπαμίνης του ραβδωτού σώματος και της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας του εγκεφάλου.

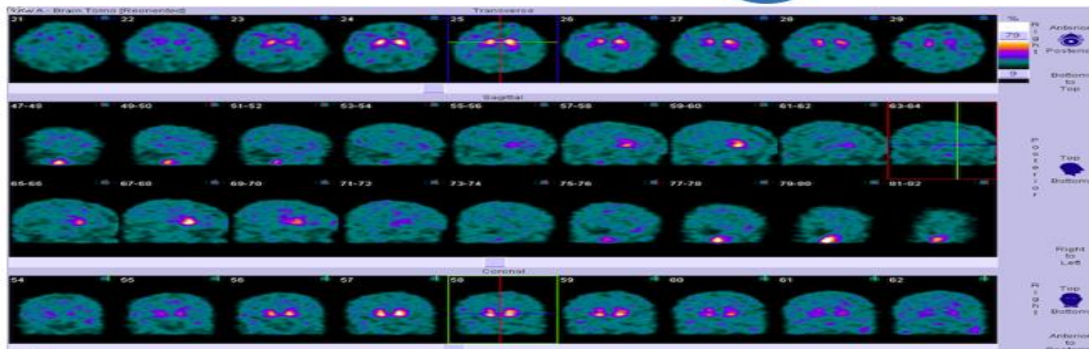
Αποτελέσματα DaTSCAN: 1. Φυσιολογικό



Εικόνα 5: Φυσιολογικό, μη παθολογικό σπινθηρογράφημα DaTSCAN – SPECT, αρσενικού ατόμου 62 χρονών. Διακρίνονται πλήρως σχηματισμένοι και με ίση ένταση οι λεγόμενοι ημισέληνοι. Πρόκειται ουσιαστικά για τις δομές των κερκοφόρων και των φακοειδών πυρήνων (ραβδωτό σώμα) του εγκεφάλου.

Οι ασθενείς που νοσούν από Πάρκινσον εμφανίζουν αρκετά έντονες αλλοιώσεις στην τομογραφία DaTSCAN – SPECT, σε σχέση με τη φυσιολογική απεικόνιση. Πιο κατατοπιστικά, σε σπινθηρογραφικές εικόνες από DaTSCAN – SPECT ατόμων που πάσχουν από την νόσο Πάρκινσον παρατηρείται μείωση της πρόσδεσης του ραδιοφαρμάκου ιωφλουπανίου στο ραχιαίο κέλυφος των κερκοφόρων πυρήνων, με την κατάσταση να επιδεινώνεται σταδιακά προς το πρόσθιο τους τμήμα και ομοπλεύρως αυτών, ενώ επισημασμένη βλάβη παρουσιάζεται και καθόλα το μήκος του ραβδωτού σώματος.

Αποτελέσματα DaTSCAN: 2. Πάρκινσον

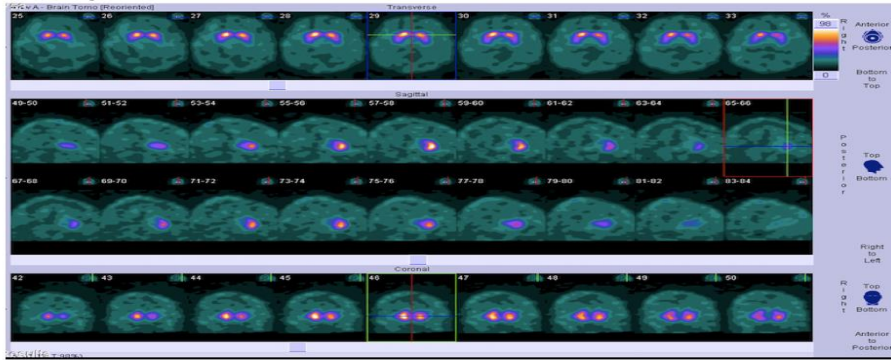


Εικόνα 6: Τομογραφία DaTSCAN – SPECT θηλυκού ατόμου 70 χρονών. Η κινητικότητα των κερκοφόρων πυρήνων του ραβδωτού σώματος του εν προκειμένου πάσχοντος

ατόμου, σύμφωνα πάντοτε και με την εικόνα, έχει αλλοιωθεί σε σημαντικό βαθμό. Η συγκεκριμένη ασθενής νοσεί από την ασθένεια Πάρκινσον.

Όσον αφορά τα Παρκινσονικά Σύνδρομα, οι ανωμαλίες στην απεικόνιση μέσω DaTSCAN – SPECT τείνουν να εμφανίζονται συμμετρικά, αρχόμενες από το κέλυφος των φακοειδών πυρήνων με κατεύθυνση προς την περιοχή των κερκοφόρων πυρήνων.

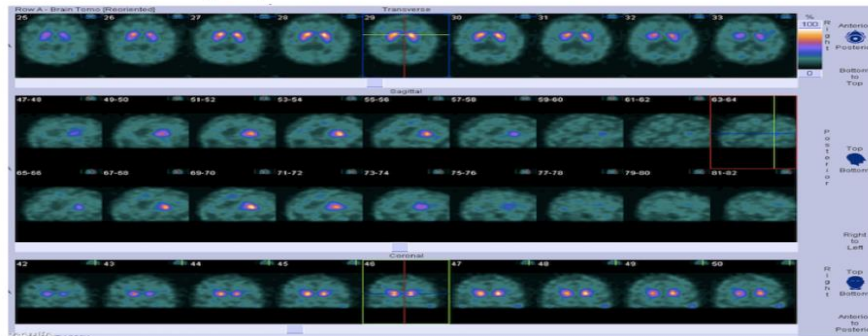
Αποτελέσματα DaTSCAN: 3. Παρκινσονικό Σύνδρομο



Εικόνα 7: Τομογραφία DaTSCAN – SPECT θηλυκού ατόμου 52 χρονών. Στην συγκεκριμένη περίπτωση διαφαίνεται πως απουσιάζουν οι φακοειδείς πυρήνες. Ως εκ τούτου, η 52χρονη εμπίπτει στην κατηγορία των Παρκινσονικών Συνδρόμων.

Στα περιστατικά ασθενών με Πρωτοπαθή Ιδιοπαθή Τρόμο, η πρόσδεση του ιωφλουπανίου ¹²³I στα βασικά γάγγλια του ραβδωτού σώματος είναι κανονική και άρα η τομογραφική απεικόνιση του εγκεφάλου εμφανίζεται φυσιολογική.

Αποτελέσματα DaTSCAN: 4. Πρωτοπαθής Ιδιοπαθής Τρόμος

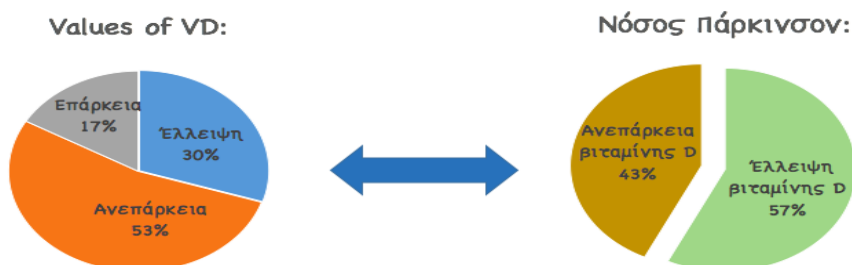


Εικόνα 8: Τομογραφία DaTSCAN – SPECT αρσενικού ατόμου 82 χρονών. Αν και εκ πρώτης όψεως όλες οι περιοχές των βασικών γαγγλίων φαίνεται να εκδηλώνουν φυσιολογική λειτουργικότητα, παρόλα αυτά, το εν λόγω άτομο διαγνώστηκε με Πρωτοπαθή Ιδιοπαθή Τρόμο.

Υπάρχουνε τέσσερις βασικές καταστάσεις που χαρακτηρίζουν τη συγκέντρωση της βιταμίνης D στον ορό του αίματος, στον οργανισμό: έλλειψη βιταμίνης D, ανεπάρκεια βιταμίνης D, επάρκεια βιταμίνης D και τοξικότητα βιταμίνης D. Έλλειψη βιταμίνης D θεωρείται όταν η βιταμίνη D υπάρχει στον ορό του αίματος σε συγκέντρωση μικρότερη από 10 ng/mL. Ανεπάρκεια βιταμίνης D κυμαίνεται μεταξύ των επιπέδων 10 – 29 ng/mL. Ως επάρκεια βιταμίνης D στον ορό χαρακτηρίζεται όταν η συγκέντρωσή της είναι μεταξύ 30 έως 100 ng/mL και πιθανή τοξικότητα προκαλείται όταν η βιταμίνη D βρίσκεται σε επίπεδα άνω των 100 ng/mL. Όλες οι τιμές συμφωνούνε πλήρως με αυτές της διεθνούς επιστημονικής βιβλιογραφίας, καθώς και με αυτές του εργαστηρίου της Πυρηνικής

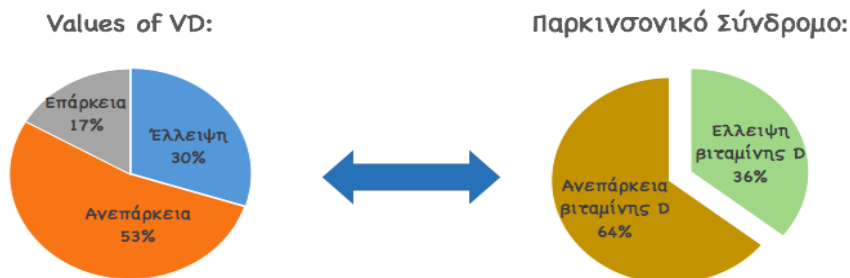
Ιατρικής, του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης. Πιο κάτω αποτυπώνονται τρία σχεδιαγράμματα (Σχεδιάγραμμα 3, Σχεδιάγραμμα 4 και Σχεδιάγραμμα 5), με τους κλινικά αμφίβολους παρκινσονικούς ασθενείς, οι οποίοι πήρανε μέρος στην έρευνα (30 στο σύνολο). Επιπλέον, κάθε ένα σχεδιάγραμμα ξεχωριστά παρουσιάζει και αντιπαραβάλλει το επί τοις εκατό ποσοστό των επιπέδων της βιταμίνης D των ασθενών, συνοψίζοντας παράλληλα και το επί τοις εκατό που συνεισφέρει κάθε νευροεκφυλιστική διαταραχή (Πάρκινσον, Παρκινσονικό Σύνδρομο, Πρωτοπαθής Ιδιοπαθής Τρόμος) στο σύνολο των 30 κλινικά αμφιβόλων παρκινσονικών ασθενών που συμμετείχαν στην έρευνα. Τα περιστατικά αναλύονται και εκφράζονται ως ακολούθως:

Αποτελέσματα μέτρησης βιταμίνης D με μέθοδο RIA:



Σχεδιάγραμμα 3: Διαφαίνεται πως οι ασθενείς που νοσούν με Πάρκινσον εντοπίζονται στις κατηγορίες της έλλειψης και της ανεπάρκειας σε βιταμίνη D. Στην έρευνα που διεξάχθηκε 7 από τους 30 ασθενείς διαγνώστηκαν ότι πάσχουν από Πάρκινσον, σύμφωνα πάντοτε με τις τιμές τους στα επίπεδα της βιταμίνης D, οι οποίες ήταν πολύ χαμηλές, πράγμα που επιβεβαιώθηκε και από τα αντίστοιχα σπινθηρογραφήματα.

Αποτελέσματα μέτρησης βιταμίνης D με μέθοδο RIA:



Σχεδιάγραμμα 4: Όσοι από τους εξεταζόμενους νοσούν από Παρκινσονικό Σύνδρομο βρίσκονται στις κατηγορίες της έλλειψης και της ανεπάρκειας σε βιταμίνη D. Στην έρευνα που διεξάχθηκε 14 από τους 30 ασθενείς διαγνώστηκαν ότι πάσχουν από Παρκινσονικό Σύνδρομο, σύμφωνα πάντοτε με τις τιμές τους στα επίπεδα της βιταμίνης D, οι οποίες ήταν σχετικά χαμηλές έως μέτριες, πράγμα που επιβεβαιώθηκε και από τα αντίστοιχα σπινθηρογραφήματα.

Αποτελέσματα μέτρησης βιταμίνης D με μέθοδο RIA:



Σχεδιάγραμμα 5: Όσοι από τους εξεταζόμενους νοσούν με Πρωτοπαθή Ιδιοπαθή Τρόμο βρίσκονται στις κατηγορίες της ανεπάρκειας και της επάρκειας σε βιταμίνη D. Στην έρευνα που διεξάχθηκε 6 από τους 30 ασθενείς διαγνώστηκαν ότι πάσχουν από Πρωτοπαθή Ιδιοπαθή Τρόμο, σύμφωνα πάντοτε με τις τιμές τους στα επίπεδα της βιταμίνης D, οι οποίες ήταν μέτριες έως σχετικά υψηλές, πράγμα που επιβεβαιώθηκε και από τα αντίστοιχα σπινθηρογραφήματα.

Τέλος, στην έρευνα που διεξάχθηκε 3 από τους 30 ασθενείς ήταν σχετικά υγιείς (φυσιολογικοί). Αυτοί οι 3 ασθενείς εμπίπτουν στην κατηγορία της επάρκειας σε βιταμίνη D. Διαγνώστηκε πως νοσούσαν μονάχα από ελαφρά άνοια. Οι τιμές τους στα επίπεδα της βιταμίνης D ήταν υψηλές και για αυτό το λόγο δεν διαγνώστηκαν με Πάρκινσον, ούτε με Παρκινσονικό Σύνδρομο, αλλά ούτε με Πρωτοπαθή Ιδιοπαθή Τρόμο. Συνοψίζοντας, παρατηρείται πως ανακύπτει κάποια σχετικά ισχυρή συσχέτιση μεταξύ Πάρκινσον, Παρκινσονικών Συνδρόμων και Πρωτοπαθούς Ιδιοπαθούς Τρόμου, με τα επίπεδα της βιταμίνης D στον ορό του αίματος.

Από τα αποτελέσματα των εξετάσεων RIA για την μέτρηση των επιπέδων της βιταμίνης D στον ορό του αίματος κλινικώς αμφιβόλων παρκινσονικών ασθενών, αλλά και από τις απεικονιστικές κλινικές εξετάσεις σπινθηρογραφήματος μέσω DaTSCAN – SPECT εξήχθησαν τέσσερα πολύ σημαντικά και χρήσιμα συμπεράσματα:

- Το σπινθηρογράφημα εγκεφάλου με DaTSCAN ¹²³I είναι μια ασφαλής, ιδιαίτερα ακριβής μέθοδος, με μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα στη διάγνωση του Πρωτοπαθούς Ιδιοπαθούς Τρόμου, της ασθένειας Πάρκινσον και των διάφορων Παρκινσονικών Συνδρόμων.
- Χαμηλές τιμές στα επίπεδα της βιταμίνης D παρουσίαζαν οι ασθενείς με θετικό αποτέλεσμα στο σπινθηρογράφημα (δηλαδή το σπινθηρογράφημα υποδείκνυε κάποια βλάβη στην περιοχή του ραβδωτού σώματος του εγκεφάλου).
- Λίαν χαμηλές τιμές βιταμίνης D εκδήλωναν οι ασθενείς με έντονα και σε προχωρημένο στάδιο κλινικά συμπτώματα της νόσου Πάρκινσον, εμφανίζοντας παράλληλα μεγάλες βλάβες στο σπινθηρογράφημα. Ελαφρώς πιο υψηλά επίπεδα τιμών βιταμίνης D, με ταυτόχρονη λιγότερο εκτεταμένη βλάβη στο σπινθηρογράφημα, σε σχέση πάντοτε με τα παρκινσονικά άτομα, παρουσίαζαν οι πάσχοντες από Παρκινσονικά Σύνδρομα και οι ασθενείς με Πρωτοπαθή Ιδιοπαθή Τρόμο.
- Οι τιμές της βιταμίνης D ενδεχομένως θα μπορούσαν να θεωρηθούν και να χρησιμοποιηθούν ως ένας προγνωστικός παράγοντας για τον προσδιορισμό της βαρύτητας της νόσου ασθενών που πάσχουν από την νόσο Πάρκινσον.

References

- Λογοθέτης, Ι. & Μυλωνάς. (2016). *Νευρολογία Λογοθέτη*, University Studio Press.
- Μεντιενόπουλος, Γ. & Μπούρας, Κ. (2008). *Η νόσος του Parkinson*, University Studio Press.
- Goula T, Kouskounis A, Drosos G, Tselepis AS, Ververidis A, Valkanis C, Zisimopoulos A, Kazakos K.J Orthop Traumatol. (22 Oct, 2014). *Vitamin D status in patients with knee or hip osteoarthritis in a Mediterranean country*. 2015 Mar;16(1):35-9. doi: 10.1007/s10195-014-0322-y. Epub.
- Archontogeorgis K., Nena E., Papanas N., Rizzo M., Voulgaris A., Xanthoudaki M., Kouratzi M., Ragia G., Manolopoulos V., Zissimopoulos A., Froudarakis M., Steiropoulos P. (2018). *Metabolic Syndrome and Vitamin D Levels in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome*. *Metabol Syndr and Rel Dis*, Vol 16, No.4, pp 1-7.
- Archontogeorgis K, Nena E, Papanas N, Zissimopoulos A, Voulgaris A, Xanthoudaki M, Manolopoulos V, Froudarakis M, Steiropoulos P. *Curr Vasc Pharmacol*. (28 May, 2017). *Vitamin D levels in middle-aged patients with obstructive sleep apnoea syndrome*. doi: 10.2174/1570161115666170529085708.
- Zissimopoulos A, Balomenos V, Georgiadi K, Tsigalou Ch, Pistola A, Strataki A, Tzelepi M, Bonelis C, Pagonopoulou O, Lambropoulou M. (2017). *The role of 25-hydroxycalciferol (25(OH) D3) - Vitamin D on Diabetes Mellitus and Cardiovascular Diseases*. A review of the Literature. *Review of Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics, International Edition* 31, 112-119.
- Τι είναι οι Νευροεκφυλιστικές Ασθένειες, EU JPND research. Ανακτήθηκε από: <https://www.neurodegenerationresearch.eu/el/τι-είναι-οι-νευροεκφυλιστικές-ασθένειες/>.
- Mandel, S. A., Morelli, M., Halperin, I. & Korczyn, A. D. (2010). *Biomarkers for prediction and targeted prevention of Alzheimer's and Parkinson's diseases: Evaluation of drug clinical efficacy*, *EPMA J*. 1, 273-292.
- Juan Wang, Deyu Yang, Yu Yu, Gaohai Shao and Qunbo Wang. (2016). *Vitamin D and Sunlight Exposure in Newly-Diagnosed Parkinson's Disease*. *Nutrients*, 142, 8.
- Rasha H. Soliman, Mohammed I. Oraby, Mona Hussein, Sanaa Abd El-Shafy and Sara Mostafa. (2019). *Could vitamin D deficiency have an impact on motor and cognitive function in Parkinson's disease?* *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, <https://doi.org/10.1186/s41983-019-0084-9>.
- Hongliu Ding, Kaltra Dhima, Kaitlin C. Lockhart, Joseph J. Locascio, Ashley N.Hoesing, et al. (2013). *Unrecognized vitamin D3 deficiency is common in Parkinson disease*. *Harvard Biomarker Study*. *American Academy of Neurology*.
- Liyong Wang, Marian L. Evatt, Lizmarie G. Maldonado, William R. Perry, James C. Ritchie, et al. (2014). *Vitamin D From Different Sources Is Inversely Associated With Parkinson Disease*. *Movement Disorders*, Vol 00, No. 00, doi: 10.1002/mds.26117.
- Giulia Bivona, Caterina Maria Gambino, Giorgia Iacolino & Marcello Ciaccio. (2019). *Vitamin D and the nervous system*. *Neurological Research*, <https://doi.org/10.1080/01616412.2019.1622872>.
- Jiao Geng, Jianjun Zhang, Fudong Yao, Xiajun Liu, Jijun Liu and Yuanchi Huang. (2019). *A systematic review and meta-analysis of the associations of vitamin D receptor genetic variants with two types of most common neurodegenerative disorders*. *Aging Clinical and Experimental Research*, <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01135-4>.
- Zonglei Zhou, Ruzhen Zhou, Zengqiao Zhang and Kunpeng Li. (2019). *The Association Between Vitamin D Status, Vitamin D Supplementation, Sunlight Exposure, and Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Medicine Science Monitor*, 25: 666-674, doi: 10.12659/MSM.912840.
- Liang Shen and Hong-Fang Ji. (2015). *Associations between Vitamin D Status, Supplementation, Outdoor Work and Risk of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis Assessment*. *Nutrients*, 7, 4817-4827, doi: 10.3390/nu7064817.

- Γαζή Ανθιμου, Παπαϊωάννου. (2016). *Μεταβολισμός και Λειτουργίες της Βιταμίνης D*. Ελπίς Γενική Κλινική, Urban Communications. Ανακτήθηκε από: <https://www.elpishospital.gr/metabolismos-kai-litourgies-tis-vitaminis-d--n-62>.
- Αχιλ. Ε. Γεωργιάδης. (2013). *Η Φαρμακοκινητική και ο Μεταβολισμός της Βιταμίνης D*. Ανακτήθηκε από: <http://www.osteonews.gr/i-bitamini-d/o-metabolismos-tis-bitaminis-d.html>.
- Μπαλόκα Λουκία. (2014). *Ο Ρόλος της δια 125-I 25 Υδροξυβιταμίνης D (25-OH-D) στον Ορό Ασθενών με Στεφανιαία Νόσο. Συσχέτιση με την Μοριακή Απεικόνιση Λειτουργικότητας Καρδιάς με 99m Tc-MIBI και Τομογραφική SPECT γ-Camera, Διπλωματική Εργασία, ΜΒΓ, ΔΠΘ, Αλεξανδρούπολη.*
- Δημήτριος Ν. Γκέλης. (2017). *Βιοχημεία της Βιταμίνης D*. Ανακτήθηκε από: http://www.gelis.gr/index.php?option=com_content&view=article&id=191.
- Ζησιμόπουλος Α. (2004). *Κλινικές Εφαρμογές Πυρηνικής Ιατρικής*, εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης.
- Newberg, A. B. & Alavi, A. (2017). *Single Photon Emission Computed Tomography*. Ref. Modul. Neurosci. Biobehav. Psychol, doi:10.1016/B978-0-12-809324-5.02487-1.
- Newberg, A. B. & Alavi, A. (2009). *Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT): Technique*. in *Encyclopedia of Neuroscience*, doi:10.1016/B978-008045046-9.01937-9.
- Djang, D. S. W. et al. (2012). *SNM practice guideline for dopamine transporter imaging with 123I-ioflupane SPECT 1.0*. J. Nucl. Med. 53.
- Isaacson, S. H. et al. (2017). *Clinical utility of DaTscan™ imaging in the evaluation of patients with parkinsonism: a US perspective*. Expert Rev. Neurother. 17.
- Goffin, K. & van Laere, K. Chapter 13. (2016). - *Single-photon emission tomography*. in *Handbook of Clinical Neurology* 135.
- James Brooks. D. (2010). *Imaging in Parkinson's Disease*. Blue Books Neurol. 34.