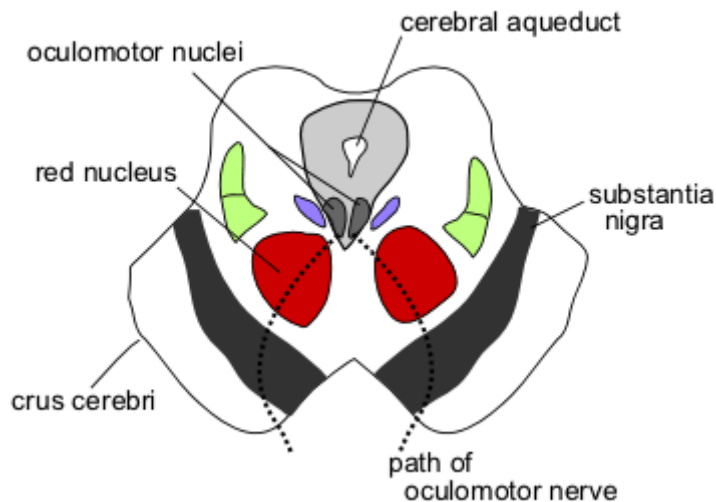


Substantia nigra hüperehhogeensus müüt või tegelikkus ?

Toomas Toomsoo

Eesti Liigutushäirete Seltsi töökoosolek, Tallinn 20/2/2009



Substantia nigral on keskne roll Parkinsoni tõve tekkes, kuid kas selle teadmised üksi piisab . Kaugeltki mitte. 1980-ndate aastate keskpaiku leiti , et UH-ga on võimalik hinnata aju, seda küll esialgu lastel, kuid peagi juurdus see ka täiskasvanutele ja juba 1988 aastal avastati, et lisaks peaaju vaskulaarsete häirete hindamisele on võimalik UH- s edukalt vaadata ka ajukasvajaid ning hinnata ajuarterites verevoolukiirust.

Juhuslikult ajutüvekasvaja otsimisel avastati , et keskajus s. nigra projektsioonis on üks struktuur, kuid miks ta selliselt silma paistab. Nii hakati seda uurima ja 1995 aastal ilmus esimene kokkuvõte s. nigra ehhoogeensusest transkraniaalsel sonograafial

Peagi avastati, et see ilmneb peamiselt Parkinsoni tõvega patsientidel.

TCS on tänaseks tõestatud meetod erinevate liigutushäirete diagnoosimisel ja eristamisel, olles seega oluliseks meetodiks kliinilisele ja patofüsioloogilisele hindamisele

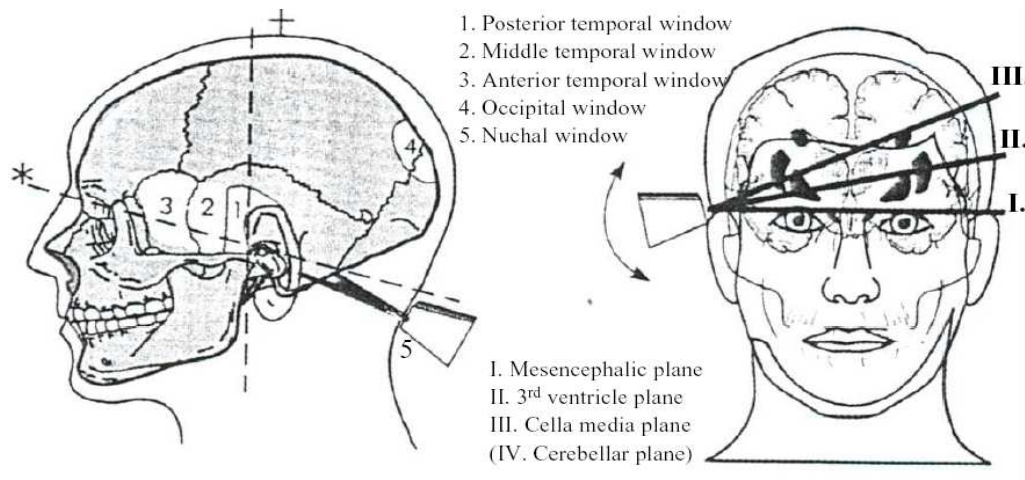
Kuivõrd meetod on suhteliselt uus, siis selle ulatuslikum kasutamine on viibinud seoses tehtavate kliiniliste uuringutega.

Miks kasutada TCS ja uurida s. nigrat, tavapärased neuroradioloogilised uuringud on piisavalt kättesaadavad, kuid selge on see, et ei KT ega MRT ei anna meile piisavalt informatsiooni erinevate liigutushäirete diagnoosimisel. Ka on rida vastunäidustusi, mil patsienti ei saa MRT-s ega KT-s uurida.

TCS on odav, mitteinvasiivne meetod, mida saab teostada kiirelt ja lihtsalt, ka agiteeritud patsiendil ja korrata vajadusel, kui see peaks vajalik olema. Uuring ei ole seotud radioaktiivsusega ega radioaktiivsete ainete kasutamisega. Kuid on kaks kitsaskohta, millest ei saa mööda minna: see sõltub temporaallu läbitavusest ja hindaja oskustest.

TCS teostamiseks on vaja aparati, mille olulisemaks parameetriks on 1,6-3,0 MHz andur. Meetodi kasutamisel tuleb nähtavale esmalt liblikakujuline keskajustruktuur, mis on muust piirkonnast hüpoehhogeensem ja on eristatav mustana. Erinevaid projektsioone kasutades, eristatakse; keskaju tase, III vatsakese tase, cella media tase, tagumise koljuaugu tase. Nende tasemete hindamisel hinnatakse kui suur on keskaju, kas SN on selles eristatav, kas nähtav on raphe joon või milline on punatum, milline on III vatsakese suurus ja kas nähtavad on frontaalsarved ning millised on basaalganglionid või kas nad on üldse nähtavad. Mõnedel juhtudel antakse hinnang ka väikeajule, kuid tänapäeval pole see väga oluline, sest seda on võimalik hinnata TCS-st täpsemate uuringutega.

TCS plaanid



Mõningatele parameetritele omistatakse erilist tähelepanu. Nii antakse kohe hinnang s. nigra ehk ehogeensusele. Enamasti on see kõigil mingil määral nähtav, kuid kui see pole patoloogilise suurusega (> 20 cm²) me seda ei kirjelda.

Teiseks raphe joon, on see katkendlik, nähtav või ehogeensus. Millised on III vatsakese moodsud, kas esineb normist laiemaid külgevatsakesi ja milline on nucleus lentiformis. Normaalses situatsioonis on basaalganglionide leidmine praktiliselt võimatu, seevastu patoloogiate korral tulevad nähtavale nii n. lentiformis kui n. caudatus.

IV vatsake ei ole enamasti nähtav küll aga n. dentatus, mis mõningate SCA vormide korral on ehogeensem.

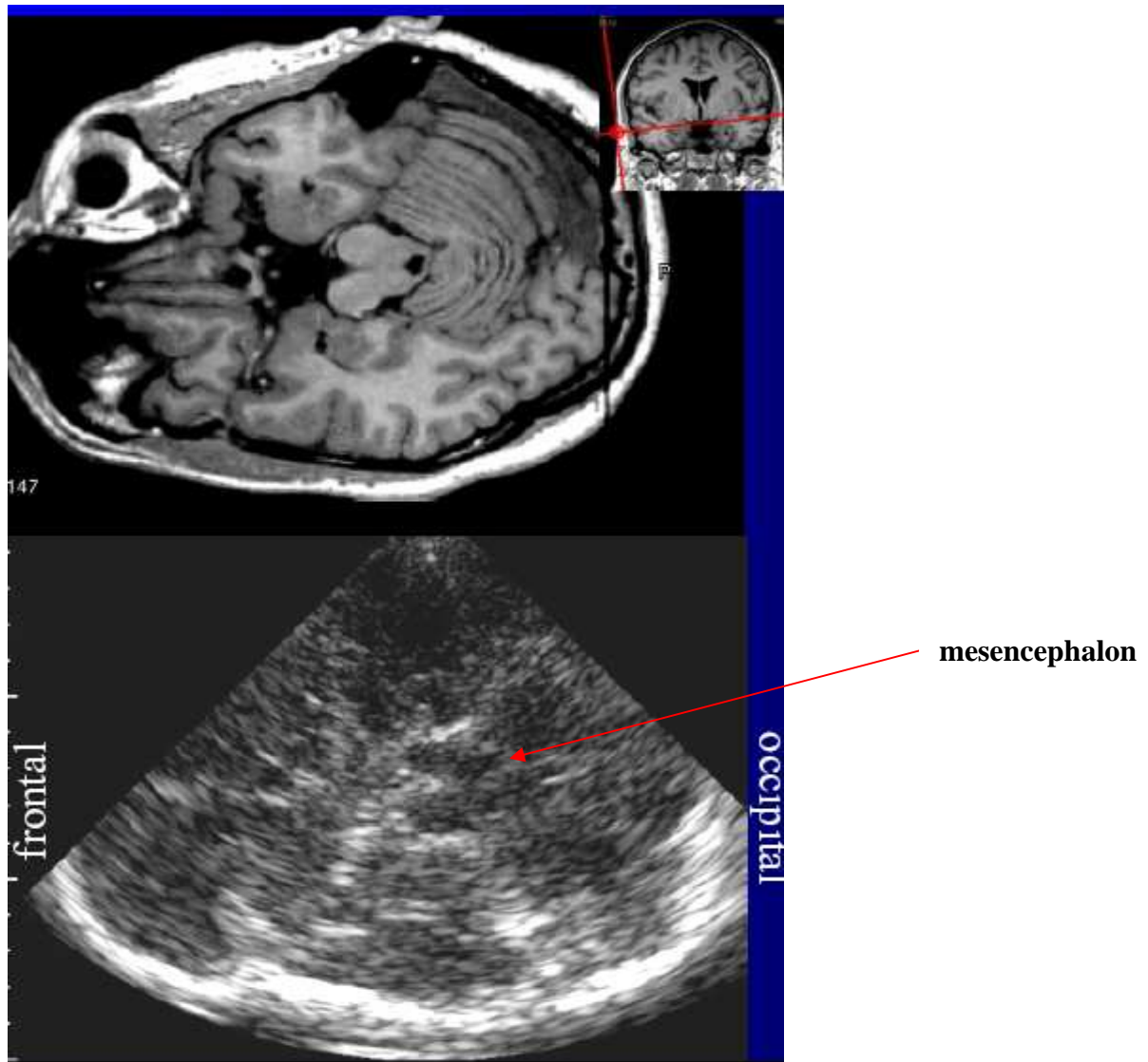
SN ehogeensus ja Parkinsoni tõbi (PT)

Esmane kirjeldus SN ehogeensusega PT patsiendil pärineb 1995 aastast, juba siis leiti, et

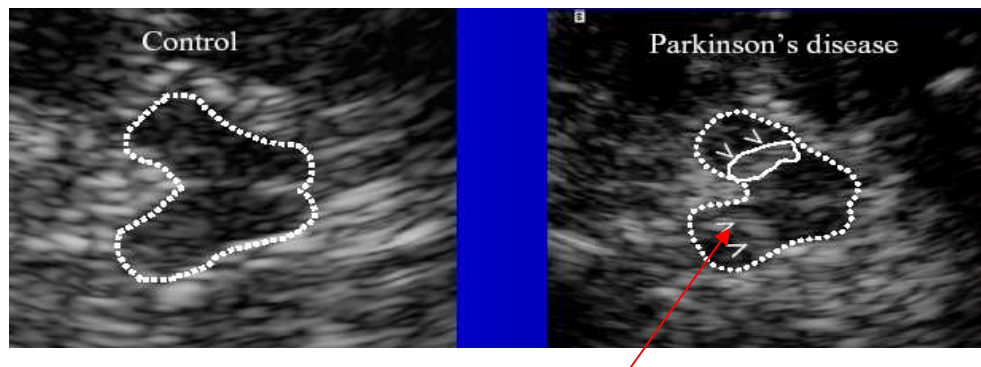
SN hüperehogeensust esines üle 90 % patsientidest. Sealjuures leiti, et muutused on enamväljendunud vastaspoolelt kliinilisele leiule. Nii nagu ka kliiniliselt esineb asümmeetria, esineb ka TCS- I SN ehogeensus asümmeetriliselt. Vastupidiselt nt. Lewy kehakeste haigusele, kus on enamasti sümmeetriline hüperehogeensus. Leiti ka, et hüperehogeensus oli enamväljendunud patsientidel, kellel haigus oli põhjustatud

monogeenselt ehkki hüperehhogeensuse määr võib varieeruda erinevate mutatsioonide korral.

TCS



Erisus terve inimese ja PT patsiendi vahel TCS-1



SN hüperhogeensus

Erinevate uuringute alusel on leitud, et SN hüperhogeensusu levimus on $> 90\%$

Milline on aga SN hüperhogeensusu levimus populatsioonis tervikuna ?

Kontrolliti 417 tervet inimest (20-80 a.) ja leiti, et 8-10% tervetel esines SN

hüperhogeensusu sarnaselt PT patsientidele. On see funktsionaalselt oluline ?

Mida arvata SN hüperhogeensusust tervetel ?

1. Enam kui 60% tervetest inimestest kelle esines SN hüperhogeensus esines PET uuringul presünaptilise dopamiinergilise funktsiooni häire

2. Vanematel inimestel ilma varem diagnoositud ekstrapüramidaalsete haigusteta on tugevas korrelatsioonis leitud SN hüperhogeensusu ja kliiniliste sümptomite vahel nn. nigrostrialse düsfunktsioonina (liigutuste aeglus, kohmakus, rahutreemor)

3. Patsiendid, kes said neuroleptilist ravi ja uuriti retro- ja prospektiivselt TCS, leiti enam SN hüperhogeensusu (dopamiinergilise ülekande häire). See hüpotees kinnitas SN hüperhogeensusu ja raske neuroleptikumidest indutseeritud parkinsonismi tekkes

4. Monogeense põhjusega PT asümptomaatiliste mutatsioonide kandjatel esinev SN hüperhogeensus esineb varem kui PET-s see muutub nähtavaks

5. Inimestel kellel esines olfaktoorne düsfunktsioon, depressioon ja esines SN hüperhogeensus oli sagedamini kui tervetel, kellel SN hüperhogeensus puudus

Seega oluline on , kes jäävad haigeteks ja kes ei jää, kas SN hüperehhogeensus meid siin aitab ?

Parkinsoni tõve (PT) ja parkinsonistliku sündroomi (PS) eristamine TCS- 1

Sekundaarne parkinsonism

- Vatsakeste suurus
- SN hüperehhogeensuse puudumine
- Basaalganglionide hüperehhogeensus

M. Wilson, M. Fahr,
vaskulaarne parkinsonism
post- traumaatiline parkinsonism
metallimürgistuste järgne (toksiline) parkinsonism

PT ja essentsiaalse treemori (ET) eristamine

SN hüperehhogeensus on 3- 4 korda kõrgem essentsiaalse treemoriga patsientidel ja n see on seletatav nigrostrialse struktuuri haavatavusega ja määrab sellega sel alagrupil suurema riski haigestuda PT

Atüüpiline parkinsonism

MSA-P- PSP-CBD

Varases staadiumis

funktsionaalse neurovisualiseerimismeetodiga uurimisel leitakse pigem presünaptiline häire

Hilisemas staadiumis

postsünaptiline, mis võib ka PT kaugelearenenud vormide korral esineda

4 uuringu andmetel uuritud patsientidel, kellel oli kliiniliselt diagnoositud PSP või

MSA-P leiti vähestel SN hüperehhogeensust üksikutel juhtudel MSA-P ja 1/3 PSP

patsientidel, samas esines enam *nucleus. lentiformise hüperehhogeensus*

TCS leid ja selle olulisus kliinilise praktikas (2)

Patoloogia	SN ehogeensus	NL ehogeensus	Raphe ehogeensus	Vatsakeste laius	NR ehogeensus
iPT	↑↑↑↑	↑	↓↓ *	↑-↑↑	0
MSA PSP	0-↑↑	↑↑↑	0	↑-↑↑↑↑	0
CBD DLB	↑↑↑↑	↑↑-↑↑↑	0-↓	0-↑↑↑	0
vPS	0	↑↑	0	0	..

N. tensiivne hüdrotsef.	0	↑↑	0	↑↑↑↑	..
M. Wilson	↑↑	↑↑↑↑	↓*	↑↑	0
M.Fahr	0	↑↑↑	0	↑	..
Essentsiaalne treemor	↑↑ #	0	0	0	..
Depressioon	↑↑↑	0	↓↓↓ °	0	0
RLS	↓↓↓↓	0	↓↓↓	0	↑↑↑
Düstoonia	0	↑↑-↑↑↑	0	0	..
SCA 3	↑↑	↑↑	0	↑↑↑↑	..
M.Huntington	0	↑ n.caudatus↑↑↑	0	↑↑↑	..

0 norm , ↑↓ < 25% inimestel esinev ↑↑ ↓↓ 25-50% esinev ↑↑↑ ↓↓ 50-75 % esinev ↑↑↑↑ ↓↓↓↓ > 75 % esinev * depressioon # PT sarnsed sümptomid sagedamini grupis kellele risk haigestuda PT ° paremini reageeriv SSRI- le

Gaenselen A,Unmuth B,Godau J, et al. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease a prospective blinded study.Lancet Neurol 2008;7:417-24

TCS leid ja selle olulisus kliinilise praktikas (2)

TCS sümptomid	Esineb	Ei esine	Sensitiivsus	Spetsiifilisus	PPV
SN hüperehhogeensus	PT	MSA-P või PSP	82-98 (92)	70-100(80)	84-100 (91)
Normaalne SN	MSA-P või PSP	PT	72	98	91-95
Normaalne SN ja hüperehhogeenne n.lentiformis	MSA-P või PSP	PT	56-59	99-100	96-100
Normaalne SN ja hüperehhogeenne n.lentiformis	MSA-P	PT	65	100	100
III vatsakese laienemine (> 10 mm) ja hüperehhogeenne n.lenticularis	PSP	PT	84	98	94

PT on ülekaalukalt kliiniline diagnoos, enam diagnostilisi probleeme esineb premotoorses perioodis. Premotoorne faas võib kesta mitmeid aastaid, tänaseni pole teada ühtegi neuroprotektiivset teraapiat muutmaks haiguse progresseerumist. Üks põhjus selleks on, et kliinilisi uuringuid alustatakse liiga hilja.Ravi alustamine premotoorses faasis

enne kui suurem osa neuroneid on hävinud võib omada neuroprotektiivset efekti. Laialdaselt kasutatav metodoloogia ja nende isikute leidmine kes on premotoorses seisundis, need kellel on risk saada PT võib osutada väga oluliseks. TCS võimalus visualiseerida ehhoorganilisi muutusi SN- s kinnitab selle meetodi kasulikkust diferentsimaks PT ja premotoorset perioodi ja aitab eristada parkinsonistlike sündroome omavahel.

Allikad :

1. Becker G, Seufert J, Bogdahn U, Reichmann H, Reiners K
Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson disease visualized by transcranial color-coded real time sonography *Neurology* 1995;45:182-84
2. Becker G, Berg D. Neuromaging in basal ganglia disorders: perspectives for transcranial ultrasound. *Mov. Disord* 2001;16:23-32
3. Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurology* 2008;7:1044-55
4. Walter U, Klein C, Hilker R et al. Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism. *Mov Disord* 2004;19:1445-1449
5. Becker G, Seufert J, Bogdahn U, Reichmann H, Reiners K
Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson disease visualized by transcranial color-coded real time sonography *Neurology* 1995;45:182-84
6. Stockner H, et al. Midbrain sonography in patients with essential tremor. *Mov Disord*.2007;22:414-17
7. Gaenselen A, Unmuth b, Godau J, et al. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease a prospective blinded study. *Lancet Neurol* 2008;7:417-24
8. Gaenselen A, Unmuth B, Godau J, et al. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease a prospective blinded study. *Lancet Neurol* 2008;7:417-24
9. Tolosa E, Borghetti TV, Moreno E. Accuracy of DATScan SPECT in diagnosis of patients with clinically uncertain parkinsonism: 2-year follow-up of an open-label study. *Mov Disord* 2007;22:22346-51
10. Walter U, Behnke S, Eyding J et al. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders : state art *Ultrasound Med Biol* 2007;33:15-25