

أهمية التصوير الومضاني الطبقي ^{99m}Tc -HMPAO SPECT في كشف تبدلات التروية الدموية الدماغية في مرضى التوحد

الدكتور حمزة شبيب*

(تاريخ الإيداع 2013 / 5 / 7. قَبْلَ للنشر في 2013 / 7 / 21)

□ ملخص □

أجري الفحص الومضاني الطبقي للدماغ ^{99m}Tc -HMPAO SPECT لـ 22 طفلاً مصاباً بالتوحد والتخلف العقلي و لـ 8 أطفال يعانون من التخلف العقلي كشاهد. تبين بنتيجة الفحص الومضاني الطبقي أن هناك نقص تروية دماغية مؤثراً في الفصوص الصدغية والمنطقة المهادية والنوى القاعدية للمتوحدين، مقارنة مع مجموعة الشاهد. تناسبت الأعراض السريرية للمتوحدين مع نقص التروية في المنطقة المهادية، ولم تتناسب مع نقص التروية في بقية المناطق. لم يثبت إحصائياً فروق مؤثرة بالنسبة لعمر المرضى، تقدير عمرهم العقلي، وزنهم، ومحيط رأسهم بين المتوحدين ومجموعة الشاهد، بينما كان هناك فروق إحصائية مؤثرة بين المتوحدين ومجموعة الشاهد بالنسبة لمقياس تقييم التوحد الطفولي، قائمة السلوك الشاذ التي تشمل الإثارة، البلادة، التكرارية، النشاط الزائد والإفراط في الكلام. أثبتت الدراسة فعالية المعالجة المناسبة في بعض المتوحدين الذين لديهم نقص تروية دماغية بدون وجود تبدلات بنيوية دماغية سواء بالتصوير الطبقي المحوري أو بالرنين المغناطيسي.

الكلمات المفتاحية: التصوير الومضاني الطبقي، التوحد

* أستاذ مساعد - قسم الأورام - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

Important of Spect ^{99m}Tc-Hmpao for Detecting Brain Perfusion Changes in Mentally Retarded Autistic Patients

Dr. Hamzeh Chebib *

(Received 7 / 5 / 2013. Accepted 21 / 7 / 2013)

□ ABSTRACT □

^{99m}Tc HMPAO single-photon emission computed tomography (SPECT) brain perfusion was conducted in 22 mentally retarded autistic individuals and 8 patients with mental retardation as control group. Autistic patients had significantly lower perfusion than control group in the following brain regions: temporal lobes, basal ganglia, and thalami. Signs and symptoms were correlated to decreased regional perfusion in the thalamic region, but no correlation between symptoms and decreased regional perfusion in the rest of the brain lobes. Statistically, no significant differences between autistic and control group for, age, assessment of mental age, weight and head circumference, while there were statistically significant differences between autistic patients and control group related to childhood autism rating scale, and aberrant behavior checklist (irritability, lethargy, stereotypic behaviors, hyperactivity and excessive speech). The study demonstrated the effectiveness of appropriate treatment in some autistic patients with brain hypoperfusion on ^{99m}Tc HMPAO-SPECT without detection of structural changes on CT or MRI.

Key Words: ^{99m}Tc-HMPAO SPECT, Autism

* Associated Professor, Department of Oncology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria

مقدمة:

التوحد هو اضطراب أو تناذر سلوكي يشتمل على وجود خلل في التفاعل الاجتماعي، شذوذات في التواصل اللغوي بين الفرد والمجتمع , وأسلوب حصري، تكراري ونمطي من السلوك عند المصاب بالتوحد [1, 2, 3,4]. يعد التوحد حديثاً ناجماً عن عجز دماغي عضوي استناداً على عدة شواهد. أولاً، يترافق التوحد في 70% من الحالات بالتخلف العقلي وبمستوى ذكاء أقل من 70% ومع نوبات عصبية في 33% من الحالات [5,6]. ثانياً، احتمال إصابة الأقارب حوالي 3-5%، والذي يتوافق مع نسبة حدوث للتوحد في هؤلاء 75 مرة أكثر مقارنة مع المجموعات الطبيعية والميل لإصابة الذكور بنسبة 1:3، مفترضاً دور العامل الوراثي كمهيئ للمرض [7,8,9,10].

تشير بحوث التصوير العصبي البنيوي بواسطة التصوير الطبقي المحوري والرنين المغناطيسي إلى وجود شذوذات أو تشوهات في بعض البنى التشريحية الدماغية التي تتضمن القشرة الدماغية، الجهاز البطني والمخيخ في المتوحدين البالغين والأطفال [11]. بينما ظهرت بحوث متناقضة وغير متكررة بالرنين المغناطيسي حول تبدلات في كل من المخيخ [12, 13]، اللوزة [14, 15]، والحصين [15, 16]. وقد فسّر ذلك بسبب المناهج والطرق المستخدمة (الاختلاف في معدلات الذكاء، مجال العمر للمصابين بالتوحد، تضمين وجود حالات صرع وغيرها في البحوث، الاعتماد على رسم المنطقة المعنية يدوياً والتحيز الناجم بالتالي عن معالجة هذه المعلومات الخ...). فيما أثبتت بحوث متعددة حديثاً بواسطة الرنين المغناطيسي أيضاً زيادة في حجم الدماغ عند المتوحدين [14,17,18,19,20]. لاحقاً ومن خلال دراسات بالرنين المغناطيسي اعتماداً على التحليل الحجمي لصور المناطق الدماغية (Voxel Based Morphometry: VBM) لوحظ نقص في المادة الرمادية في الفص الصدغي [21]، وفي دراسة أخرى في الناحية الجبهية الصدغية [22]. بناءً على ماتقدم، لا يوجد توافق تام حول التغيرات البنيوية المشاهدة والتي يمكن على أساسها وضع تعريف حصري للتوحد.

كان دخول الفحوص الوظيفية للدماغ التي تشمل التصوير البوزيتروني (Positron Emission Tomography: PET) والتصوير الومضاني الطبقي للدماغ (Single Photon Emission Computed Tomography: SPECT) طريقة واحدة جديدة في دراسة الخلل الدماغي للمصابين بالتوحد. تسمح هاتان الطريقتان غير الراضتين بقياس دقيق لمعدل التدفق الدموي الدماغي أو قياس معدل استقلاب الجلوكوز الدماغي. تشير كثير من البحوث بالتصوير الوظيفي للدماغ إلى وجود نقص تروية دماغية في العديد من المناطق الدماغية والتي شوهدت في الفص الصدغي، الجبهي والجداري وفي مناطق أخرى أيضاً على الرغم من عدم وجود تبدلات بنيوية (فحص الطبقي المحوري والرنين المغناطيسي سلبين) في الدماغ [23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30].

أهمية البحث وأهدافه:

يهدف البحث إلى كشف نقص التروية الدماغية المنطقية في مرضى التوحد باستخدام التصوير الومضاني الطبقي ومطابقتها للأعراض السريرية في مرضى التوحد وإمكانية معالجة بعض حالات التوحد بالموسعات الوعائية الدماغية.

طرائق البحث ومواده:

تم فحص مجموعة من 22 طفلاً مصابين بالتوحد والتخلف العقلي و 8 أطفال لديهم تخلف عقلي من دون وجود أعراض التوحد لديهم كمجموعة شاهد. تمت الدراسة في مستشفى الملك عبد العزيز الجامعي بالطائف في الفترة بين كانون ثاني 2010 إلى كانون أول 2012. تم إرسال أطفال التوحد إلى قسم الطب النووي من قبل مستشفى الأطفال بالطائف وحدة الطب النفسي في المستشفى وهي على اتصال بجمعية الأطفال المتوحدين بالطائف. تشخيص التوحد كان مثبتاً لدى كل الأطفال المشمولين بالبحث اعتماداً على عدة وسائل تشخيصية والتي شملت: 1-المقابلة التشخيصية للتوحد (Autism Diagnostic Interview: ADI) 2-الدليل التشخيصي والإحصائي في التخلف العقلي (Diagnostic and statistical manual of mental Retardation: DSM-IV) ، 3- ومقياس تقييم التوحد الطفولي (Child Autism Rating Scale: CARS) ، 4- قائمة السلوك الشاذ (Aberrant Behavior Checklist: ABC) و 5-مقياس مستوى الذكاء اعتماداً على (WISC: Wechsler Intelligence Scale of Children) إضافة للفحوص الدموية والشعاعية الأخرى.

-فحص التروية الدماغية بالتصوير الومضاني الطبقي (SPECT Examination):

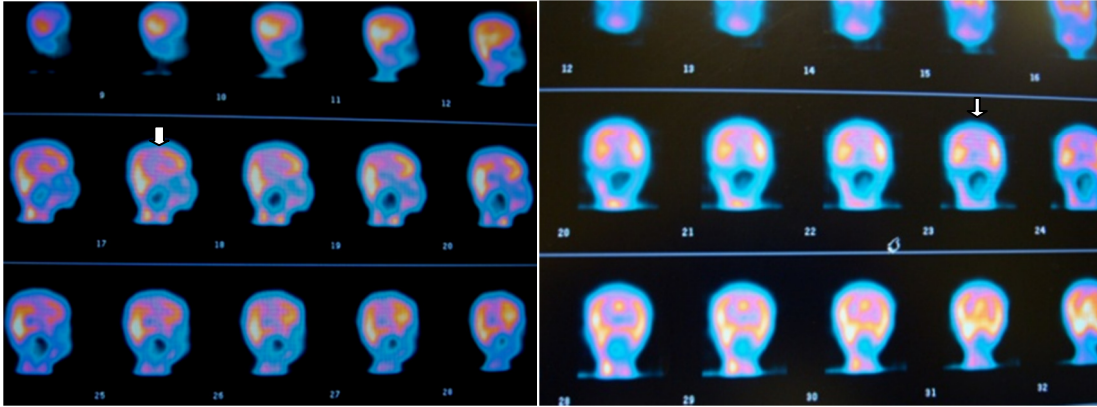
تم حقن العقار المشع

Tecnetium-99m d, l, hexamethylpropyleneamine oxim ($^{99m}\text{Tc HMPAO}$; Ceretex [examethazime], Amersham International)

وريدياً بمقدار يتناسب مع وزن الطفل (0.1–0.2 mCi/kg) أو عمره. يوضع الطفل مستلقياً مغمض العينين في جو هادئ مع تمركز الخط الصماخي الحجاجي عمودياً وفي مركز حقل الرؤية للكاميرا. 6 من مرضى التوحد و 4 من مجموعة الشاهد خضعوا للتخدير قبل التصوير وبعد حقن المادة المشعة بمدّة تقارب الساعة وبمساعدة طبيب تخدير مختص. تم التصوير بعد ساعة من الحقن بواسطة الكاميرا الغامية الطبقيّة ثنائية الكاشف من نوع صوفا الفرنسية (SPECT Dual Head Gamma Camera: Sopha DST.Xli) (High Resolution Collimator) وبمصفوفة (Matrix) من 64 X 64. تم الحصول على 64 صورة من خلال دوران بمقدار 360 درجة، بمعدل 30 ثانية لزمن تلقي الصور. تمت

معالجة الصور بمساعدة فلتر بوتروث (Butterworth Filter) بتردد (Frequency) من 0.5 وسماكة شرائح من 1 بكسيل (البكسيل [عنصر صورة] = 6,4 mm). تم إعادة توجيه المقاطع التي خضعت لعملية إعادة بناء والحصول على 30 من المقاطع المحورية، السهمية والتاجية (الشكل 1). تم رسم المنطقة باستخدام ثلاثة عناصر صورة مضروبة بثلاثة معطية قياساً لنسبة الفعالية الشعاعية في المقاطع المحورية، معتمداً المخيخ كشاهد أو أساس.

$$3 \times 3 \text{ pixel (Voxel: } 3 \times 3 \times 1 \text{ pixel)} = 2, 35 \text{ cm}^3$$



الشكل 1: من اليسار: المقاطع السهمية لدماع مريض متوحد عمره 4 سنوات يوجد لديه نقص تروية دماغية في المنطقة الجبهية الجدارية ويمينا المقاطع التاجية في دماغ نفس المريض (الأسهم العمودية).

أخذت قياسات شعاعية لكل منطقة دماغية مشمولة بالدراسة من الناحية الأمامية والخلفية وللناطق الصدغية، الجبهية، الجدارية، المهاد والمنطقة القفوية في نصفي الكرة الدماغية. تم أخذ القيم المتوسطة لكل منطقة في ناحية الدماغ اليمنى واليسرى. قيست مناطق في المخيخ أيضاً. لتحديد فعالية المنطقة النسبي (العد الشعاعي في المنطقة الدماغية/العد الشعاعي في منطقة المخيخ) يقسم العد الشعاعي لكل منطقة من القشر الدماغي على متوسط العد الشعاعي للمنطقة المخيخية اليمنى واليسرى المحسوب على أساس المتوسط لأعلى عد شعاعي مسجل. استخدمت هذه النسبة كمييار لقياس التدفق الدموي الدماغي النسبي المنطقي (Regional Cerebral Blood Flow) لعدم وجود أبحاث سابقة تشير إلى وجود نقص تروية مخيخي في حالات التوحد.

التحليل الإحصائي

اعتمد التحليل الإحصائي على تحليل المتغير الثلاثي التشارك (Three-way ANCOVA) و اختبارات توكي (Tukey) الخاصة. تم حساب تردد التوزيعات (Frequency Distribution) اعتماداً على اختبارات كي مربع (chi-square) و تصحيح ياتس (Yates correction). أما بالنسبة لقيم الاحتمالات فكانت ثنائية الطرف (two-tailed).

النتائج والمناقشة:

النتائج

تظهر النتائج الإحصائية الديموغرافية والنفسية في مجموعتي المرضى (الجدول 1) أنه لم يلاحظ فروق إحصائية ذات أهمية بالنسبة للجنس والعمر الزمني ($t = 0,31, p = 0,46$)، أو للعمر العقلي ($t = 0,65, p = 0,5$)، ولا بالنسبة لمعدل الذكاء ($t = 1,57, p = 0,11$) بين مرضى التوحد ومجموعة الشاهد. أيضاً لم تكتشف فروق إحصائية ذات أهمية بالنسبة لكل من الطول، محيط الرأس و الوزن. ولكن كما هو متوقع فقد كان هناك فروق إحصائية ذات أهمية بين المجموعتين بالنسبة لمقياس تقييم التوحد في الطفولة (Child Admission Rating Scale: CARS) حيث إن المقياس كان أعلى بالنسبة لمرضى التوحد مقارنة مع مجموعة الشاهد ($t = 5,4, df = 42, p < 0.0001$). أظهر مرضى التوحد أيضاً مقاييس أعلى من مجموعة الشاهد لكل متغير من قائمة السلوك الشاذ على حدة: بالنسبة للانفعال ($t = 6,20, df = 42, p < 0.0001$)، البلادة ($t = 3,26, df = 42, p < 0.01$)، النشاط الزائد ($t = 5,71, df = 42, p < 0.01$)، الإفراط في الكلام ($t = 1,95, df = 42, p < 0.05$) و النمطية والتكرارية ($t = 2,50, df = 42, p < 0.05$).

الجدول 1: النتائج الإحصائية الديموغرافية والنفسية في مجموعتي مرضى التوحد والشاهد

مجموعة الشاهد	مجموعة مرضى التوحد	المتغير (variable)
8	22	عدد المرضى
25 (2%)	18 (4)	الجنس، العدد (% إناث)
11,2 +- 5	11,2 +- 8,1	العمر الزمني (سنوات)
4,6 +- 3,2	2,7 +- 2,4	العمر العقلي (سنوات)
45,3 +- 31,2	31,5 +- 17,4	أداء الذكاء
140,7 +- 17	134,9 +- 25,8	الطول (سم)
51,9 +- 3,7	52,7 +- 4,3	محيط الرأس (سم)
41,1 +- 17,8	40,2 +- 18,1	الوزن (كغ)
25,7 +- 12,9	44,2 +- 7,7	مقياس تقييم التوحد في الطفولة ** (CARS)
		القائمة المرجعية للسلوك الشاذ (ABC)
8,2 +- 6,4	17,3 +- 7,9	الانفعال **
6,9 +- 6,3	16,3 +- 9,9	البلادة **
6,5 +- 4,4	10,2 +- 5,6	النمطية *
9,8 +- 6,1	19,5 +- 13,6	النشاط الزائد **
1,4 +- 1,3	3,6 +- 3,3	الإفراط في الكلام *

ملاحظة: ما عدا عمر المرض وجنسه، فإن الأرقام تمثل المتوسط + الانحراف المعياري (Mean + SD).

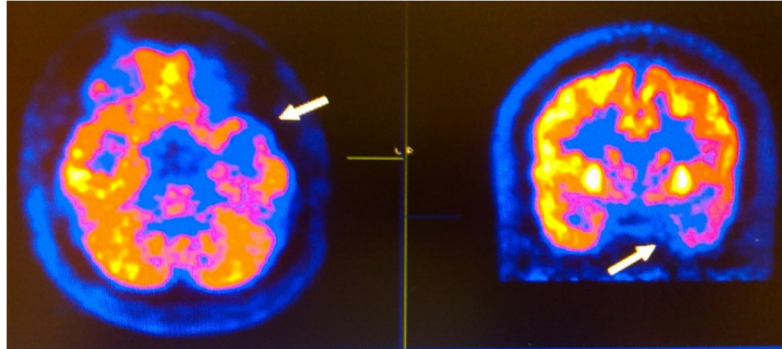
*p<0.05, **p<0.01

الجدول 2: القيم المتوسطة للتروية الدماغية المناطقية في مجموعة مرضى التوحد ومجموعة الشاهد بواسطة التصوير الومضاني الطبقي (منطقة دماغية/منطقة مخيخية) x 100

مجموعة الشاهد		مرضى التوحد		
الأيمن	الأيسر	الأيمن	الأيسر	المنطقة الدماغية
85.3 +- 6.4	84.4 +- 7.7	84.9 +- 10.9	83.5 +- 10.6	الفص الجبهي
103.2 +- 13.4	104.3 +- 13.9	94.1 +- 8.9	93.0 +- 8.3	الفص الصدغي
90.8 +- 7.7	93.9 +- 7.9	89.1 +- 7.8	88.9 +- 7.1	الفص الجداري
96.4 +- 13.3	95.6 +- 13.7	93.2 +- 8.9	95.1 +- 8.6	الفص القفوي
107.5 +- 14.8	106.5 +- 17.2	99.7 +- 13.6	97.6 +- 15.8	النوى القاعدية
100.2 +- 14.6	98.2 +- 16.2	89.9 +- 8.9	87.9 +- 9.5	المهاد

أظهر التحليل الإحصائي (Three-way ANCOVA) بعد قياسات العد الشعاعي المتكررة للمناطق الدماغية بواسطة الـ SPECT أن هناك نقص تروية دماغية مؤثراً بشكل إجمالي في مرضى التوحد مقارنة مع مجموعة الشاهد

(F = 8.13, df = 1.41, p < 0.01). كما أكد التحليل الإحصائي هذا النقص المؤثر للتروية بتحليل بيني للمناطق والنواحي الدماغية في كل من مجموعة التوحد ومجموعة الشاهد (F = 2.02, df= 9,378, p < 0.05). أثبت التحليل الخاص لتوكي أن هناك نقص تروية دماغية مؤثراً في مرضى التوحد مقارنة مع مجموعة الشاهد في المناطق الدماغية التالية: الفص الصدغي (الشكل 2) (p < 0.0001), (النوى القاعدية (p < 0.0001), والمهاد (P < 0.0001)



الشكل 2: نقص تروية دماغية في الفص الصدغي الأمامي الأيسر في مريض توحد عمره 11 سنة

لاستنباط العلاقة بين الحالة السريرية للمريض والموجودات الومضانية الطبقيّة، تم حساب العلاقة التبادلية بين ثلاثة عناصر من المقابلة التشخيصية للتوحد (ADI) و التروية النسبية للمناطق الدماغية التي كانت ناقصة في مرضى التوحد مقارنة مع مجموعة الشاهد. لقد وجد ترابط قوي (p < 0.01) بين درجة السلوك التكراري النمطي ونقص التروية المشاهد في المنطقة المهادية اليمنى واليسرى (r = -0,40, r = -0,42). لقد تضمن مجال السلوك التكراري النمطي مايلي: سوء التواصل الاجتماعي، عدم القدرة على التغيير في الروتين اليومي، اضطراب وظائف حسية. بينما لم يتم في هذه الدراسة إثبات ترابط بين الاضطرابات عند المرضى المتوحدين ونقص التروية الحاصل في المناطق الدماغية المعنية الأخرى.

تم معالجة 13 مريضاً بأدوية مناسبة ولوحظ تحسن في الناحية السلوكية بعد فترة ثلاثة أشهر من العلاج في تسعة ممن تواصلوا معنا.

المناقشة:

لقد تمت الدراسة باستخدام التصوير الومضاني الدماغي الطبقي باستخدام الـ HMPAO الموسوم بالتكنيسيوم المشع 99م (99mTc-HMPAO SPECT) في مجموعة من مرضى التوحد ومجموعة من المتخلفين عقلياً كمجموعة شاهد في البحث.

يسمى تجارياً **Ceretec** وعلمياً **99mTc-hexamethyl-propylene amine oxime** وهو أول مستحضر اعتمد من قبل جمعية الغذاء والدواء الأميركية (FDA) لدراسة التروية الدماغية. يلتقط في الدماغ بسرعة بعد حقنه الوريدي ويصل قمة تثبيته في الدقيقة العاشرة. يبقى انتشاره المحلي ثابتاً لعدة ساعات وهو متناسب طردياً مع التدفق الدموي المحلي للدماغ. يتحول بعد انتشاره عبر الحاجز الوعائي الدماغي من مركب محب للليبيد إلى آخر محب للماء والذي يمنع من رجوعه للدم ويؤدي بالتالي إلى احتباسه في النسيج الدماغي نتيجة تفاعل كيميائي مع الغلوتاتيون الذي يوجد بكمية قليلة في الخلايا الدماغية. يبقى توزيعه ثابتاً ومستقراً في النسيج الدماغي مدة 8 ساعات تقريباً بعد الحقن.

كان من الصعوبة بمكان أن نختار لمجموعة الشاهد أقراناً أصحاء لعدم وجود مبرر تعريضهم لإشعاع غير ضروري ولذلك تم اختيار مجموعة الشاهد من المرضى المتخلفين عقلياً الذين يبرر لهم إجراء تصوير ومضاني دماغي في سياق تشخيصهم النهائي.

تأتي أهمية اكتشاف خلل في التروية الدماغية من كون تبدلات التروية الدموية تتناسب إلى حد كبير مع معدل استقلاب الغلوكوز الدماغي للمنطقة المعنية [31]. وبما أن الكثير من حالات التوحد لا تتوافق بداية بوجود (اضطراب تشريحي؛ بنيوي) فإن اكتشاف نقص تروية دماغية (اضطراب وظيفي) عند المتوحد ومعالجته بطريقة مناسبة قد يمنع من حدوث تبدلات بنيوية دماغية مستقبلية أو يوقف على الأقل هذه التبدلات المرضية.

لقد وجد بنتيجة البحث أن هناك نقص تروية ذات أهمية في الفصوص الصدغية، النوى القاعدية والمهاد في مرضى التوحد مقارنة مع مجموعة الشاهد ووجد أيضاً ترابطاً قوياً بين نقص التروية في منطقة المهاد وبين الأعراض السريرية الخاصة بذلك الفص لمرضى التوحد.

تتوافق نتائج بحثنا هذه مع الكثير من البحوث التي أجريت سابقاً حيث أكد *Starkestein* ومساعدوه [32] من خلال دراسة تروية الدماغ المنطقية باستخدام التصوير الومضاني الطبقي بالـ $^{99m}\text{Tc-HMPAO SPECT}$ على 30 طفلاً متوحداً و14 شاهداً وجود نقص تروية مؤثر في الفص الصدغي الأيمن، الفصين القفويين الأيمن والأيسر، في المهاد الأيمن والأيسر وفي النوى القاعدية اليسرى في مجموعة مرضى التوحد مقارنة مع مجموعة الشاهد. كما أثبت الباحث وجود ترابط قوي بين نقص التروية المهادي وأعراض السلوك التكراري النمطي لدى مرضى التوحد. أثبت *Mountz* ومساعدوه [23] باستخدام التصوير الومضاني الطبقي والـ $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ في ستة أطفال مصابين بالتوحد أن هناك نقص تروية دماغي منطقي في الفصين الصدغي والحداري بينما لاحظ زيادة تروية دماغية في الفصوص الجبهية في ثلاثة من هؤلاء الأطفال. لاحظ *Ohnishi* ومساعدوه أيضاً [33] باستخدام التصوير الومضاني الطبقي بالـ $^{99m}\text{Tc-ECD}$ وجود نقص تروية ثنائي الجانب في الفص الصدغي في 23 طفلاً متوحداً مقارنة مع 26 من أقرانهم الأصحاء. كذلك وفي العام نفسه، وفي دراسة مستقلة أثبتت *Zilbovicius* ومساعدوها [25] وجود نقص تروية ثنائي الجانب في الفص الصدغي عند مرضى التوحد مقارنة مع مجموعة الشاهد بقياس التروية الدماغية المنطقية باستخدام التصوير الومضاني البوزيتروني والماء الموسوم بالأكسجين المشع 15. وقد تراقف هذا النقص في التروية بشكل قوي مع وجود أعراض نقص وظيفية سمعية وعاطفية ومعرفية. وجد *Degirmenci* ومساعدوه [34] وجود نقص تروية في المنطقة القشرية للفصين الصدغيين، للفصين الجبهيين وفي المنطقة القشرية للفصين الحداريين بعد قياس معدل التروية الدماغية المناطقي النسبي باستخدام التصوير الومضاني الطبقي. بينما وجد *Gupta and Ratnam* [35] نقص تروية دماغية مؤثر في الفصين الجبهيين والفصين الصدغيين في مرضى التوحد مقارنة مع مجموعة الشاهد بعد قياس معدل التروية الدماغية المناطقي النسبي باستخدام التصوير الومضاني الطبقي بالـ $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$. كذلك أثبت *Ito* ومساعدوه [36] نقص تروية مؤثراً في القشرة الدماغية للفصين الصدغيين في 16 طفلاً مصابين بالتوحد مقارنة مع 5 أطفال كمجموعة شاهد باستخدام التصوير الومضاني الطبقي. بينما لا تتوافق نتائجنا مع نتائج البحوث الأخرى المعنية في هذا المجال، فلم تثبت الباحثة *Zilbovicius* ومساعدوها [37] عام 1992 وجود نقص تروية دماغية قشرية منطقية باستخدام الكزيتون المشع 133 والتصوير الومضاني الطبقي (SPECT) في 21 طفلاً مصابين بالتوحد الأولي. وكذلك الحال بالنسبة لـ *Rumsey* ومساعدوه [38] الذي استخدم التصوير البوزيتروني بالغلوكوز الموسوم بالفلورين المشع لقياس معدل الاستقلاب في مختلف المناطق الدماغية في

مرضى التوحد وفي مجموعة أطفال طبيعيين (شاهد). لم يثبت هذا البحث انخفاضاً في معدل الاستقلاب الدماغي في مختلف المناطق الدماغية بل على العكس لوحظ ازدياد عام في معدلات الاستقلاب الدماغي في مرضى التوحد مقارنة مع مجموعة الشاهد. وبما أن معدل الاستقلاب الدماغي يتناسب بشكل عام طردياً مع التروية الدماغية يستنتج أن التروية الدماغية المنطقية لم تتأثر سلبياً في مرضى التوحد مقارنة مع مجموعة الشاهد. وجد *De volder* عام 1987 [39] معدلاً طبيعياً لاستقلاب الجلوكوز المشع وبالتالي التروية الدماغية في مرضى التوحد مقارنة مع أقرانهم الأصحاء. في عام 1988 استخدم *Herold* ومساعدوه [40] معدل الاستقلاب الدماغي (الجلوكوز المشع بالفلورين 18) ومعدل التروية الدماغية المنطقية (الأكسجين المشع 15) حيث وجد أنه لا يوجد فروق مؤثرة سواء بالنسبة لمعدل الاستقلاب أو بالنسبة لمعدل التروية الدماغية المنطقية بين مرضى التوحد والأطفال الطبيعيين يمكن تفسير هذه النتائج السلبية نتيجة لمحدودية المناهج المستخدمة، حيث تمت الدراسات السابقة بأجهزة تصوير ذات قوة تمييز ضعيفة نسبياً (20 مم). إضافة لذلك، اعتمدت تلك الطرق كلها في تحليل المعطيات على رسم المنطقة الدماغية المعنية والتي تسمح بتحليل مناطق دماغية كبيرة، وهكذا يمكن للتبدلات الدماغية البؤرية أن تكون قد أغفلت باستخدام تقنيات الأجيال الأولى من أجهزة التصوير الدماغي الوظيفي [26].

تفيد البحوث الحديثة وجود التهاب أعصاب مزمن وتدبق مجهري في دماغ مريض التوحد [41]، وهذا يزيد من فرضية أن التغيرات النسيجية المزمنة القابلة للمعالجة يمكن أن تتضمن أيضاً حالات نقص التروية الدماغية. تتضمن الآلية المرضية للتوحد وجود تدبق مجهري حول الأوعية الدماغية الذي يسبب نشاطاً التهابياً حول هذه الأوعية الدموية الدماغية. إن حدوث عمليات فرط أكسدة في مرضى التوحد يمكن أن يسبب نهى أكسدة للمستقبلات الموسكارينية التي تضبط توسع الأوعية الدموية الصغيرة [42] وبالتالي حدوث نقص التروية الدماغية

يمكن تفسير عدم التلازم بين التبدلات السلوكية ونقص التروية للمنطقة المصابة في معظم مرضانا إلى أن العلاقة بين الآلية الإراضية في الدماغ والسلوك الناجم عن ذلك ليست علاقة ترابط قوية بل هي فضفاضة نوعاً ما حيث إن العوامل المنسوبة للآلية المرضية الحيوية في منطقة ما تؤثر على السلوك، ولكن بشكل غير مباشر ومن خلال العديد من العوامل الوسيطة (جونسون 2002، توماس و كارميلوف 2002، كارميلوف سميث وتوماس 2003، هيربيرت و زيغلر 2005). فمثلاً، انتشار أو توزع النسيج المصابة نتيجة تغير في الآلية الخلوية أو الجزيئية (الاختلاف المنطقي أو المحلي في قابلية هذه النسيج أن تكون عرضة لاضطراب الجهاز المناعي) يمكن أن يتداخل مع التبدلات في الناحية السلوكية المعزوة للجهاز العصبي ولكن قد لا يتوزع بالتساوي أو بشكل نوعي على ذلك النظام السلوكي. وهذا التفسير قد يتوافق مع تأثير العامل الوراثي الذي يفيد أن التأثير الجهازي بمرض وراثي يسبب ضعفاً في النسيج المصاب ونقصاً في تروية هذا النسيج، وليس فقط تعديلاً سلوكياً ناجماً عن انتشار النسيج المصاب في فص محدود.

إن وجود نقص التروية الدماغية المكتشفة بواسطة التصوير الوضائحي الطبقي مع عدم وجود تبدلات بنوية (رنين مغناطيسي وطبقي محوري طبيعي في نفس المرضى) يعطي أملاً في قابلية معالجة هؤلاء المرضى وعودة الوظيفة الدماغية. لقد تم بناء على ذلك معالجة 13 حالة من هذا النوع من مجموع مرضانا بالموسعات الدماغية الوعائية وأدوية متممة. وتبين بعد ذلك التحسن في النواحي السلوكية في 9 ممن استطعنا التواصل معهم.

الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات

- 1- يظهر التصوير الومضاني الطبقي التبدلات الوظيفية الناجمة عن وجود نقص تروية دماغي منطقي (صدغي، مهادي، ..) والذي قد يكون بمعزل عن وجود تبدلات بنيوية
- 2- لا تترافق التبدلات الوظيفية الناجمة عن نقص التروية الدماغية المنطقي دائماً مع التبدلات السلوكية والأعراض السريرية الخاصة بتلك المنطقة المصابة
- 3- يمكن أن يكون للعلاج الدوائي دور في كثير من الحالات وخاصة تلك التي لا تترافق مع وجود تبدلات دماغية بنيوية

التوصيات

يجب مشاركة الفحوص الوظيفية مثل التصوير الومضاني الطبقي مع الفحوص التشريحية البنيوية (الرنين المغنطيسي والطبقي المحوري) للحصول على الصورة الكاملة للتبدلات الدماغية التي توجد في مرضى التوحد والتي قد تساهم في معالجة وتدبير هذا المرض في المستقبل.

المراجع:

- 1- BAILEY, A, PHILIPS, W, and RUTTER, M. *Autism: Towards an Integration of Clinical, genetic, Neuropsychological, and Neurobiological Perspective*. J Child Psychol Psychiatry. U.S.A. Vol. 37, No. 16, 1996- pp. 877-900.
- 2- KANNER, L. *Autistic disturbances of Effective Contact*. Nervous Child. England. 2, 1943-pp. 217-250.
- 3- BELMONTE, MK, ALLEN, G, BECKEL-MITCHENER, A, et al. *Autism and Abnormal Development of Brain Connectivity*. Journal of Neuroscience. England. Vol. 24, No. 42, 2004- pp. 9228-9231.
- 4- GOODMAN, R. *Infantile Autism: A syndrome of Multiple Primary Deficits*. J Autism Dev Disord. U.S.A. Vol. 19, No3. 1989- pp. 409-424.
- 5- GILLBERG, C, and COLEMAN, M. *Autism and Medical Disorders: A review of the Literature*. Developmental Medicine and Child Neurology. England. Vol. 38, No. 3, 1996- pp. 191-202.
- 6- GILLBERG, C, and COLEMAN, M. *The Biology of Autistic Syndrome*. 3rd edition- High Holborn House, 2007- London.
- 7- FIRTH, U. *Autism Explaining the Enigma*. 2nd edition- Blackwell Publishing, 2003- London.
- 8- FOMBONNE, E. *The Epidemiology of Autism: A Review*. Psychological Medicine. England. Vol. 29, No. 4, 1999- pp. 769-786.
- 9- FOMBONNE, E. *Epidemiological Trends in Rates of Autism*. Molecular Psychiatry. U.S.A. 7 suppl. 2002- 2, S4-S6.
- 10- FOMBONNE, E. *The Prevalence of Autism*. JAMA. U.S.A. Vol. 289, No. 1, 2003- pp. 87-89.
- 11- CODY, H, PELPHRY, K, and PIVEN, J. *Structural and Functional Magnetic Resonance Imaging of Autism*. International Journal of Developmental Neuroscience. U.S.A. Vol. 20, No.3-5, 2002- pp. 421-438.

- 12- COURCHESNE, E, YEUNG-COURCHESNE, R, PRESS, GA, et al. *Hypoplasia of Cerebellar Vermal Lobules VI and VII in Autism*. New England Journal of Medicine. Vol. 318, No. 21, 1988- pp. 1349-1354.
- 13- PIVEN, J, SALIBA, K, and ARNDT, S. *An MRI Study of Autism: The Cerebellum Revisited*. Neurology. U.S.A. Vol. 49, No. 2, 1997- pp. 546-551.
- 14- SPARKS, BF, FRIEDMAN, SD, SHAW, DW, et al. *Brain Structural Abnormalities in Young Children with Autism Spectrum Disorder*. Neurology. U.S.A. Vol. 59, No. 2, 2002- pp. 184-192.
- 15-AYLWARD, EH, MINSHEW, NJ, GOLSTEIN, G, et al. *MRI Volumes of Amygdala and hippocampus in Non-mentally Retarded Autistic Adolescence and Adults*. Neurology. U.S.A. Vol. 53, No. 9, 1999- pp. 2145-2150.
- 16- HOWARD, MA, COWELL, PE, BOUCHER, J, et al. *Convergent Neuroanatomical and Behavioral Evidence of an Amygdala Hypothesis of Autism*. Neuroreport. U.S.A. Vol. 11, No. 13, 2000- pp. 2931-2935.
- 17- COURCHESNE, E, KARNS, CM, DAVIS, HR, et al. *Unusual Brain Growth Patterns in Early life in Patients with Autistic Disorder*. Neurology. U.S.A. Vol. 57, No. 2, 2001- pp. 245-254.
- 18- PIVEN, J, ARNDT, S, HAVERCAMP, S, et al. *An MRI Study of Brain Size in Autism*. American Journal of Psychiatry. U.S.A. Vol. 152, No. 8, 1995- pp. 1145-1149.
- 19- PIVEN, J, NEHME, E, SIMON, J, et al. *Magnetic Resonance Imaging in Autism: Measurement of the Cerebellum, pons, and Fourth Ventricle*. Biological Psychiatry. U.S.A. Vol. 31, No. 5, 1992- pp. 491-504.
- 20- PIVEN, J, ARNDT, S, ANDREASEN, N. *Regional Brain Enlargement in Autism*. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. U.S.A. Vol. 35, No. 4, 1996- pp. 530-536.
- 21- ABEL, F, KRANS, M, ASHBURNER, J, et al. *The Neuroanatomy of Autism: A Voxel-Based Whole Brain Analysis of Structural Scans*. Neuroreport. U.S.A. Vol. 10, No. 21, 1999- pp. 1647-1651.
- 22- BODAERT, N, CHABANE, N, GERAUIS, H, et al. *Superior Temporal Sulcus Anatomical Abnormalities in Childhood Autism*. Neuroimaging. U.S.A. Vol. 23, No. 1, 2004b- pp. 364-369.
- 23- MOUNTZ, JM, TOLBERT, LC, KATHOLI, CR, et al. *Functional Deficits in Autistic Disorder: Characterization by ^{99m}Tc-HMPAO and SPECT*. Journal of Nuclear Medicine. U.S.A. Vol. 36, No. 7, 1995- pp. 1156-1162.
- 24-CHUGANI, HT, DA SILVA, E, and CHUGANI, DC. *Infantile Spasm: III. Prognostic Implications of Bitemporal Hypometabolism on Positron Emission Tomography*. Annals of Neurology. U.S.A. Vol. 39, No. 5, 1996- pp. 643-649.
- 25- ZILBOVICIUS, M, BODDAERT, N, BELIN, P, et al. *Temporal Lobe Dysfunction in Childhood Autism: A PET study: Positron Emission Tomography*. American Journal of Psychiatry. U.S.A. Vol. 157, No. 12, 2000- pp. 1988-1993.
- 26- BODDAERT, N, and ZILBOVICIUS, M. *Functional Neuroimaging and Childhood Autism*. Pediatric Radiology. France. Vol. 32, No. 1, 2002- pp. 1-7.
- 27- ZILBOVICIUS, M, GARREAU, B, and SAMSOM, Y. *Delayed Maturation of the Frontal Cortex in Childhood Autism*. American Journal of Psychiatry. U.S.A. Vol. 152, No. 2, 1995- pp. 248-252.
- 28- CHIRON, C, LEBOYER, M, LEON, F, et al. *SPECT of the Brain in Childhood Autism: Evidence for a Lack of Normal Hemispheric Asymmetry*. Developmental Medicine and Child Neurology. England. Vol. 37, No. 10, 1995- pp. 849-860.

- 29- HAZENDAR, MM, BUCHSBUM, MS, METZGER, M, et al. *Anterior Singulate Gyrus Volume and Glucose Metabolism in Autistic Disorder*. American Journal of Psychiatry. U.S.A. Vol. 154, No. 8, 1997- pp. 1047-1050.
- 30- HAZENDAR, MM, BUCHSBUM, WEI, TC, et al. *Limbic Circuitry in Patients with Autism Spectrum Disorders Studied with Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance Imaging*. American Journal of Psychiatry. U.S.A. Vol. 157, No. 12, 2000- pp. 1994-2001.
- 31- SOKOLOFF, L, REIVICH, M, KENNEDY, C, et al. *^{14}C -deoxyglucose Method for Measurement of Local Cerebral Glucose Utilization: Theory, Procedure, Normal Values in the Conscious and Anaesthetized Albino Rat*. J Neurochem. U.S.A. Vol. 28, No. 5, 1977-pp. 897- 916.
- 32- STARKESTEIN, S, E, VAZQUEZ, S, VRANCIC, D, et al. *SPECT Findings in Mentally Retarded Autistic Individuals*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. U.S.A. Vol. 12, No. 3, 2000- pp. 370-375.
- 33- OHNISHI, T, MATSUDA, H, HASHIMOTO, T, et al. *Abnormal Regional Cerebral Blood Flow in Childhood Autism*. Brain. England. Vol. 123, No. 9, 2000- pp. 1838-1844.
- 34- DEGIRMENCI, B, MIRAL, S, KAYA, G, C, et al. *Technetium-99m HMPAO Brain SPECT in Autistic Children and Their Families*. Psychiatry Research: Neuroimaging. U.S.A. Vol. 162, No. 3, 2008- pp. 236-243.
- 35- GUPTA, S, K, and RATNAM, B, *V Cerebral Perfusion Abnormalities in Children with Autism and Mental Retardation: A segmental Quantitative SPECT Study*. Indian Pediatrics. India. Vol. 46, No. 2, 2009- pp. 161-164.
- 36- ITO, H, MORI, K, HASHIMOTO, T, et al. *Findings of Brain ^{99m}Tc -ECD SPECT in High-Functioning Autism -3-Dimensional Stereotactic ROI Template Analysis of Brain SPECT*. J Med Invest. U.S.A. Vol. 52, No. 1, 2005- pp. 49-56.
- 37- ZILBOVICIUS, M, GARREAU, B, TZOURIO, N, et al. *Regional Cerebral Blood Flow in Childhood Autism: A SPECT Study*. Am J Psychiatry. U.S.A. Vol. 149, No. 7, 1992-pp. 924-930.
- 38- RUMSEY, J, M, DUARA, R, GRADY, C, et al. *Brain Metabolism in Autism. Resting Cerebral Glucose Utilization Rates as Measured With Positron Emission Tomography*. Arch Gen Psychiatry. U.S.A. Vol. 42, No. 5, 1985- pp. 448-455.
- 39- DE VOLDER, A, BOL, A, MICHEL, C, et al. *Brain Glucose Metabolism in Children with Autistic Syndrome: Positron Tomography Analysis*. Brain Dev. Japan. Vol. 9, No. 6, 1987- pp. 581-587.
- 40- HEROLD, S, FRACKWIAK, R, S, J, LE COUTEUR, A, et al. *Cerebral Blood Flow and Metabolism of Oxygen and Glucose in Young Autistic Adults*. Psychological Medicine. England. Vol. 18, No. 4, 1988- pp. 823-831.
- 41- VARGAS, D, L, NASCIMBENCE, C, KRISHNAN, C, et al. *Neurological Activation and Neuroinflammation in the Brain of Patients with Autism*. Annals of Neurology. U.S.A. Vol. 57, No. 1, 2005- pp. 67-81.
- 42- ELHUSSEINY, A, and HAMEL, E. *Muscarinic -But Not Nicotinic-Acetylcholine Receptors Mediate a Nitric Oxide-Dependent Dilatation in Brain Cortical Arterioles: A Possible Role for the M5 Receptor Subtype*. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. U.S.A. Vol. 20, No. 3, 2000- pp. 298-305.