

**Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta**

Obor: Nukleární medicína



**UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta**

MUDr. David Zogala, PhD.

Přínos scintigrafické diagnostiky v časných fázích Parkinsonovy nemoci

The Value of Scintigraphy in the Early Parkinson's Disease

Habilitační práce

Praha, 2023

Identifikační záznam:

ZOGALA, David. *Přínos scintigrafické diagnostiky v časných fázích Parkinsonovy nemoci. [The Value of Scintigraphy in the Early Parkinson's Disease]*. Praha, 2023.

Počet stran: 89, počet příloh: 0. Habilitační práce (Doc.). Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Ústav nukleární medicíny 1. LF UK 2023.

Obsah

Prohlášení	4
Poděkování	4
Souhrn	5
Abstract	7
Seznam zkratk	9
1. Úvod	12
2. Současný stav problematiky	14
2.1. Parkinsonské syndromy	14
2.1.1. Klinická definice	14
2.1.2. Klasifikace	15
2.1.3. Etiopatogeneze a neuropatologie Parkinsonovy nemoci, dalších synukleinopatií a atypických Parkinsonských syndromů	15
2.1.4. Klinická charakteristika	19
2.2. Konvenční diagnostika Parkinsonovy nemoci	20
2.2.1. Klinické vyšetření a diagnostická kritéria	20
2.2.2. Laboratorní vyšetření, mozkomíšní mok	21
2.2.3. Funkční testy	21
2.2.4. Magnetická rezonance	22
2.2.5. Transkraniální ultrasonografie	23
2.2.6. Molekulární a genetické vyšetření	24
2.3. Nukleární medicína v diagnostice Parkinsonských syndromů	24
2.3.1. ¹²³ I-ioflupan	24
2.3.1.1. Radiofarmakum	24
2.3.1.2. Transportér DAT	25
2.3.1.3. Způsoby hodnocení	26
2.3.1.4. Diagnostická přesnost	30
2.3.2. ¹⁸ F-DOPA	31
2.3.3. ¹²³ I-IBZM	33
2.3.4. 2-deoxy-2-(¹⁸ F)fluoro-D-glukóza (FDG)	34
2.3.5. Zobrazení adrenergní inervace	35

2.3.6. Další radiofarmaka	36
2.4. Poruchy chování v REM spánku jako časné stádium synukleinopatií.....	36
3. Cíle práce.....	39
4. Soubor a metoda.....	40
4.1. Typ studie.....	40
4.2. Soubor	40
4.2.1.1. Pacienti.....	40
4.2.1.2. Protokol studie	40
4.2.1.3. Transkraniální ultrasonografie	43
4.2.1.4. Polysomnografie	44
4.3. Akviziční parametry DAT-SPECT	44
4.4. Hodnocení DAT-SPECT	45
4.4.1. DaTQUANT.....	45
4.4.2. BasGan	46
4.5. Statistické metody	46
5. Výsledky.....	48
5.1. Klinické charakteristiky souboru	48
5.2. Výsledky vyšetření DAT: korelace s věkem.....	49
5.3. Prahové hodnoty měření DaTQUANT pro diagnózu Parkinsonovy nemoci.....	54
5.4. Korelace vyšetření DAT-SPECT s tíží motorických a nemotorických příznaků Parkinsonovy nemoci	58
5.5. Výsledky vyšetření DAT-SPECT v souboru: porovnání programů.....	62
6. Diskuze.....	66
6.1. Shrnutí.....	66
6.2. Klinické charakteristiky souboru	67
6.3. Charakteristiky souboru dle vyšetření DAT: korelace s věkem.....	67
6.4. Prahové hodnoty semikvantitativních parametrů v DaTQUANT.....	72
6.5. Korelace hodnot semikvantifikace s klinickými parametry	74
6.6. Srovnání programů DaTQUANT a BasGan	75
6.7. Limitace aktuální práce	77
7. Závěr.....	81
8. Použitá literatura	82

Prohlášení

Jako autor práce jsem provedl vyhodnocení vyšetření v analyzovaném souboru, řešeršní činnost, mapování současného stavu problematik a sepsání rukopisu. Spolu s konzultantem práce, doc. MUDr. Petrem Duškem, PhD., jsme provedli statistickou analýzu, rozbor výsledků a jejich klinickou interpretaci.

Prohlašuji, že jsem vlastní habilitační práci vypracoval samostatně a s využitím pouze citovaných literárních pramenů, dalších informací a zdrojů v souladu se zákonem č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

MUDr. David Zogala, PhD.

Poděkování

Za pomoc při výzkumné práci jejímž výstupem je několik společných publikací bych chtěl poděkovat následujícím spolupracovníkům:

- **doc. MUDr. Petr Dušek, PhD. (konzultant práce)** za přímou spolupráci, datovou analytiku a propojení s klinickou praxí u pacientů s Parkinsonovou nemocí a jejich prodromálních fází. V tomto je nutno poděkovat i celému kolektivu Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN Praha a celé skupině navázané na výzkum extrapyramidových poruch.
- **prof. MUDr. Sergey Zacharov, PhD.**, za spolupráci při hodnocení možností scintigrafie u pacientů po intoxikaci metanolem.
- **prof. MUDr. Martin Šámal, DrSc.**, Ústav nukleární medicíny 1. LF UK a VFN, za kritickou revizi textu habilitační práce.

Souhrn

Cíle práce:

Cílem práce byla analýza výsledků semikvantitativního hodnocení scintigrafie dopaminových transportérů (DAT-SPECT) u nemocných s Parkinsonovou nemocí (PN), před zahájením farmakologické léčby. Posoudit závislost měřených parametrů na věku, definovat prahové diagnostické hodnoty, analyzovat korelaci s mírou vyjádření klinických symptomů a porovnat hodnoty získané z komerčního programu DaTQUANT (GE Healthcare) a akademického nástroje BasGan (Italská společnost nukleární medicíny).

Soubor a metoda:

Jde o subanalýzu v rámci prospektivní longitudinální observační neintervenci studie zaměřené na komplexní sběr klinických parametrů u nemocných v časně fázi PN – projektu BIO-PD. Skupina zahrnovala 125 pacientů (průměrný věk $60,4 \pm 12,5$ let, 78 mužů) s PN diagnostikovanou specialistou s klinickou praxí v diagnostice poruch hybnosti dle kritérií Movement Disorders Society před zahájením farmakoterapie. Dále byla vytvořena kontrolní skupina, do které byla zahrnuta DAT-SPECT vyšetření u 22 pacientů (12 mužů, průměrný věk $60,6 \pm 12,3$ let) bez následné diagnózy PN. U všech pacientů s PN byla provedena standardizovaná extenzivní sestava vyšetření, včetně DAT-SPECT, který byl hodnocen v programu DaTQUANT a BasGan. Výstupem byly hodnoty specifického vazebného indexu (SBR) v příslušných oblastech zájmu (ROI) bazálních ganglií a hodnota Z-skóre z programu DaTQUANT. Semikvantitativní parametry byly dále statisticky zpracovány.

Výsledky:

Hodnoty SBR (zde uvedeny DaTQUANT, oblast zájmu putamen) vykazovaly slabou negativní korelaci s věkem. U věkové skupiny mladší 60 let byl Spearmanův korelační koeficient (ρ) -0,26, u starších se korelace dále oslabila (ρ -0,02). Hodnoty Z-skóre korelovaly s věkem pozitivně ve všech ROI u mladších pacientů (ρ 0,47), u starších pouze v ROI zadního putamen (ρ 0,44). Prahové hodnoty pro diagnózu PN jsou v našem souboru ovlivněny věkem. Optimální je dle analýzy ROC křivek použití ROI z oblasti zadního putamen s hodnotami SBR 1,86 pro mladší 60 let a 1,46 pro starší pacienty. Pro Z-skóre hodnoty -2,02 pro mladší a -0,40 pro starší nemocné. Tyto parametry dosahují vesměs senzitivity a specificity 99–100 %. SBR a Z-skóre s výjimkou tremoru slabě korelují s mírou

motorických příznaků PN. U nemotorických příznaků je významnější korelace slabě patrná jen u hyposmie (pro SBR z caudata ρ 0,31). Výsledky semikvantitativního hodnocení DAT-SPECT v programech DaTQUANT BasGan vzájemně silně korelují. BasGan dosahuje lehce vyšší korelace s mírou vyjádření klinických příznaků.

Závěr:

Semikvantitativní parametry DAT-SPECT jsou u Parkinsonovy nemoci v časných fázích přínosem především v její vlastní diagnostice a korelačních analýzách. Interpretace však vyžaduje opatrnost a zejména zohlednění věku pacienta. U nemocných starších 60 let je relativní míra poklesu akumulace radiofarmaka na DAT-SPECT nižší, čemuž je třeba přizpůsobit definici prahových diagnostických hodnot.

Klíčová slova:

Parkinsonův syndrom, Parkinsonova choroba, DAT-SPECT, scintigrafie dopaminových transportérů, ioflupan

Abstract

Aim:

The aim of the study was to analyze the results of semiquantitative assessment of dopamine transporters scintigraphy n(DAT-SPECT) in patients with Parkinson's disease (PD) before initiating pharmacological treatment. Assess the dependence of measured parameters on age, define threshold diagnostic values, analyze correlation with the degree of clinical symptoms expression, and compare the values obtained from the commercial program DaTQUANT (GE Healthcare) and the academic tool BasGan (Italian Society of Nuclear Medicine).

Subjects and Methods:

This is a sub-analysis within a prospective longitudinal observational non-interventional study focused on comprehensive collection of clinical parameters in patients in the early stage of PD - the BIO-PD project. The group included 125 patients (mean age 60.4 ± 12.5 years, 78 males) with PD diagnosed by a specialist with clinical expertise in movement disorders diagnosis according to the criteria of the Movement Disorders Society before initiating pharmacotherapy. Furthermore, a control group was created, including 22 patients (12 males, mean age 60.6 ± 12.3 years) who underwent DAT-SPECT examination without subsequent diagnosis of PD. All PD patients underwent a standardized extensive examination, including DAT-SPECT, which was evaluated in the DaTQUANT and BasGan programs. The output consisted of specific binding ratio (SBR) values in respective regions of interest (ROIs) of the basal ganglia and the Z-score value from the DaTQUANT program. Semiquantitative parameters were further statistically processed.

Results:

The SBR values (here specifically mentioned for DaTQUANT, ROI putamen) showed a weak negative correlation with age. In the age group younger than 60 years, the Spearman's correlation coefficient (ρ) was -0.26, while in older individuals, the correlation further weakened (ρ -0.02). The Z-score values positively correlated with age (ρ 0.47 in younger individuals), and the correlation was observed in older individuals in the ROI of posterior putamen only (ρ 0.44). The threshold values for the diagnosis of PD in our sample were influenced by age. According to the ROC curve analysis, the optimal use is the ROI from the posterior putamen with SBR values of 1.86 for individuals younger than 60 years and 1.46 for

older patients. For Z-score values, the thresholds are -2.02 for younger individuals and -0.40 for older patients. These parameters generally achieve sensitivities and specificities of 99-100%. Except for tremor, SBR and Z-score weakly correlate with the severity of motor symptoms in PD. Regarding non-motor symptoms, a significant correlation is weakly observed only for hyposmia (SBR from caudate ρ 0.31). The results of semiquantitative evaluation of DAT-SPECT in DaTQUANT and BasGan programs strongly correlate. BasGan achieves slightly higher correlation with the degree of clinical symptoms expression.

Conclusion:

Semiquantitative parameters of DAT-SPECT are particularly useful in the early stages of Parkinson's disease for diagnosis and correlation analyses. However, their interpretation requires caution and, importantly, consideration of the patient's age. In patients over 60 years old, the relative rate of radiotracer accumulation decline on DAT-SPECT is lower, and therefore, the definition of threshold diagnostic values needs to be adjusted accordingly.

Keywords:

Parkinson's syndrome, Parkinson's disease, DAT-SPECT, dopamine transporter scintigraphy, ioflupane.

Seznam zkratek

AD	Alzheimerova choroba
AI	umělá inteligence
APS	atypické parkinsonské syndromy
AUC	plocha pod křivkou
BDI-II	dotazník Beck Depression Inventory II
BG	bazální ganglia
CBD	kortikobazální degenerace
CI	konfidenční interval
CT	rentgenová počítačová tomografie
DAT	dopaminové transportéry
DLB	demence s Lewyho tělísky
ESS	dotazník Epworth Sleeping Scale
ET	esenciální tremor
FDG	2-deoxy-2-(18F)fluoro-D-glukóza
FDOPA	¹⁸ F-dihydroxy-fenylalanin
FM-100	test Farnsworth-Munsell 100
GIT	gastrointestinální trakt
IBZM	¹²³ I-jodbenzamid
ICSD-3	Mezinárodní klasifikace poruch spánku, 3. vydání
IOF	¹²³ I-ioflupan
ISI	Insomnia Severity Index
MAH	více postižená hemisféra
MCI	mírný kognitivní deficit
MDS	Movement Disorders Society

MIBG	¹²³ I-metajodbenzylguanidin
MoCA	test Montreal Cognitive Assessment
MR	magnetická rezonance
MSA	mnohočetná systémová atrofie
MSA-C	mnohočetná systémová atrofie s dominujícím cerebelárním postižením
MSA-P	mnohočetná systémová atrofie s dominujícím parkinsonizmem
NM	nukleární medicína
OSEM	ordered subset expectation maximization
PDD	demence u Parkinsonovy choroby
PDQ-8	dotazník Parkinson's Disease Questionnaire
PET	pozitronová emisní tomografie
PN	Parkinsonova nemoc
PPMI	Parkinson's Progression Markers Initiative
PSG	polysomnografie
PSP	progresivní supranukleární obrna
RBD	porucha chování v REM fázi spánku
RBD-SQ	dotazník RBD Screening Questionnaire
RF	radiofarmakum
ROI	oblast zájmu
ROC	Receiver Operator Curve
SBR	specifický vazebný index
SCOPA-AUT	dotazník Scales of Outcomes in PD-Autonomic
SINBAR	kritéria Sleep Innsbruck Barcelona
SN	substantia nigra
SND	nigrostriatální degenerace
SPECT/CT	jednofotonová emisní výpočetní tomografie s výpočetní tomografií

STAI	test State-Trait Anxiety Inventory
SWEDD	Scan Without Evidence of Dopaminergic Deficit, scintigrafický nález bez průkazu dopaminerního deficitu
SWIDD	Scan With Ipsilateral Dopaminergic Deficit, scintigrafický nález s ipsilaterálním dopaminerním deficitem (odpovídá straně klinických příznaků)
TCS	transkraniální sonografie
TUG	test Timed Up and Go
UPDRS	škála Unified Parkinson's Disease Rating Scale
UPSIT	čichový University of Pennsylvania Smell Identification Test
USG	ultrasonografie
VOI	objemová oblast zájmu

Pokud není uvedeno jinak, obrázky pocházejí z archivu autora, z klinické praxe Ústavu nukleární medicíny 1. LF UK a VFN.

1. Úvod

Parkinsonské syndromy (PS) představují závažný zdravotnický problém. Nukleární medicína (NM) hraje v jejich diagnostice významnou roli. Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha se klinické péči a výzkumné práci týkající se extrapyramidových poruch dlouhodobě intenzivně věnuje. Probíhá zde řada výzkumných projektů, které se zabývají širokou škálou aspektů této komplexní problematiky, včetně analýzy možností zobrazovacích metod. V tomto kontextu je navázána multidisciplinární spolupráce širší skupiny specialistů několika odborností. V klinické i výzkumné praxi je relativně bohatě využívána možnost scintigrafické diagnostiky denzity presynaptických dopaminergních re-uptake receptorů (transportérů), která je základem těsné spolupráce s Ústavem nukleární medicíny 1. LF UK a VFN Praha.

Jedním z hlavních témat diagnostiky PS je jejich časná identifikace, ještě v preklinické fázi. Je již robustně ověřeno, že řada těchto klinických jednotek má subtilní, zdánlivě nesouvisící klinické symptomy dlouhou dobu před rozvojem manifestních motorických a autonomních projevů. Mezi tyto prodromální příznaky patří zejména poruchy chování v REM spánku (RBD). Identifikace nemocných s vysokou mírou jistoty fenokonverze z prodromálního stadia do klinicky manifestního PS bude mít zásadní význam pro včasné zahájení léčby, zejména pokud budou vyvinuty terapeutické koncepty časné intervence, umožňující rozvoj onemocnění významně zbrzdit či úplně zastavit. To je v případě prakticky nevratných neurodegenerativních procesů hlavní naděje pro terapii kauzálního charakteru.

Výstupem výzkumné práce zmíněné pracovní skupiny je řada impaktovaných publikací v časopisech spadajících do vyšších kvartilů. Scintigrafie je v nich důležitým ukazatelem míry postižení dopaminergního deficitu – při hodnocení intenzity nemotorických projevů pacientů s RBD [1], korelaci s transkraniální ultrasonografií [2], laboratorními parametry [3, 4], videoanalýze motorických projevů [5], strojové analýze poruch řeči [6], ev. hodnocení dopadů intoxikace metanolem [7, 8]. Komplexní a systematicky udržovaná klinická data jsou sdílena i v mezinárodních multicentrických projektech [9]. Zabýváme se i technickým zpracováním obrazových dat za pomoci intermodalitní fúze [10].

V rámci zaměření této habilitační práce byla ze široké škály rozpracovaných témat zvolena problematika nemocných v časné fázi Parkinsonovy nemoci, resp. v okamžiku definitivní diagnózy, bez nasazené léčby. Cílem práce je s výhledem další publikace (protokol a předběžné klinické výsledky již publikovány, viz. [11]) detailněji analyzovat možnosti a výstupy scintigrafického vyšetření u této skupiny pacientů. Jednak z hlediska deskriptivního

(korelace s klinickými parametry), jednak z hlediska metodického (způsoby hodnocení). Přičemž za těžiště zájmu z pohledu klinické praxe nukleární medicíny považujeme analýzu semikvantitativních výstupů DAT-SPECT. Oproti vizuálnímu hodnocení přináší semikvantifikace vyšší reprodukcibilitu a širší rozsah výsledků, což právě umožňuje korelační analýzy, ev. hledání optimálních diagnostických prahových hodnot měřených parametrů. To by mohlo přispět ke zpřesnění diagnostiky již manifestního onemocnění a patrně i pomoci při identifikaci rizikových nemocných ve fázi prodromální.

Oblast hodnocení DAT-SPECT je v literatuře zatížena významnou metodickou heterogenitou a objektivní data, která by umožňovala formulovat robustní doporučení pro praxi, jsou dostupná jen v izolovaných studiích. K dispozici je relativně velké množství dat hodnotících závislost semikvantitativních výstupů DAT-SPECT na věku, ale tyto analýzy jsou provedeny především u pacientů bez diagnózy PN. Podrobnější rozbor vývoje dopaminergního deficitu zobrazovaném pomocí DAT-SPECT u pacientů s PN k dispozici nejsou. Pro správné použití a interpretaci numerických výsledků vyšetření je však toto potřeba podrobněji zmapovat, proto jsme tuto tematiku určili za jeden z hlavních cílů aktuální práce.

2. Současný stav problematiky

2.1. Parkinsonské syndromy

2.1.1. Klinická definice

Mezi základní příznaky charakterizující Parkinsonské syndromy (PS) patří [12, 13]:

- **bradykineza** (zpomalení pohybů, zmenšení amplitudy, nutná pro diagnózu PS)
- **rigidita** (extrapyramidová ztuhlost)
- **tremor** (klidový třes)

Postupnou progresí PS v závislosti na etiologické jednotce může dojít k rozvoji:

- **hypomimie** (maskovitý výraz)
- **mikrografie** (zmenšování velikosti písma během psaní řádky)
- **poruch posturální stability a stereotypu chůze** (zkrácení délky kroků, narušení souhybů horních končetin, nestabilita)
- **poruchám řeči**
- **pulze** (narušení schopnosti vyrovnávat rovnováhu)
- **příznaky nemotorické** (autonomní, psychiatrické, kognitivní)

Etiologických jednotek, které se mohou manifestovat rozvojem PS byla identifikována řada. Příčinou vesměs bývá nigrostriatální deficit dopaminu, ke kterému dochází vlivem dále popsanych degenerativních procesů, poškozením striata či vlivem blokády dopaminových receptorů.

Rozvoji motorických příznaků PS mohou, nežádka řadu let, předcházet prodromální příznaky, mezi které patří [12, 13]:

- **poruchy chování v REM spánku (RBD)**
- **zácpa**
- **anxiozita, deprese,**
- **únavnost, denní spavost**

2.1.2. Klasifikace

Jako PS se označují chorobné stavy, které alespoň v části svých projevů připomínají Parkinsonovu chorobu (PN) popsanou Jamesem Parkinsonem v roce 1817 v práci „An Essay On The Shaking Palsy“ [14, 15].

Počet popsaných klinických jednotek, které zahrnují PS v čase postupně narůstá. Rozlišujeme čtyři skupiny PS [14]:

1. **Idiopatický parkinsonismus** (Parkinsonova choroba)
2. **Sekundární parkinsonismus** (polékový, vaskulární, při normotenzním hydrocefalu, potraumatický, postencefalitický)
3. **Syndromy Parkinson plus** (mnohočetná systémová atrofie, demence s Lewyho tělísky, progresivní supranukleární obrna, kortikobazální degenerace)
4. **Hereditární degenerativní parkinsonismus** (spinocerebelární ataxie, Wilsonova choroba, juvenilní Huntingtonova choroba, a další)

2.1.3. Etiopatogeneze a neuropatologie Parkinsonovy nemoci, dalších synukleinopatií a atypických Parkinsonských syndromů

α -Synuklein

α -synuklein je intracelulární protein, jehož přesná funkce dosud nebyla zcela objasněna. Skládá se ze 140 aminokyselin, vyskytuje se v cytosolu, mitochondriích a v jádru neuronů. Pravděpodobně má roli v dynamice synaptických vezikul, funkci mitochondrií, nitrobuněčném transportu a patrně se jedná o chaperon (protein zajišťující správné prostorové uspořádání bílkovin) [16]. α -Synuklein se pro buňku stává toxickým v okamžiku, kdy se z původní monomerní formy začne agregovat do oligomerů, malých protofibril, ev. dojde k tvorbě nerozpustných vláken. Mechanismus spouštějící tento proces není s jistotou znám. Může jít o nadbytek α -synukleinu způsobený jeho relativní nadprodukcí, narušením jeho degradace, či přítomností mutací vedoucích k molekulárním strukturálním změnám interferujícím s udržení jeho fyziologické struktury [16].

Homeostáza α -synukleinu v buňce závisí na poměru jeho tvorby a odstraňování. Přičemž je možné, že právě poruchy odbourávání vedou k jeho relativnímu nadbytku s patofyziologickými konsekvencemi. Degradaci zajišťuje systém proteasomu ubikvitinu a lysozomální autofagocytický systém, který má zřejmě na odstraňování potenciálně toxických

oligomerů α -synukleinu významnější podíl [16].

Parkinsonova choroba

PN je po Alzheimerově demenci druhé nejčastější neurodegenerativní onemocnění [14]. Charakterizuje ji postupný zánik neuronů ve specifických oblastech substantia nigra a intracelulární hromadění α -synukleinu. Tyto buněčné procesy však nejsou pro PD specifické a neumožňují její jednoznačný průkaz [16].

K neurodegenerativním procesům dochází pouze u části mozkových neuronů, typickým projevem PN tedy není celková mozková atrofie. V počátečních stádiích PN je ztráta dopaminergních neuronů omezena na ventrolaterální oblasti substantia nigra (SN). Patrně k ní dochází již v předstihu před rozvojem motorických příznaků a s progresí nemoci se dále rozšiřuje [16].

K ukládání agregátů α -synukleinu ve formě Lewyho tělísek dochází iniciálně v cholinergních a monoaminergních neuronech mozkového kmene a čichové dráhy. S rozvojem choroby je lze nalézt i v limbických částech mozku a neokortexu [16].

Na narušení degradace α -synukleinu se může podílet několik faktorů. Významným rizikovým faktorem rozvoje PN je věk. Během stárnutí dochází k poklesu funkce lysozomálního autofagocytárního komplexu a systému ubikvitinu, v souladu s pozorováními nacházejícími α -synukleín v dopaminergních neuronech během fyziologického stárnutí. Právě u PN lze prokázat pokles lysozomálních enzymů, navíc je možné, že dochází k jisté zpětné vazbě – oligomery α -synukleinu inhibují systém ubikvitinu a správnou autofagizaci těchto oligomerů [16].

Na toxickém vlivu agregátů α -synukleinu se může podílet i recentně navržený model jejich šíření, který vychází z mechanismů známých u prionových infekcí. Agregáty vytvořené v rámci neuronu by mohly být transportovány intraaxonálně do jiných částí mozku, uvolňovány do extracelulárního prostředí, absorbovány dalšími neurony, ve kterých by pak spouštěly depozici vlastního α -synukleinu. Tuto teorii podporují práce na buněčných kulturách prokazující, že dysfunkce LAS vede k sekreci α -synukleinu do vnějšího prostředí cestou exozomů a naopak jeho buněčné absorpce endocytózou. Deformace struktury α -synukleinu začíná v menším množství buněk, ale s progresí nemoci se během let až dekád objevuje i v dalších částí mozku (projev propagace?). Prvními místy agregace α -synukleinu by pak mohly být neurony enterických plexů a bulbus olfactorius, v souladu s tím, že

hyposmie a obstipace patří mezi časně projevy PN objevující se dlouho před rozvojem motorických příznaků [17, 18].

Důležitým faktorem rozvoje PN je zřejmě mitochondriální dysfunkce, která je úzce spojena s agregací α -synukleinu (agregáty působí dysfunkci mitochondrií, a ta zase vede k jejich zvýšené tvorbě). Za běžných okolností je koncentrace α -synukleinu v mitochondriích nízká, její zvýšení vede k deficitu mitochondriálního komplexu I a oxidativnímu stressu [16].

Mezi další mechanismy, které se pravděpodobně podílejí na patogenezi PN patří oxidativní stress a zánět. Dopaminergní neurony mají vysoké nároky na spotřebu energie a jsou citlivé na metabolickou a oxidativní zátěž. Toxicky může působit i dopamin a jeho metabolity v cytosolu [16].

Podíl zánětu na rozvoji PN se také zdá být významný. Studie prováděné u pacientů s PN a na tkáňových kulturách prokazují u katecholaminergních a dopaminergních neuronů zvýšenou expresi MHC I. třídy a následnou indukci sterilního zánětu s možným poškozením nervových buněk. K této aktivaci zánětlivých procesů opět patrně přispívá patologická akumulace α -synukleinu. V její indukci by mohlo mít roli složení střevního mikrobiomu [16, 19].

Lze tedy shrnout, že molekulární mechanismy vedoucí k manifestaci PN jsou velmi komplexní a v současné době nejsou popsány dostatečně detailně a konkluzivně.

Motorické klinické projevy PN jsou podmíněny způsobem zapojení hlavních postižených anatomických struktur, tedy bazálních ganglií (BG). Do nich konverguje velké množství kortikálních drah, menší množství jejich výstupních neuronů pak směřuje zpět do kůry. To implikuje, že by se funkčně mohlo jednat o určitý „filtr“, ovlivňující kontrolu aktivity a cílené činnosti [16].

Parkinsonismus je důsledek poklesu dopaminergní transmise v oblasti striata. Tento pokles vede ke zvýšení GABA-ergní inhibice thalamo-kortikálních projekcí. Etiopatogeneza PS či PN je však jistě více komplexní, s podílem neuronální dysynchronizace a dalších neurofyziologických mechanismů [16].

Demence s Lewyho tělísky

Přítomnost Lewyho tělísek charakterizuje PN, u které může dojít k rozvoji kognitivního deficitu, až demence. Mluvíme pak o demenci u Parkinsonovy nemoci (PDD), dominuje zde však parkinsonismus a demence se rozvíjí v delším časovém horizontu. Demence s Lewyho tělísky (DLB) pak představuje další synukleinopatii, která s PDD sdílí velkou část

charakteristik a je možné, že jde o dva různé extrémní fenotypy jedné nemoci. DLB je charakterizována časnějším rozvojem demence, která může předcházet počátek motorických příznaků. Mezi arbitrární kritéria DLB patří rozvoj demence do 1 roku od nástupu motorických příznaků parkinsonizmu. Diagnóza PDD by měla být stanovena, pokud dojde ke vzniku demence u plně rozvinuté PN [20, 21].

Společné neuropatologické znaky DLB a PDD jsou masivní infiltrace limbických, kmenových a korových struktur Lewyho tělisky, ztráta dopaminergních neuronů v mesencefalu a ztráta cholinergních neuronů v jader ventrálního předního mozku. Dále se u většiny případů DLB a nezdědka i u PN nachází depozita β -amyloidu a v různé míře patologie tau proteinu [14, 20, 21].

Mnohočetná systémová atrofie

Mnohočetná systémová atrofie (MSA) je neurodegenerativní onemocnění postihující BG, mozečkové struktury a autonomní nervový systém. Pro MSA je charakteristické ukládání α -synukleinu v oligodendrocytech ve formě gliových cytoplazmatických inkluzí [22, 23].

V normálních oligodendrocytech se α -synuklein neexprimuje. U MSA dochází k přesunu stabilizátoru myelinu p25 α do soma oligodendrocytu v časných fázích onemocnění. Poté narůstá koncentrace α -synukleinu v oligodendrocytu a dochází k jeho následné akumulaci v sousedících neuronech. Interakce mezi p25 α a α -synukleinem akceleruje fosforylaci α -synukleinu a jeho agregaci do nerozpustných oligomerů a poté tvorbě cytoplazmatických inkluzí. Inkluze aktivují ostatní gliální buňky, které uvolňují prozánětlivé cytokiny a navyšuje se oxidativní stress. Dysfunkční oligodendrocyty pak α -synuklein uvolňují do extracelulárního prostoru. Zánět, ztráta gliové trofické podpory a mitochondriální dysfunkce společně vedou k zániku neuronů a následné astroglióze. Podobně jako bylo popsáno u PN může docházet k propagaci α -synukleinu na další místa CNS jako u prionových infekcí [23].

Na makroskopické úrovni jsou hlavními patologickými procesy nigrostriatální degenerace (atrofie a změny dorzolaterálního putamen a caudata, blednutí SN a locus coeruleus) a olivopontocerebelární atrofie (těžká atrofie mozečku, baze pontu). Jistou analogii k těmto změnám lze pak nalézt i v hlavních klinických fenotypech, kdy v příznacích MSA dominuje parkinsonismus (MSA-P) nebo cerebelární příznaky (MSA-C) [23].

Progresivní supranukleární obrna a kortikobazální degenerace

Progresivní supranukleární obrna (PSP) patří spolu s kortikobazální degenerací (CBD) do skupiny chorob zvaných tauopatie, charakterizovaných abnormální depozicí hyperfosforylovaného proteinu tau v oblastech mozku. U PSP a CBD je na rozdíl od Alzheimerovy demence tau protein hlavním faktorem rozvoje neurodegenerativních procesů. Lze ho nalézt v neuronech i buňkách glie. Tau protein má klíčovou roli při tvorbě a stabilizaci neuronálních mikrotubulů [24].

Mechanismy vedoucí k dysfunkci tau proteinu a následné indukci demence nejsou přesně známy. Zásadní je zřejmě podíl hyperfosforylace, která narušuje stabilitu mikrotubulů a axonální transport. S tím, jak klesá schopnost tau proteinu vázat mikrotubuly, je narušena jejich vzájemná interakce, což vede k dezorganizaci tubulů, polymerizaci a agregaci proteinů [24].

Distribuce patologie tau proteinu v mozku je u PSP a CBD odlišná. U PSP je obvyklá atrofie nucleus subthalamicus, tegmenta a depigmentace SN. U CBD jsou tau patologie a další buněčné změny prokazovány spíše v předním mozku. Masivně bývá postižena také bílá hmota. Oproti PN bývá méně vyjádřeno postižení autonomních funkcí [12, 24].

CBD zřejmě není jedna izolovaná klinická entita a jako CBD se označuje spíše patologický proces kortiko-dento-nigrální degenerace, který klinicky vyústí v kortikobazální syndrom [14].

Jednotky sekundárního parkinsonizmu v této práci v teoretické rovině diskutovány nebudou. Stejně tak zde nebude rozebrána genetika PS a APS, je však nutné zmínit, že prakticky u všech zmíněných jednotek byla identifikována široká škála mutací, které se na jejich rozvoji mohou podílet, popř. mají přímo kauzální význam.

2.1.4. Klinická charakteristika

Podrobný popis klinického obrazu výše popsaných jednotek přesahuje rámec zaměření této práce. Jak již z dřívějšího textu vyplývá, tyto klinické jednotky řadu projevů sdílejí, mohou se lišit v jejich intenzitě či časové dynamice nástupu. Ve stručnosti tedy budou uvedeny jen základní vlastnosti synukleinopatií a atypických parkinsonských syndromů (APS) ev. odlišnosti od PN, kterou lze v rámci dané problematiky považovat za jistý „etalon“, jehož příznaky jsou vesměs popsány v sekci Klinická definice.

DLB je po Alzheimerově chorobě (AD) druhou nejčastější příčinou demence. Mezi její

základní projevy patří demence, vizuální halucinace (až v 80 % případů), senzorická fluktuace, parkinsonské motorické příznaky, ev. RBD jako projevy prodromální. Méně intenzivně než u AD bývají vyjádřeny poruchy krátkodobé paměti. Pro DLB je také typická zvýšená citlivost na neuroleptika, těžká autonomní dysfunkce, časté pády. Jak zmíněno výše, oproti PDD je u DLB dřívější nástup demence [14].

MSA se projevuje různými kombinacemi autonomních poruch, parkinsonismu a ataxie. Podle dominantních klinických projevů se dělí na formu autonomní, cerebelární MSA-C a parkinsonickou MSA-P. MSA-P je častější v západních zemích, mívá charakter rychle progredujícího, akineticko-rigidního syndromu, většinou s bilaterálním postižením. Klidový třes se vyskytuje méně často, bývá přítomna porucha rovnováhy, ataxie a poruchy řeči či okulomotoriky. MSA-C může být v časných fázích obtížné odlišit od cerebelárních ataxií jiného původu. Pro diagnózu MSA by se měly vyskytovat stressová inkontinence, autonomní dysfunkce, parkinsonismus a dysfunkce mozečková [14, 23].

PSP zahrnuje v nejtypičtější formě syndromu Richardson-Steel-Olszewski poruchy chůze, časté pády, vertikální obrnu pohledu (především směrem dolů) a další poruchy okulomotoriky. Mezi další klinické formy PSP patří PSP-parkinsonismus, PSP-akineza, PSP-kortikobazální syndrom a PSP-frontotemporální demence [12, 14].

Kortikobazální syndrom může zahrnovat různé klinické fenotypy, mezi příznaky patří asymetrický parkinsonismus, dystonie, myoklonus, ideomotorická apraxie, kortikální senzorické poruchy. Může se rozvinout afázie, pyramidové poruchy či bulbární syndrom.

2.2. Konvenční diagnostika Parkinsonovy nemoci

2.2.1. Klinické vyšetření a diagnostická kritéria

Klinické vyšetření je základem diagnostiky PN. Mělo by být provedeno lékařem s dostatečnou zkušeností s diagnostikou extrapyramidových poruch a probíhat v rámci aktuálních zavedených systematizovaných kritérií. Tato kritéria procházejí vývojem spolu s rozšiřováním poznatků [25]. Pro stanovení diagnózy se v současnosti používají kritéria Movement Disorders Society (MDS) [26], která pro diagnostiku PN aplikují dvoufázový proces. V prvním kroku se stanovuje přítomnost PS, v druhém pak určuje, zda je jeho příčinou PN. Pro diagnózu PS je nutná přítomnost bradykinezy a alespoň jednoho ze dvou dalších základních příznaků – rigidity nebo klidového třesu. Pro určení, zda se jedná o PN musí být splněno:

- nesmí být přítomno absolutní vylučovací kritérium (průkaz jiné příčiny PS, např. zobrazováním, atd.)
- přítomnost 2 a více podpůrných kritérií (odpověď na terapii levodopou, sympatická srdeční denervace na MIBG scintigrafii, atd.)
- nepřítomnost „red-flags“, tedy známek, které jsou neobvyklé ale PN samy o sobě nevylučují (rychlá progresse poruchy chůze, rychlý rozvoj autonomních poruch atd.)

Pokud nejsou splněna všechna kritéria, může být případ klasifikován jako „pravděpodobná PN“, to vyžaduje nepřítomnost absolutních vylučovacích kritérií a každá „red flag“ musí být vyvážená jedním kritériem podpůrným.

Ve validační multicentrické studii autorů Postuma et al. vykazala tato kritéria pro diagnózu PN celkovou přesnost 92,4 %, senzitivitu 94,5 % a specificitu 88,5 % [27].

Pro hodnocení vývoje motorických symptomů se v podmínkách klinických studií nejčastěji užívají kritéria Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) [28].

Role klinika je v diagnostice PN nezastupitelná, nicméně reálně je přesnost klinické diagnózy suboptimální, jak ukázala meta-analýza autorů Rizzo et al., ve které analýza 20 studií (z nichž 11 užívalo histopatologické vyšetření jako referenční metodu) ukázala celkovou diagnostickou přesnost klinického vyšetření při stanovení dg. PN 80,6 % [29].

2.2.2. *Laboratorní vyšetření, mozkomíšní mok*

V současnosti není k dispozici ověřený, dobře funkční laboratorní marker pro diagnostiku či sledování PN. V mozkomíšním moku lze u pacientů s PN detekovat izoformy α -synukleinu, jejich stanovení má však nedostatečné parametry diagnostické přesnosti [16].

Obdobná je situace s potenciálními markery v krvi. Korelace koncentrace některých látek s progresí PN byla popsána (např. snížení hladiny apolipoproteinu A1). Pro rutinní praxi však žádný koncept dostupný není [16].

2.2.3. *Funkční testy*

Motoriku pacientů s PN konvenčně hodnotí lékař. Toto hodnocení však může být i u zkušených odborníků zatíženo subjektivitou a interindividuální variabilitou, které neumožňují zcela rigidní standardizaci a reproducibilitu. Do budoucna lze očekávat rozvoj automatických systémů pro hodnocení motorických příznaků či jejich dílčích projevů. Pravděpodobné je zde

uplatnění metod využívající některou z forem umělé inteligence. Například formou analýzy videozáznamu [30], pohybových čidel dedikovaných, či s využitím chytré a „wearable“ elektroniky [31]. Podobně může být strojově analyzována řeč k detekci dysartrie [6]. Možná vyšší citlivost těchto přístupů by mohla být využívána v detekci časných či prodromálních stadií PN a jiných PS, nicméně jejich použití je třeba dále validovat.

Zejména v časně diagnostice PN a synukleinopatií se mohou uplatnit i testy nemotorických funkcí. Velmi dobrých výsledků lze dosáhnout pomocí čichového testu, popř. jeho kombinaci s dalšími nástroji. Může dosáhnout diagnostické přesnosti srovnatelné s mnohem nákladnějším radionuklidovým presynaptickým zobrazováním [32]. Hyposmie, zejména pokud se u pacienta vyskytuje spolu s dalšími autonomními příznaky jako je zácpa nebo RBD, pak patří mezi prodromální příznaky synukleinopatií [16].

2.2.4. Magnetická rezonance

Význam magnetické rezonance (MR) v diagnostice PN a PS narůstá spolu s jejím technickým rozvojem. Tím se stává dalším důležitým diagnostickým nástrojem. V současnosti je její hlavní úlohou odlišení PN od APS, které většinou mívají specifický obraz. Zdá se, že by však MR postupně mohla mít roli i v primární diagnostice PN, popř. monitoringu jejího vývoje [16, 33].

Pro detailní zobrazení anatomických struktur dotčených procesy PN je potřeba přístroj s magnetickým polem o alespoň 3 T. Pro PN lze pak využít T2 vážených sekvencí, popř. „susceptibility weighted“ T1 sekvence [33, 34]. Možným zobrazovacím biomarkerem PS by v budoucnu mohlo být i zobrazení tenzorů difuze [35].

Na T2 sekvencích by u zdravého jedince měly být oblasti s fyziologicky vysokou koncentrací dopaminergních neuronů v mezencefalu zobrazeny jako hypersignální struktury, zejména pak oblast tzv. nigrosomu-1 v pars compacta substantia nigra. Jeho obraz připomíná ocas vlaštovky, což se označuje jako „swallow tail sign“. Při zániku dopaminergních neuronů dochází k zániku této diferenciaci. Na základě hodnocení tohoto příznaku lze dosáhnout při dg. PN vysoké diagnostické přesnosti, nicméně nelze ho považovat za patognomické a může se vyskytnout i u MSA či PSP. Pro přesnější odlišení jednotlivých jednotek je nutné využít další morfologické znaky a pro rutinní využití dosáhnout širší standardizace metodiky mezi centry [33].

Pro diagnostiku PN lze dále využít MR zobrazení cílené na průkaz neuromelaninu, což je bílkovinný pigment nacházející se v SN a locus coeruleus. Vzniká během oxidace dopaminu,

má schopnost na nitrobuněčné úrovni vázat železo a jiné kovy. Při zániku buněk se uvolňuje do extracelulárního prostředí a může indukovat zánětlivé procesy. Pro PN je pak charakteristický pokles intenzity signálu neuromelaninu na T1 vážených sekvencích. Neodráží sice progresi choroby, ale pro diagnostiku PN ho lze využít stejně jako průkaz zvýšení depozice železa na T2 vážených sekvencích. Výše popsané změny jsou nezdědka prokazovány i ve fázi prodromální, tedy např. u pacientů s RBD [33].

U MSA-P na MR pozorujeme atrofii a hypersignální lem v oblasti dorzolaterálního putamen. U MSA-C lze v oblasti středního mozečkového pedunkulu pozorovat hypersignální změny v pontu („*hot-cross bun sign*“) [33].

Známkou PSP na sagitálních řezech konvenčních sekvencí je atrofie mezencefala – atrofie tegmenta vede k zobrazení tvaru kolibříka („*hummingbird sign*“). V axiálním řezu mohou hyposignální změny připomínat hlavu animované postavy Mickey Mouse. Tyto příznaky mají pro dg. PSP vysokou specifitu, ale nízkou senzitivitu [33].

Nezastupitelnou roli má MR v diagnostice sekundárních PS, zejména vaskulárního.

2.2.5. Transkraniální ultrasonografie

Další zobrazovací metodou umožňující diagnostikovat PN je transkraniální ultrasonografie (TCS). Jde o levné, potenciálně dostupné, neinvazivní vyšetření. Pro PN je typická přítomnost zvětšené oblasti SN se zvýšenou echogenitou. Dle meta-analýzy autorů Shafieesabat et al. [36] je hyperechogenicita SN přítomna u 84 % případů PN, 28 % případů APS a 15 % případů esenciálního tremoru. Hyperechogenicitu SN lze prokázat u menší části pacientů již v premanifestní fázi PN [2]. Konkrétní mechanismus, který k ní u PN vede, známý není. Hypotetické příčiny (zvýšená depozice železa, zánět, či glióza, apod.) se vyskytují i u APS, nejsou tedy specifické [36].

Pro odlišení PN od ET lze TCS využít se senzitivitou 85 % a specificitou 84 % [37]. APS lze odlišit se senzitivitou 75 % a specificitou 69 % [36]. Obecně jsou tedy výsledky zhruba srovnatelné se scintigrafickými metodami. Nevýhodou může být nemožnost vyšetřit všechny pacienty, protože proveditelnost vyšetření závisí na uspořádání temporálního kostního okna. Až 20 % nemocných nemá pro vyšetření vhodné anatomické poměry neurokrania. Úspěšnost metody závisí na zkušenostech hodnotitele a zvýšená echogenicita SN se vyskytuje až u 10 % zdravé populace [36].

2.2.6. Molekulární a genetické vyšetření

Geneticky podmíněné monogenní formy PN tvoří jen malou část z celkové incidence, i když počet známých mutací narůstá. Molekulárně-genetické vyšetření tedy není součástí rutinní praxe péče o PN, s výjimkou nemocných, u kterých je na dědičnou formu PN sugestivní podezření. Problematický je také vliv výsledku genetického vyšetření na konkrétní následnou volbu klinických postupů. Je však možné, že rozvoj poznání do budoucna roli genetického vyšetření v managementu PN a PS akcentuje. Např. možností použití přístupů personalizované medicíny, tedy terapii adaptovanou na charakteristiky konkrétního pacienta a jeho konkrétního stavu.

2.3. Nukleární medicína v diagnostice Parkinsonských syndromů

Zobrazovací metody nukleární medicíny (NM) jsou primárně funkční. Nemají tedy zcela ideální prostorové/anatomické rozlišení, umožňují však vizualizovat cíle, které nelze zobrazit konvenčními metodami. To může být zejména v diagnostice PS zásadní výhodou.

Základním principem je použití radiofarmak (RF), která se skládají z radionuklidu (signální molekuly) a neradioaktivní části (vazebné molekuly). K zobrazení je nutný detektor, buď jako konvenční gamakamera, např. v režimu jednofotonové emisní tomografie (SPECT), nebo jako pozitronová emisní tomografie (PET). V dalším textu bude pod zkratkou PET uvažován hybridní systém PET/CT nebo PET/MR. Samostatná PET kamera se dnes již prakticky nepoužívá.

2.3.1. ¹²³I-ioflupan

2.3.1.1. Radiofarmakum

¹²³I-ioflupan (IOF), jinak také [I-123]N- ω -fluoropropyl-2 β -karbometoxy-3 β -(4-jodofenyl) nortropan, nebo ¹²³I-FP-CIT, je analog kokainu, který se váže na presynaptické re-uptake receptory dopaminergních neuronů v oblasti bazálních ganglií (dopaminové transportéry – DAT) [38]. Dále má afinitu k serotoninovému a adrenalinovému transportéru, nicméně ta je nižší [39, 40]. RF se tedy etablovalo pro zobrazování dopaminergního deficitu v oblasti striata. Předpokladem jeho využití je fakt, že při degeneraci neuronů v oblasti SN dochází k zániku jejich axonů a tedy poklesu nabídky vazebných míst pro RF na úrovni synapse v oblasti striata.

V Evropě je IOF distribuován pod komerčním názvem DaTSCAN (GE Healthcare) a

Striascan (CIS bio international). Ve zkratce (blíže viz aktuální platná SPC přípravků např. na www.sukl.cz) je určen pro zjišťování úbytku funkčních axonálních zakončení dopaminergních neuronů v corpus striatum u pacientů s nejasnými PS, ev. odlišení DLB od Alzheimerovy demence. IOF vesměs nedokáže sám o sobě odlišit jednotlivé konkrétní jednotky PS, užívá se tedy jako pomocné kritérium k potvrzení diagnózy, popř. k odlišení PS od jednotek způsobených jinými příčinami projevujícími se klinicky obdobně (např. esenciální tremor).

Obvyklá užívaná diagnostická aktivita IOF je 110–185 MBq, poločas rozpadu ^{123}I je 13,2 hod, podává se intravenózně. Obrazové snímání se zahajuje s odstupem 3–6 hodin od aplikace v režimu SPECT. Je doporučena thyreoprotekce.

2.3.1.2. *Transportér DAT*

Jak bylo popsáno výše míra akumulace IOF v oblasti striata reflektuje do určité míry intenzitu nigrostriatální degenerace (SND) [38, 39]. IOF se váže na DAT, což je transmembránový Na-Cl-dependentní protein exprimovaný pouze v presynaptických buňkách. DAT má roli v kontrole dynamiky sekrece DA do synaptické štěrby. Umožňuje zpětné vychytávání DA a zároveň zřejmě částečně reguluje jeho uvolňování (ovlivňuje skladování DA v sekrečních vezikulech a jejich exkreci) [41].

Denzita DAT je tedy považována za zástupný marker SND počínající v oblasti SN pars compacta. Vztah ale není lineární. Od určité úrovně zániku neuronů v SN (cca. o 50 %) již další pokles vazby DAT míře degenerace v SN neodpovídá. U PN tedy intenzita akumulace IOF na DAT-SPECT může odpovídat spíše axonální degeneraci či míře presynaptické exprese DAT než počtu funkčních neuronů SN, vztah akumulace IOF a intenzitou SND však zůstává nejasný [41].

Mezi nálezy IOF a MR (potažmo stavem SN) byla prokázána jistá korelace, nicméně zdá se, že IOF oproti MR míru nigrostriatální degenerace nadhodnocuje. Vysvětlením by mohlo být, že detekuje axonální postižení dříve než dojde k vlastnímu zániku neuronů SN [41].

Pokud odhlédneme od fyziologického poklesu množství DAT, ke kterému dochází i u zdravých jedinců (cca. o 7 % za desetiletí života), tak z hlediska časové dynamiky dochází k největší rychlosti poklesu exprese DAT v časných fázích PN. Později (cca. od 4. roku trvání choroby) se pokles výrazně zpomaluje. Normální stárnutí by ale nemělo vyústit v klinicky významný, manifestní dopaminergní deficit. K tomu je třeba pokles synaptického DA o alespoň 80 %, resp. cca. 30 %-ní pokles množství neuronů SN a 50–70 %-ní pokles vazby

DAT v oblasti striata. Vliv na tento časový průběh mají zřejmě kompenzační mechanismy – pokles synaptického DA vede k downregulaci DAT, aby se udržela potřebná hladina v synapsi [41].

S vazbou IOF na DAT mohou interferovat některá léčiva. Obecně na ni nemají zásadní vliv antiparkinsonika, anticholinergika, antipsychotika, antidepresiva ze skupiny SSRI, popř. alkohol a nikotinismus. Resp. stejně jako u dalších uvedených léčiv nelze předpokládat zásadní ovlivnění vizuálního hodnocení nálezu, určitým způsobem může být ovlivněna semikvantifikace. Různě dlouhé vysazení (dle plazmatického poločasu) se doporučuje u stimulantů jako je efedrin, u opioidů, haloperidolu a bupropionu [42, 43].

K zobrazování DAT jsou vedle IOF k dispozici i další radiofarmaka, například ^{99m}Tc značený TRODAT [44-47] pro SPECT, popř. ^{18}F -FP-CIT pro PET [48]. V ČR však tyto alternativy dostupné rutinně nejsou.

2.3.1.3. Způsoby hodnocení

Způsob interpretace nálezu IOF je klíčovým faktorem klinicky správné diagnózy. Lze však konstatovat, že v této oblasti je mezi literárními studiemi i praxí v jednotlivých centrech nezanedbatelná heterogenita. Vzorce možných nálezů popsány jsou, stejně tak je k dispozici relativně velké množství dat analyzujících možnosti (semi)kvantifikace. Jednoznačná interpretační kritéria však k dispozici nejsou. I v respektovaných evropských doporučených postupech lze nalézt spíše obecné pokyny [43].

Základním přístupem, jak obraz IOF interpretovat, je vizuální hodnocení intenzity akumulace. Pro PN je charakteristický postupný pokles intenzity akumulace radiofarmaka ve striatu. Typicky je v čase postupně progredující, začíná unilaterálně (kontralaterálně ke straně výraznějších klinických projevů) a postupuje dorzoventrálně, tedy prvním postiženým místem je obvykle dorzální část putamen. Postupně může akumulace klesnout i v caudatu, zasaženo je i druhostranné striatum a extrémním výsledkem je pak prakticky absence zobrazení striata oboustranně s navýšením aktivity pozadí.

V řadě výzkumných prací bylo použito pětistupňové hodnocení nálezu dle autorů Kahraman et al. [49, 50]. V něm se rozlišuje:

grade 5: normální nález, zobrazena obě striata se zachovalým tvarem připomínající typografickou uvozovku, či fazoli

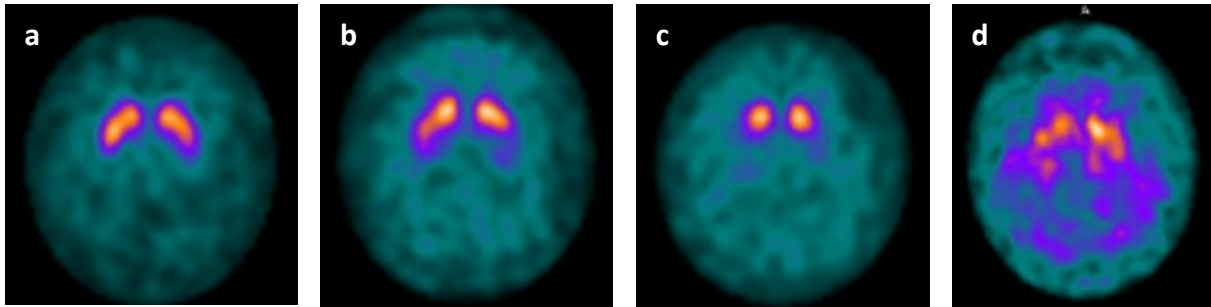
grade 4: typ „*eagle wing*“, nález připomíná křídlo orla. Je patrný první pokles akumulace

v oblasti putamen bilaterálně

grade 3: smíšený typ – na straně (obvykle) kontralaterální ke straně maximálních klinických projevů již část putamen zcela chybí. Na druhé straně může být patrný typ grade 4.

grade 2: „egg shape“ – bilaterálně se zobrazují již jen caudata, tvarem připomínají vejce

grade 1: „burst striatum“ – struktura striata bilaterálně zcela setřelá v akumulaci pozadí



Obr. 1. Příklady nálezů vyšetření DAT-SPECT. Vybrané axiální řezy, grading dle Kahraman et al. [49].

a) fyziologický nález (grade 5), **b)** redukce akumulace v levém putamen (grade 3), **c)** redukce akumulace v obou putamen (grade 2), **d)** pokročilá nigrostriatální degenerace, striata setřelá, nízký kontrast oproti pozadí (grade 1).

Za fyziologický nález se považuje grade 5, nálezy typu grade 1–4 indikují nález patologický. Na skupině 165 nemocných s PN a PS byla senzitivita grade 3 pro dg. PN 73 % a specifická 51 % [50]. Příklady nálezů s na **Obr. 1.**

Vizuální hodnocení je ze své podstaty zatíženo chybou podmíněnou subjektivním charakterem hodnocení, která závisí na individuální zkušenosti a náhledu pozorovatele. Tato variabilita na úrovni jednoho hodnotitele i mezi různými jedinci se však zdá být pro hodnocení DAT-SPECT přijatelná. V práci autorů Papathanasiou et al. [51] při vzájemném srovnání 3 hodnotitelů různé úrovně zkušeností byla pro finální odlišení normálního a patologického nálezu shoda velmi dobrá, Cohenova κ 0,89–0,93. Pro určení míry intenzity poškození dle třístupňové vizuální škály byla shoda dobrá (Cohenova κ 0,5–0,8 dle konkrétní oblasti). Studie autorů Suwinj et al. [52] ukazuje, že je vysoká míra shody mezi prvním čtením DAT-SPECT lékařem NM a následným druhým čtením dedikovaným expertem (98,7 %). Resp. jednotlivé nálezy mohou vykazovat u odborníků v první linii lehce nižší diagnostickou přesnost, která však nemá zásadní klinický dopad [53]. Vizuální hodnocení

může dosáhnout vysoké diagnostické přesnosti, ve studii autorů Booij et al. [54] byla pro diagnostiku parkinsonizmu senzitivita 97 % a specificita 100 %.

V praxi se lze setkat i se situací klinicky velmi sugestivního parkinsonizmu, u kterého je však vyšetření s IOF negativní. V literatuře je toto někdy označováno zkratkou SWEDD „*Scan Without Evidence of Dopaminergic Deficit*“. Zřejmě se však ve zcela čisté formě vyskytuje velmi vzácně. Z velké části se jedná o jednotky jiné než ze skupiny degenerativního parkinsonizmu, popř. je nesprávně hodnocena vlastní obrazová informace [55]. Přičemž je stále nutno myslet i na to, že jednotky ze skupiny APS, mohou mít v časných fázích zobrazení pomocí IOF normální [56].

Méně častým nálezem také může být u PN obraz SND na ipsilaterální straně dominantních klinických projevů (SWIDD – „*Scan With Ipsilateral Dopaminergic Deficit*“). Může odrážet přítomnost alternativních motorických drah u některých nemocných, případně kompenzatorní mechanismy rozvíjejícího se dopaminergního deficitu [56].

Cestou, jak inherentní nedostatky vizuálního hodnocení kompenzovat, jsou přístupy zahrnující kvantifikaci či semikvantifikaci, ideálně s určitou automatizací při definici cílových oblastí. Dlouhodobě etablovaným je pro tyto účely tzv. „specifický vazebný index“ (specific binding ratio, SBR), který představuje poměr mezi aktivitou v definované oblasti zájmu (ROI) striata vůči pozadí. Obvykle se získané hodnoty na aktivitu pozadí (nejčastěji aktivita mozkové tkáně v okcipitální oblasti) korigují.

$$\text{SBR} = (\text{ASTR} - \text{AOCC}) / \text{AOCC}$$

A_{STR}: aktivita v ROI striata

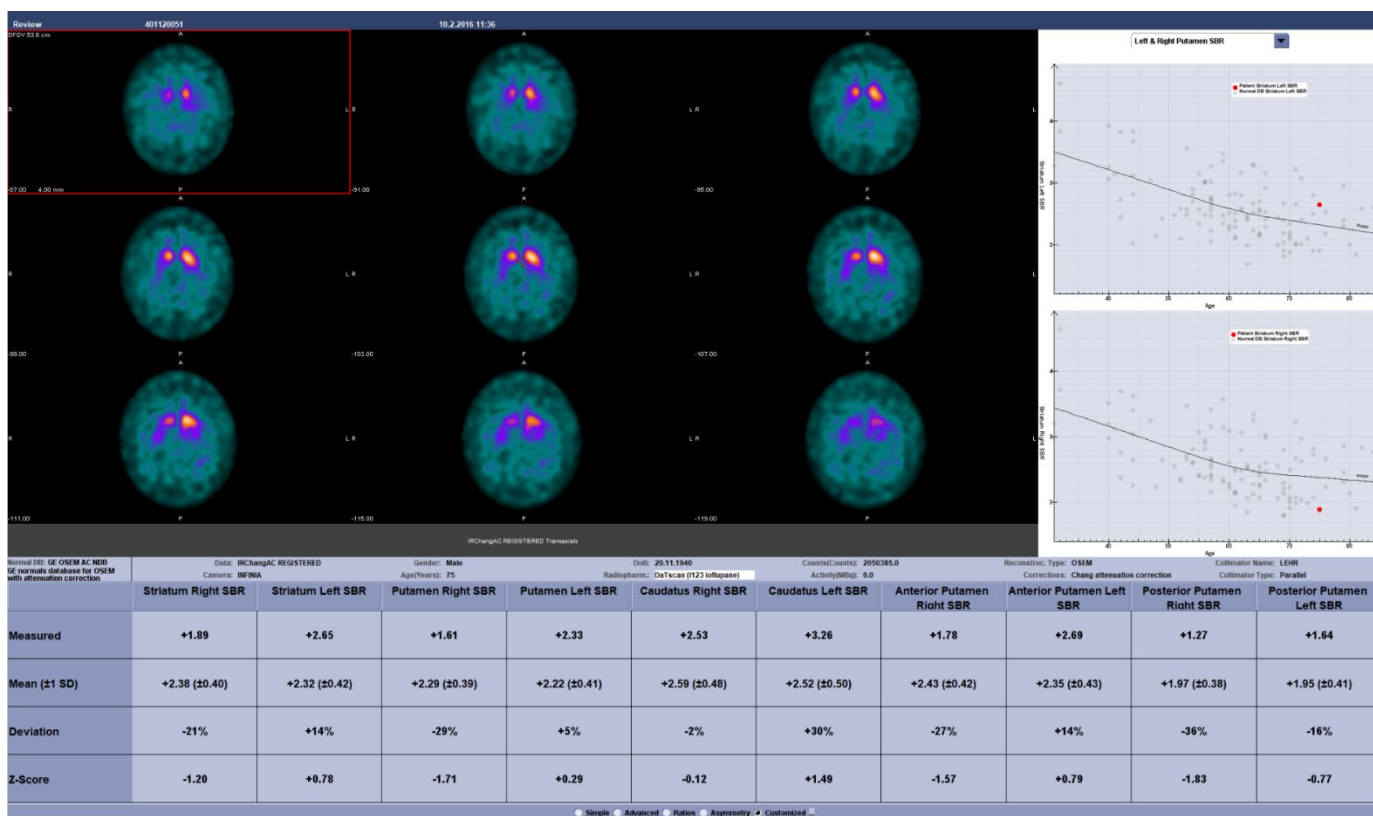
A_{OCC}: aktivita v ROI pozadí (okcipitálně)

Existuje široká škála přístupů k definici ROI a způsobu měření SBR, metodická heterogenita je však komplikací jejich reálného uplatnění v klinické rutině. Různým způsobem lze na vstupu definovat lokalitu ROI a její tvar (v bazálních gangliích či v oblasti reference), dále může být jinak určeno její vlastní zakreslení do nálezu (manuálně [57, 58] či strojově). Měření SBR jsou jistě závislé na použité gamakameře, podané aktivitě, parametrech akvizice včetně odstupů od aplikace. Autoři Kita et al. [59] srovnali SBR měřené na standardizovaném fantomu ve 14 centrech a prokázali významnou heterogenitu. Pro SBR o teoretické hodnotě 7 byl rozptyl $6,48 \pm 0,89$, pro hodnotu 3 pak $2,85 \pm 0,51$.

Stanovení univerzálně platných prahových hodnot SBR pro diagnózy by bylo žádoucí, nicméně evidentně problematické. Je třeba zohledňovat fakt přirozeného úbytku DAT, který

přichází s věkem. SBR je ve skupinách pacientů vhodné vztahovat k normálu v dané věkové kohortě spíše než pracovat s jeho absolutní hodnotou. S ohledem na časovou dynamiku typického průběhu SND ve striatu některé práce analyzují přínos poměru aktivity putamen:caudatum [60].

Programových řešení (semi)automatického měření SBR byla publikována řada. Od programů vytvořených jedním centrem jako vlastní řešení [10, 61], popř. programy s volnou licencí či komerční systémy, např. EXINI DAT [62], BRASS [63, 64], DaTView [65-67], BasGan [68-71] nebo DaTQUANT [60, 66, 72-76]. V poslední době v souladu se všeobecným trendem narůstá v hodnocení DAT-SPECT uplatnění metodik umělé inteligence (AI) a strojového učení [77-81].



Obr. 2. Ukázka výstupu z programu DaTQUANT.

Vizuální nález, vpravo v grafech pak červeným bodem vyznačena pozice SBR aktuálního nemocného vůči normálové databázi (zobrazena křivka predikovaného průměru a hodnoty zařazených kontrol použité normálové databáze). Tabulka dole je pak výpis semikvantitativních parametrů dle automaticky vymezených ROI.

Ukázka výstupu z programu analyzovaného v aktuální práci je na **Obr. 2**. Výhodou strojového zpracování DAT-SPECT je částečné vyrovnání interindividuální variability mezi

hodnotiteli, omezení vlivu subjektivity, jasný numerický výstup, možnost dynamického srovnání v čase a korelační analýzy. V neposlední řadě i jistá časová úspora, pokud program je schopen umístit ROI automaticky, pouze pod kontrolou operátora. Pokud je provedena náležitá validace, lze měřené hodnoty vztahovat k definovaným skupinám pacientů, možné je např. vytvoření určité normálové databáze. Pak lze dosáhnout vyjádření relace měřeného SBR k průměru odpovídající věkové skupiny (např. jako Z-skóre) a tím částečně zmenšit vliv některých metodologických zdrojů heterogenity výsledků.

Právě k zajištění větší standardizace vyšetření dopaminergního systému vznikají celosvětově iniciativy. Na evropské půdě bylo důležitým krokem vytvoření databáze ENC-DAT, která zahrnuje vyšetření 151 subjektů bez PS ve věkovém rozpětí 20–83 let, z toho 80 mužů a 71 žen [82]. Z této databáze pak vycházejí některé výše zmíněné programy určené k hodnocení DAT-SPECT.

Nicméně i přes snahu o standardizaci zůstávají v současnosti programová řešení hodnocení DAT-SPECT spíše pomocným nástrojem k vizuálnímu hodnocení. Použití kombinovaného přístupu (vizuální hodnocení s asistencí semikvantifikace) přineslo nejlepší výsledky ve studii autorů Ueda et al. (senzitivita pro dg. PS 96,7 %) [65]. Otázkou je volba prahových hodnot SBR či odvozených parametrů pro stanovení diagnózy. Problematická je jejich validace, přenositelnost mezi centry a interpretace možných interferujících faktorů (vliv medikace, akvizice, atd.). Je překvapivé, že tímto tématem se zabývá relativně malé množství literatury [74-76]. Metodiky AI, analyzující i obrazovou informaci, jsou spíše tématem (dohledné) budoucnosti.

2.3.1.4. Diagnostická přesnost

Hodnocení diagnostické přesnosti DAT-SPECT není triviálním tématem. Jak již bylo uvedeno, vazba IOF bývá snížena napříč různými jednotkami PS a není charakteristická jen pro PN. Je tedy nutno správně formulovat zadání analýzy. Dále může být problémem volba referenčního standardu v situaci, kdy i diagnóza jednotlivých jednotek PS není zcela přímočará. Je nutné vzít v úvahu také časový rámec – vhodné by bylo využití histopatologické korelace, ale ta je reálně nedosažitelná v době vyšetření, později v dalším průběhu onemocnění či po úmrtí pacienta velmi komplikovaně. Obvykle se tedy za referenční standard považuje klinická diagnóza stanovená na základě sledování dalšího klinického průběhu po vyšetření, v případě dostupnosti doplněná histologickým vyšetřením. Jak bylo zmíněno výše, výrazně se liší postupy možné interpretace nálezů.

V rámci odlišení PN od sekundárního parkinsonizmu prokázala meta-analýza autorů Brigo et al. [83] celkovou senzitivitu přesahující cca. 85 % a specificitu 80 %. V meta-analýze autorů Vlaar et al. [84] byly analyzovány studie s relativně přísným diagnostickým prahem rozdílu SBR -2 SD od normálu. Velmi nízkou senzitivitu uvedli autoři pro odlišení časných fází PN oproti zdravým subjektům. Pro odlišení PN od ET a sekundárního PS přesahovaly hodnoty senzitivity v rozmezí 80 % a specificity cca. 90 %. V odlišení PN od APS byla detekována velmi nízká senzitivita 4–33 %.

Pro odlišení DLB byla na smíšeném kolektivu pacientů s demencí (33 DLB, 22 AD) s histopatologickou verifikací senzitivita 80 % a specificita 92 %. Zejména specificita byla výrazně lepší než u diagnostiky klinické (72 %). Meta-analýza autorů Papathanasiou et al. v této indikaci uvádí celkovou senzitivitu 87 % a specificitu 94 %.

Vyšetření DAT-SPECT je velmi dobře etablované v klinické praxi, a jeho negativní nález např. patří mezi vylučující kritéria Parkinsonovy nemoci dle kritérií MDS [17]. Objem literatury, který by s dostatečnou metodickou robustností ukázal diagnostickou přesnost metody, je však relativně malý a primární studie s sebou nesou řadu nedostatků, které se pak promítají i do meta-analýz. Reálný přínos vyšetření tedy není hodnocen zcela bez výhrad pozitivně, právě s ohledem na nedostatečnou validaci a dopad na další postup ve vztahu ke kvalitnímu klinickému vyšetření [85].

Dopad na následnou klinickou praxi (jistota diagnózy, změna klinického postupu) je ale pro IOF vesměs pozitivní [45, 86]. Ve studii autorů Kupsch et al. [87] vedlo vyšetření ke 41 % změně postupu a zvyšovalo jistotu diagnózy. Ve studii autorů Mirpour et al. došlo ke změně klinického postupu v důsledku vyšetření IOF u 45 % případů. Vyšetření IOF je také hodnoceno jako ekonomicky efektivní [45, 88].

2.3.2. ¹⁸F-DOPA

Zobrazení presynaptické části dopaminergní dráhy v BG má alternativu pro PET – ¹⁸F značený dihydroxy-fenylalanin (FDOPA). Jedná se o upravený prekurzor L-DOPA, který se zapojuje do stejných metabolických drah, s obdobnou farmakokinetikou. Do buněk se dostává pomocí aminokyselinových transportérů LAT1 a LAT2, tak i prostupuje hematoencefalickou bariérou. Následně je FDOPA dekarboxylována v řetězci syntézy dopaminu. Může ale také být metabolizována v periferních tkáních pomocí metyltransferázy COMT, čímž dochází ke snížení nabídky FDOPA pro zobrazování CNS. Tomu lze v klinické praxi zabránit perorální aplikací přípravku s obsahem karbidopy, která tuto konverzi blokuje. Nicméně v ČR není

rutinně dostupný příslušný registrovaný preparát karbidopu obsahující [89].

Vrcholové koncentrace FDOPA v BG se dosahuje v 90. min, proto se pro vyšetření dopaminergního systému doporučuje tento časový odstup od aplikace [89].

FDOPA zobrazuje presynaptickou část nigrostriatální dráhy podobně jako DAT-SPECT, farmakodynamika je však odlišná. Reflektuje schopnost terminálních axonů dekarboxylovat exogenní L-DOPA, schopnost jejího skladování a integrity sekrečních vezikul [90].

FDOPA vykazuje obdobnou intenzitu a nelineární dynamiku poklesu akumulace u pacientů s PD v průběhu onemocnění jako DAT-SPECT – iniciálně pomalejší, pak akcelerace a opětovné zpomalení [91, 92]. Nicméně fyziologické snižování akumulace vázané na věk u zdravých jedinců je u ní vyjádřeno méně výrazně, s intenzitou nižší než 1 % za rok [93].

Hodnocení obrazu je převážně vizuální [94], lze však užít i metody semikvantifikace/indexace s využitím hodnot standardized uptake value (parametr běžně používaný pro semikvantifikaci PET nálezů) s manuální či (semi)automatickou volbou umístění ROI, popř. s využitím AI [95] nebo pokročilých radiomických analýz [96].

Z hlediska diagnostické přesnosti je FDOPA zhruba srovnatelná s DAT-SPECT [97]. Měřené semikvantitativní indexy obvykle dobře korelují [98, 99]. Avšak vlivem kompenzačních mechanismů může být míra exprese presynaptických receptorů oproti koncentraci FDOPA v terminálních vezikulech citlivějším markerem SND. Tedy míra poklesu DAT je ve srovnatelné fázi nemoci vyšší než pokles akumulace FDOPA [38, 91].

Výsledky diagnostické přesnosti jsou také zatíženy metodickou heterogenitou napříč studii, počtem subjektů v analyzovaných skupinách a robustností použité referenční metody. Obecně také vzhledem k podobnému cílení zobrazování jako u DAT-SPECT platí, že FDOPA není schopna dostatečně spolehlivě odlišit jednotlivé jednotky PS [89, 90].

Autoři Ibrahim et al. prokázali pro FDOPA v podmínkách rutinní praxe na vzorku 27 pacientů pro diagnózu PN senzitivitu 95 % a specificitu 100 % [100]. Americká prospektivní registrační studie [101] pro diagnózu degenerativního parkinsonizmu ukazuje u vizuální analýzy FDOPA senzitivitu 73 % a specificitu 91 % u zkušeného hodnotitele. Míra shody mezi hodnotiteli různých fází přípravy je relativně dobrá s Cohenovou κ 0,63–0,73.

Pro klinickou praxi je pak z mnoha důvodů důležité srovnání FDOPA a DAT-SPECT. Pro FDOPA hovoří vyšší obrazová kvalita. Ta se ale paradoxně ze zmíněných důvodů výrazněji nepropisuje do parametrů diagnostické přesnosti, která je srovnatelná, či spíše ve prospěch DAT-SPECT. Logistika vyšetření je méně zatěžující u FDOPA (delší odstup od aplikace a

delší akvizice u DAT-SPECT), horší je však dostupnost PET přístrojů. Pro DAT-SPECT jsou v ČR běžným způsobem registrována radiofarmaka FDOPA aktuálně vyžaduje využití mechanismů např. tzv. Specifického léčebného programu, protože příslušné přípravky jsou registrovány pouze národním mechanismem v jiných státech EU. FDOPA nevyžaduje thyreoprotekci, na druhou stranu v ČR není dostupná karbidopa. Radiační zátěž je srovnatelná, závisí na možnostech přístrojů a optimalizacích použitého protokolu. Ekonomicky je v současných podmínkách ČR pro systém zdravotního pojištění méně zatěžující scintigrafické vyšetření DAT. Obecně tedy v ČR jednoznačně dominuje používání DAT-SPECT.

2.3.3. ¹²³I-IBZM

Pomocí NM je možné vyšetřit i postsynaptickou část dopaminergní dráhy. Nejčastěji používaným RF je ¹²³I-jodbenzamid (IBZM). IBZM se váže na postsynaptické D2 receptory dopaminu. Vzhledem k tomu, že u PN dominuje presynaptické postižení, očekávalo se, že by průkaz postsynaptického dopaminergního deficitu mohl (ev. v kombinaci s DAT-SPECT) vést k odlišení PN od APS. U idiopatické PN by mělo být postižení presynapticky a postsynaptická část intaktní. Naopak u parkinsonické formy MSA bylo na *post-mortem* studiích prokázán i deficit postsynaptický. To by mělo za předpokladu snížené vazby IBZM vést ke konstelaci nálezů patologický DAT-SPECT + normální IBZM u PN, patologický DAT-SPECT + pokles akumulace IBZM u APS.

Dostupná literární data jsou však pro tento koncept nejednoznačná. Vedle studií, které tuto možnost potvrzují jsou k dispozici práce, kde je reálný přínos IBZM v dané indikaci nedostatečný s udávanou diagnostickou přesností 75–82 % [84, 102]. V publikaci autorů Vlaar et al. [84], byla analyzována přesnost kombinace DAT-SPECT a IBZM SPECT, izolovaně i v kombinaci pro diferenciální diagnostiku PS. Výsledky potvrzují dříve publikované parametry presynaptického zobrazování, nicméně pouze 62 % pacientů s APS vykazala pokles akumulace IBZM. Naopak postsynaptický dopaminergní deficit byl detekovatelný u 20 % s PN. Specificita dosáhla u kombinace metod 69 %. Výsledky vedly k závěru, že ani kombinovaný přístup není pro spolehlivé odlišení PN od APS dostatečně přesný a přínosný.

Při srovnání IBZM s FDG PET v diferenciální diagnostice u skupiny 107 pacientů se suspektním APS vykazalo metabolické zobrazení vyšší přesnost vyjádřenou jako plocha pod křivkou, a to signifikantně u všech jednotek PS [102]. Horší přesnosti dosáhla IBZM

scintigrafie i při srovnání s difuzně váženým zobrazením pomocí MR [103].

IBZM tedy v ČR nemá pro diagnostiku PS prakticky žádné uplatnění, aktuálně ani není k dispozici registrovaný preparát. Obdobný přístup je i v zahraničí, kde jsou pro diferenciální diagnostiku PS doporučovány vedle DAT-SPECT spíše FDG, ev. zobrazení autonomní srdeční inervace [104].

2.3.4. 2-deoxy-2-(¹⁸F)fluoro-D-glukóza (FDG)

Patofyziologické změny doprovázející PS mají dopad i na metabolismus dotčených částí CNS. Pro zobrazování změn metabolismu je v NM citlivým a etablovaným radiofarmakem 2-deoxy-2-(¹⁸F)fluoro-D-glukóza (FDG), lze ji vedle dominujících onkologických a zánětlivých indikací využít i pro hodnocení metabolismu mozku.

Je k dispozici relativně velký objem literatury, který na jednu stranu dokládá poměrně vysokou přesnost FDG zejména v diferenciální diagnostice subtypů PS, tedy v oblasti, kde dosud prezentovaná cílená RF spíše selhávají [102, 105]. Na druhou stranu metodická kvalita těchto prací není dostatečně robustní pro formulaci zcela konkluzivních závěrů na podkladě kvalitní meta-analýzy [106].

Hodnocení FDG mozku u PS může být vizuální, lepších výsledků se však dosahuje v kombinaci se semikvantifikací na úrovni jednotlivých voxelů, např. cestou statistického parametrického mapování. Semikvantifikace může být opět plně automatizována.

U jednotlivých typů PS se setkáváme s charakteristickými obrazy distribuce mozkového metabolismu, resp. jeho odchylek od normy. Pro PN je typický relativní hypermetabolismus v oblasti BG (putamen, pallidum), thalamu, senzomotorického kortexu, v pontu a mozečku. Naopak pokles metabolismu je prokazován v kůře temporo-parietálně, okcipitálně, ev. frontálně (zde se asociuje s kognitivním deficitem až demencí) [105, 106].

Pacienti s MSA naopak vykazují v oblasti BG hypometabolismus, obdobně v pontu a mozečku. Míra vyjádření závisí na formě MSA. U PSP je typická snížená úroveň metabolismu frontálních oblastí. CBD vykazuje obvykle asymetrický hypometabolismus frontoparietálních oblastí, striata a thalamu, kontralaterálně k více postižené straně těla. PSP a CBD jsou vzhledem ke klinickým a zobrazovacím podobnostem hůře odlišitelné [105, 106].

Izolované práce analyzovaly změny metabolismu u PS nejen v mozku jako celku, ale i na úrovni hlavních postižených oblastí. Autoři Schröter et al. [107] prokázali ve skupině 171 pacientů s PS oproti 48 kontrolám signifikantně snížený metabolický obrat v SN. Odlišení PS

od kontrol pouze na základě tohoto parametru bylo možné se senzitivitou 60 % a specificitou 92 %. Autoři Seiffert et al. [108] hodnotili metabolismus BG u menšího vzorku pacientů s PS, prokázali zde již zmíněný hypermetabolismus u PN a vesměs hypometabolismus u APS.

Přesnost odlišení PN od APS pomocí kombinované interpretace FDG PET dosahuje v řadě studií více než 90 %, je tedy dle lokální dostupnosti v této indikaci ve vybraných případech doporučována [104].

2.3.5. Zobrazení adrenergní inervace

Z dalších radiofarmak, která mohou mít roli v diagnostice PS je možné zmínit ¹²³I-metajodbenzylguanidin (MIBG). Nejedná se o RF primárně určené pro zobrazování CNS, v kontextu PS slouží jako zástupný biomarker. MIBG je analog noradrenalinu a jeho vazba reflektuje míru exprese a funkce adrenergních receptorů. Běžně se využívá pro diagnostiku (ev. terapii) neuroendokrinních nádorů typu feochromocytom/paragangliom, popř. v kardiologii pro průkaz poklesu exprese adrenergních receptorů při srdečním selhání [109]. Právě zobrazení srdce může být využito pro diferenciální diagnostiku PS. Jak bylo popsáno výše, v rámci PS je pomocí konvenčních metod problematické odlišení PN od APS. U PN dochází vlivem depozice α -synukleinu i k autonomnímu postižení na postgangliové úrovni, při vyšetření MIBG tedy je obvykle při zobrazení autonomních receptorů v myokardu prokazována snížená akumulace. Tento nálezní odlišuje PN od MSA, u které by akumulace MIBG měla být zachována.

Vyšetření MIBG se hodnotí vizuálně, popř. se používá semikvantifikace aktivity v ROI umístěné nad oblast levé komory, resp. její poměr vůči aktivitě v mediastinu. Lze hodnotit i wash-out RF ze srdce mezi časným (15–30 min) a pozdním snímáním (3–4 hod). Konsenzuální cut-off hodnoty poměru srdce:mediastinum pro diagnostiku PN vs. MSA k dispozici vzhledem k metodické heterogenitě mezi studii nejsou, nejčastěji oscilují kolem hodnoty 1,7 [110-112].

Je však nutno konstatovat, že přesnost MIBG není zcela optimální. Ve starších meta-analýzách se celková senzitivita MIBG sice pohybuje mezi 89–94 % a specificita mezi 77–91 % [111, 112], existuje však velká řada studií, ve kterých výsledky natolik optimistické nejsou a hodnoty diagnostické přesnosti jsou podstatně nižší, než by vyžadovala spolehlivá klinická diagnóza. Akumulace MIBG v srdci je ovlivněna řadou faktorů – funkčním stavem myokardu (resp. stupněm vyjádření srdeční insuficience), strukturálními změnami levé komory, vliv může mít konkomitantní medikace. MIBG neodráží hlavní patofyziologické

mechanizmy, které se podílejí na rozvoji PS, zobrazuje jiný typ transmise. Kategorie nálezů nejsou v patientských kolektivech zcela jednoznačně vyhraněny. U PN, zejména v časných fázích, může být akumulace MIBG normální. Obdobně až u třetiny vyšetření MSA lze prokazovat na MIBG patologický nález [110]. Vyšetření pomocí MIBG je vhodné vnímat spíše jako pomocný diferenciálně diagnostický nástroj, který může být efektivní. Je však nutná důsledná, racionální selekce pacientů a holistická komplexní interpretace v celkovém kontextu daného případu. Preference pro diferenciální diagnostiku PS je spíše pro použití FDG [104].

2.3.6. Další radiofarmaka

Pro úplnost je vhodné zmínit, že pro radionuklidové zobrazování dopaminergního systému existuje řada dalších RF, především pro PET. Na presynaptické úrovni např. ¹⁸F-FMT, ¹¹C-DTBZ, ¹⁸F-PE21, ¹⁸F-CIT, aj. Pro zobrazování postsynaptické např. ¹¹C-NPA nebo ¹¹C-racloprid [38]. Jde o RF využívaná převážně v experimentálním režimu a detailnější popis přesahuje rámec zaměření této práce. Obdobně lze za marginální považovat význam periferních studií mozku s RF pro SPECT.

Pro zobrazení patologických depozit α -synukleinu v současnosti RF k dispozici není, i když ho lze považovat za velmi slibný a žádoucí cíl [113].

2.4. Poruchy chování v REM spánku jako časná stádium synukleinopatií

Jak bylo zmíněno výše, u PS pozorujeme nezřídka v předstihu před jejich rozvojem prodromální příznaky a řada vyšetřovacích modalit přináší zejména u synukleinopatií, patologické nálezy již dlouhou dobu před klinickou manifestací. Mezi klinické prodromální příznaky patří u synukleinopatií např. známky autonomní dysfunkce (zácpa), hyposmie, anxieta, deprese, kognitivní deficit, narušené barevné vidění a velmi prevalentní jsou idiopatické poruchy chování v REM spánku [1]. Ty patří mezi velmi citlivý prediktor následného rozvoje synukleinopatií.

Během REM fáze spánku by fyziologicky mělo docházet k poklesu svalového tonu. U RBD k této atonii nedochází a pacientů během spánku vykazují různě komplexní motorickou aktivitu, která může být doprovázena neklidnými sny s divokým, násilným obsahem. Prevalence RBD se v populaci pohybuje mezi 0,5–1,25 % [114].

K fenokonverzi RBD do manifestní synukleinopatie dochází v horizontu dekad až v 70–80 %

případů, což podtrhuje jejich význam v časně detekci, v preklinickém stadiu, zejména pro cílení ev. budoucích terapeutických konceptů [9, 115]. Naopak v populaci pacientů s PN trpí RBD až polovina nemocných [114].

Standardně jsou RBD diagnostikovány pomocí polysomnografie (PSG) s průkazem zvýšené elektromyografické aktivity v REM fázích spánku. Vzhledem k logistické náročnosti vyšetření jsou jako určitá alternativa k dispozici standardizované dotazníky.

Konkrétní patofyziologické mechanismy způsobující RBD nejsou zcela přesně známy. Předpokládá se dysfunkce center na úrovni pontu, vedle dopaminergních drah narušení cholinergní transmise. Obecně se podle převládajícího klinického obrazu diskutuje možnost existence dvou různých fenotypů rozvoje PN – „brain first“ a „body first“, podle místa iniciálně převládající depozice α -synukleinu, potažmo příslušných symptomů [1, 114].

Mezi hlavní rizikové faktory fenokonverze RBD do PS patří dle multicentrické studie autorů Arnaldi et al. [9] vyšší věk (> 70 let), zácpa a presynaptický dopaminergní deficit prokázaný pomocí vyš. DAT, zejména v oblasti putamen.

Mezi nálezy radionuklidových zobrazovacích metod, se kterými se lze u pacientů s RBD dle systematických rozborů literatury setkat, patří:

- snížená akumulace DAT-SPECT ve srovnání se zdravými kontrolami [9, 114]
- snížená akumulace DAT-SPECT u pacientů s RBD s následnou fenokonverzí do PS [114, 116]
- DAT-SPECT akumulace negativně koreluje s tonickou a fázickou svalovou aktivitou během REM spánku [1, 5]
- současný výskyt hyposmie a snížené akumulace DAT-SPECT zvyšuje pravděpodobnost fenokonverze do PS [117]
- snížená akumulace FDOPA [114]
- dysfunkce cholinergního systému centrální i periferní [118-120]
- změny v distribuci mozkové perfúze při hodnocení pomocí SPECT (nižší kortikálně, vyšší perfúze pons a hippocampu [114]
- heterogenní změny distribuce metabolické aktivity při FDG PET (hypometabolismus zadních oblastí mozku, vyšší aktivita předních) [114]

Obdobně lze u pacientů s RBD prokázat i změny morfologické pomocí MR – abnormální

ukládání železa v jádrech mozkového kmene, patologie zobrazení neuromelaninu, korová atrofie (pro RBD typicky v oblastech BG a limbických) [114]. Detailnější popis přesahuje rámec zaměření práce.

Závěrem lze konstatovat, že PN a PS obecně jsou vesměs skupinou chorob s komplexní patofyziologií, multisystémovým postižením a specifickým časovým průběhem. Funkční radionuklidové zobrazování hraje při jejich diagnostice z pohledu predikce rozvoje a monitoringu PS významnou roli. A to i přes určité limitace, které inherentně přináší a nejasnosti, které jsou s jeho užitím spojeny. Současné možnosti terapie jsou relativně omezené a ideálem by byla kauzální léčba umožňující včas zvrátit degenerativní procesy PS podmiňující. K tomu je třeba brzká identifikace incipientních změn, které povedou k rozvoji PS, již časně v prodromální fázi. A právě to je jedna z důležitých možných budoucích rolí metod NM.

3. Cíle práce

Hlavní cíle aktuální práce byly:

1. Analýza vlivu věku na semikvantitativní parametry scintigrafického vyšetření DAT-SPECT v rámci normálního stárnutí v souboru nově diagnostikovaných neléčených nemocných s Parkinsonovou nemocí.
2. Pilotní stanovení prahových hodnot semikvantitativních parametrů DAT-SPECT pro diagnózu Parkinsonovy choroby vůči pacientům s poruchou hybnosti nedegenerativní etiologie v lokálních podmínkách.

Doplňkové cíle byly:

1. Stanovení korelací semikvantitativních parametrů vyšetření DAT-SPECT a tíže klinických projevů PN u nově diagnostikovaných pacientů v závislosti na věku manifestace onemocnění.
2. Porovnání výsledků semikvantitativního hodnocení DAT-SPECT v komerčním programu DaTQUANT a volném nástroji Basal Ganglia Matching Tools 2 (BasGan).

4. Soubor a metoda

4.1. Typ studie

Jde o prospektivní longitudinální observační neintervenční studii zaměřenou na komplexní sběr klinických parametrů u nemocných v časně fázi PN.

4.2. Soubor

Uveden je přehled metodiky, tak jak byla naší skupinou dříve publikována v rámci projektu BIO-PD [11]. Projekt byl schválen Etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice Praha (rozhodnutí 111/14). Všichni zařazení účastníci podepsali Informovaný souhlas s účastí ve studii.

4.2.1.1. *Pacienti*

Skupina pacientů s nově diagnostikovanou PN sledovaná v rámci projektu BIO-PD zahrnovala 125 pacientů (průměrný věk $60,4 \pm$ (směrodatná odchylka) $12,5$ let, 78 mužů) s průměrnou dobou trvání symptomů $2,0 \pm 1,9$ let. Přehled v **Tab. 1**. Jednalo se o pacienty diagnostikované v Extrapiramidovém centru Neurologické kliniky VFN Praha. Diagnóza byla stanovena dle kritérií MDS specialistou s více než 15letou klinickou praxí v diagnostice poruch hybnosti [17]. Vylučovací kritéria:

- užívání antiparkinsonik před vstupním vyšetřením
- klinické, zobrazovací nebo laboratorní známky atypického parkinsonského syndromu (APS)
- normální nález na DAT-SPECT (dle popisu nálezu z klinické rutiny)

Dále byla vytvořena kontrolní skupina, do které byla zahrnuta DAT-SPECT vyšetření u pacientů s projevy poruch hybnosti a/nebo třesu rekrutovaných z běžné klinické rutiny, u kterých byl v následném sledování vyloučen degenerativní parkinsonismus a byla stanovena alternativní diagnóza (esenciální tremor, vaskulární tremor, funkční porucha hybnosti atd.).

4.2.1.2. *Protokol studie*

Účastníci studie podstupují extenzivní longitudinální sledování zahrnující klinické, neurofyziologické a zobrazovací vyšetření, která proběhnou vstupně a následovně se v jednoročních intervalech opakují.

Pro hodnocení tíže motorických příznaků je základem MDS-UPDRS III. Pro potřeby korelačních analýz byly použity kvantitativní hodnoty jednotlivých položek. V případě hodnocení specifických domén parkinsonského syndromu byly použity součty odpovídajících položek MDS-UPDRS III. Pro rigiditu byly sdruženy položky 3.3a–3.3e, pro tremor 3.17a–3.18, pro bradykinezu 3.4a–3.8b + 3.14 a pro poruchy chůze a rovnováhy 3.10–3.12.

Schéma prováděných vyšetření je v přehledu znázorněno na **Obr. 3**.

Vstupní vyšetření ve dvou dnech zahrnovalo:

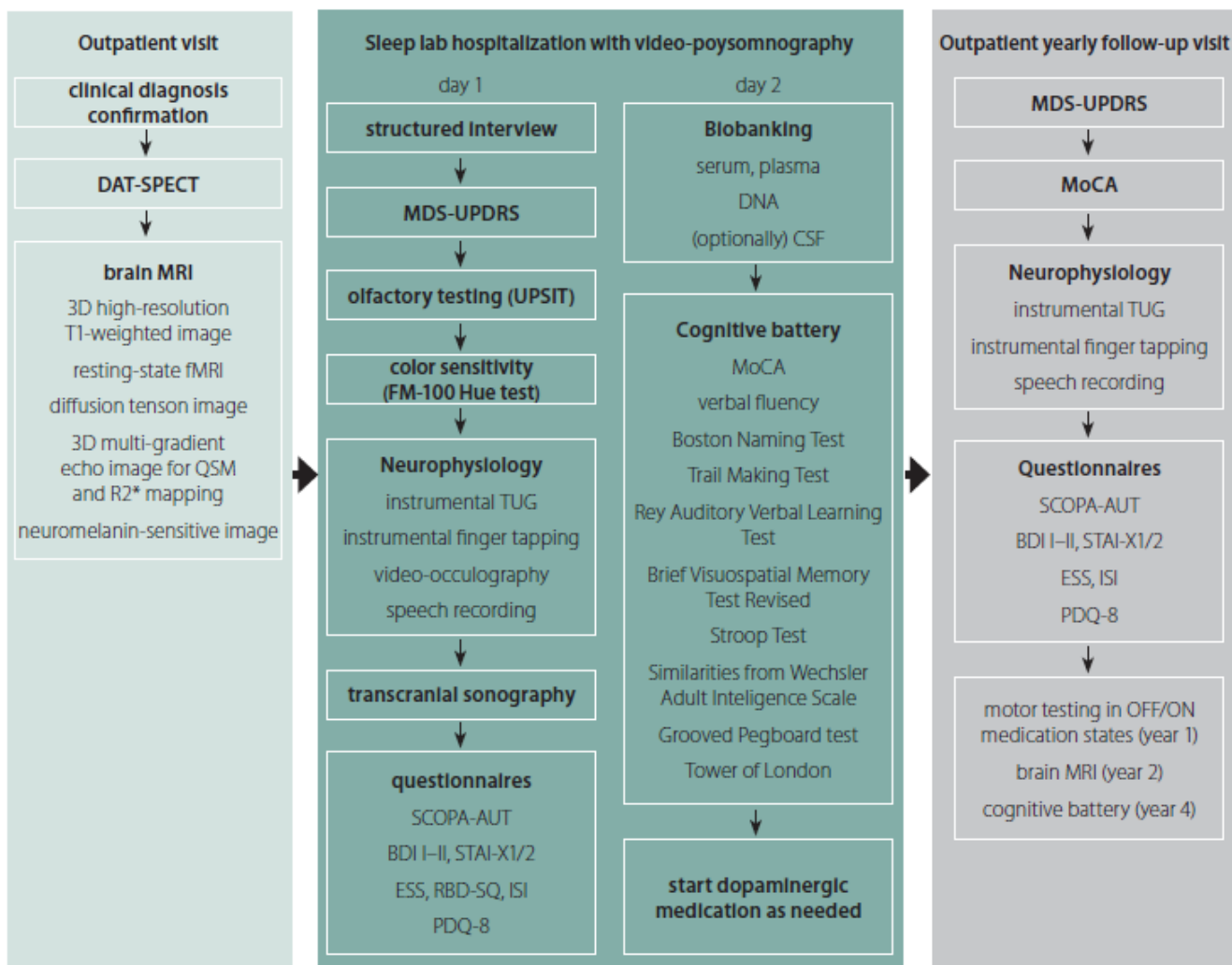
- strukturovaný rozhovor
- MRI mozku, DAT-SPECT, TCS
- MDS-UPDRS, dotazník Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8)
- video-PSG, dotazník RBD Screening Questionnaire (RBD-SQ)
- video-okulografie, záznam řeči
- neurofyziologie: Timed Up and Go (TUG), poklep prstů
- kognitivní funkce: Montreal Cognitive Assessment (MoCa), slovní plynulost, Boston Naming Test, Trail Making Test, Rey Auditory Verbal Test, Brief Visuospatial Memory Test Revised, Stroop Test, Similarities (Wechsler Adult Intelligence Test), Grooved Pegboard Test, Tower of London.
- nálada, anxieta a ospalost: Beck depression inventory II (BDI-II), State-Trait Anxiety Inventory (STAI) X1/X2, Insomnia Severity Index (ISI) a Epworth Sleeping Scale (ESS).
- čichové funkce: University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT).
- barevné vidění: Farnsworth-Munsell 100 test (FM-100).
- autonomní funkce: dotazník Scales of Outcomes in PD-Autonomic (SCOPA-AUT) a ortostatický test (jako porucha ortostázy byl hodnocen pokles TK $\geq 20/10$ mmHg během 3 minut vestoje).

Ambulantní kontroly pak zahrnují:

- MDS-UPDRS
- MoCA
- neurofyziologie: TUG, poklep prstů, záznam řeči
- dotazníky: SCOPA-AUT, BDI I-II, STAI-X1/2, ESS, ISI, PDQ-8
- 1. rok: testování motoriky bez medikace a s medikací (OFF/ON)
- 2. rok: kontrolní MRI
- 4. rok: kognitivní testy

Strukturovaný pohovor sbírá informace (kritéria positivity):

- rodinný výskyt PN
- úraz hlavy s bezvědomím
- expozice pesticidům (více než jeden rok pravidelné expozice)
- výskyt anxiety/deprese (nutnost psychiatrické intervence či farmakoterapie)
- kouření (pravidelné kouření alespoň po dobu 1 roku)
- subjektivní hyposmie
- konstipace (≥ 1 bod v MDS-UPDRS sekci 1.11 a ≤ 3 stolicích /týden po dobu posledních 6 měsíců)
- symptomatická ortostatická hypotenze (≥ 1 bod v MDS-UPDRS sekci 1.12, pravidelné symptomy v posledních 6 měsících)



Obr. 3. Přehled prováděných vyšetření v projektu BIO-PD.

BDI – Beck depression inventory; **CSF** – mozkomíšní mok; **DAT-SPECT** – jednofotonová emisní výpočetní tomografie; **ESS** – Epworth sleepiness scale; **FM** – Farnsworth-Munsell; **fMRI** – funkční MRI; **ISI** – index závažnosti nespavosti (insomnia severity index); **MDS-UPDRS** – Movement Disorders Society – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale; **MoCA** – Montreal Cognitive Assessment; **PDQ** – Parkinson’s Disease Questionnaire; **QSM** – quantitative susceptibility mapping; **RBD-SQ** – REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire; **SCOPA-AUT** – Scales for Outcomes in Parkinson Disease-Autonomic; **STAI** – State-Trait Anxiety Inventory; **TUG** – Timed up and go; **UPSIT** – University of Pennsylvania Smell Identification Test

Zdroj: Převzato z [11], s laskavým svolením doc. MUDr. Petra Duška, PhD.

4.2.1.3. Transkraniální ultrasonografie

TCS byla provedena jedním zkušeným hodnotitelem na přístroji Toshiba Aplio 300 (Toshiba, Tokyo, Japonsko), sonda 2,5 MHz. Hyperechogenní oblast SN přesahující lokální cut-off hodnotu 0,126 cm² byla hodnocena jako patologická, blíže viz příslušná publikace [2].

4.2.1.4. Polysomnografie

PSG byla provedena během jedné noci, podle doporučení American Academy of Sleep Medicine [121], spolu s povrchovým snímáním EMG m. flexor digitorum superficialis bilaterálně. Dále byly zaznamenány:

- apnea-hypopnea index.
- index periodických pohybů dolních končetin.
- podíl REM spánku bez atonie definované jako epochy REM spánku s alespoň 50 % trváním zvýšené svalové aktivity v EMG m. mentalis nebo m. tibialis anterior
- motorická aktivita během REM spánku byla kvantifikována vizuálně pomocí kritérií Sleep Innsbruck Barcelona criteria (SINBAR) pro fázickou a tonickou EMG aktivitu v m. mentalis a m. flexor digitorum superficialis. Artefakty a vzestupy intenzity EMG signálu způsobené respiračním úsilím byly z kvantifikace vyřazeny.

4.3. Akviziční parametry DAT-SPECT

Vyšetření DAT-SPECT bylo provedeno pomocí SPECT 3 hod po aplikaci standardizované aktivity 185 MBq RF ^{123}I -ioflupan (DaTSCAN, GE Healthcare), podle doporučení EANM [43]. Použita byla dvouhlavá gamakamera (Infinia, GE Healthcare). Akviziční parametry:

- poloměr rotace: 13–15 cm
- matrice: 128 x 128, rozměr pixelu 3,32 x 3,32 mm
- projekce: 120 projekcí. 3 st. a 40 s na jednu projekci.
- zoom: 1,3
- energetické okno: 159 ± 10 % keV
- rekonstrukce: BasGan: ordered subset expectation maximization (OSEM) s 8 iteracemi a 10 subsety, DaTQUANT: standardní nastavení OSEM s 2 iteracemi a 10 subsety
- korekce atenuace: dle Changa ($\mu=0,11 \text{ cm}^{-1}$)
- filtrace: 3D Butterworth, FWHM=8 mm

4.4. Hodnocení DAT-SPECT

Vzhledem k určité metodické heterogenitě v přístupech k interpretaci DAT-SPECT (jak popsáno výše v příslušné sekci), bylo cílem naší studie pracovat s maximálně standardizovanými výstupy vyšetření DAT-SPECT. V analýzách jsme se proto zaměřili na hodnocení semikvantitativních parametrů získaných pomocí automatizovaného hodnotícího software s minimálním vstupem lidského operátora a kvantitativními výstupy – DaTQUANT a BasGan. V programu DaTQUANT byly pro analýzy zvoleny ROI: celé striatum, caudatum, putamen a dále přední a zadní oblast putamen. BasGan měří automaticky pouze caudatum a putamen, které byly použity.

Preferovány byly hodnoty „více postižené hemiféry“ (most affected hemisphere, MAH), která byla definovaná jako kontralaterální ke straně dominujících motorických příznaků, stanovené pomocí kvantitativního skóre MDS-UPDRS III. V případě symetrie hodnot motorické škály byla jako MAH zvolena strana s horšími semikvantitativními parametry dle DAT-SPECT [76].

Pro určení hodnot více postižené hemisféry kontrol byl použit kvantitativní postup (jako MAH byla stanovena hemisféra s nižším měřeným SBR).

V případě analýz závislosti parametrů na věku bylo použito dělení souboru pacientů na podskupinu mladší a starší 60 let dle Roberts et al. [73].

4.4.1. DaTQUANT

DaTQUANT verze 2.0 (GE Healthcare). provádí automatickou segmentaci nálezu DAT-SPECT a definici objemových ROI na základě předdefinovaných templátů (vycházejících z MR mozku zdravých dobrovolníků) s kontrolou operátora. Pozice ROI lze manuálně upravit, pokud jsou v transformačních procesech umístěny nevhodně.

Ze zrekonstruovaných axiálních dat program provádí automatickou semikvantitativní analýzu s výpočtem SBR dle vzorce:

$$\text{SBR} = (\text{A}_{\text{STR}} - \text{A}_{\text{OCC}}) / \text{A}_{\text{OCC}}$$

A_{STR}: aktivita v ROI striata

A_{OCC}: aktivita v ROI pozadí (okcipitálně)

ROI jsou umístěny do předpokládané oblasti celého striata, dále caudata a putamen (přední a zadní oblasti). Jako referenční region je volen ROI v oblasti okcipitální kůry.

Jak popsáno výše, program umožňuje vztáhnout aktuální naměřené hodnoty u daného pacienta k průměru odpovídající věkové skupiny zdravých vrstevníků pomocí automaticky počítaného parametru Z-skóre (použita standardní normálová databáze). Zde se tedy pro Z-skóre jedná o počet směrodatných odchylek měřené hodnoty SBR oproti průměru odpovídající věkové skupiny. Tento věkový průměr je v programu DaTQUANT stanoven proložením regresních křivek hodnotami SBR normálové databáze zdravých dobrovolníků (viz. Diskuze).

Hodnocení bylo provedeno jedním lékařem nukleárním medicíny (10+ let praxe). Náhodný vzorek 40 vyšetření byl hodnocen i druhým hodnotitelem srovnatelné zkušenosti. Výsledky vykazaly vysokou reprodukovatelnost (průměrné hodnoty a rozptyly bez statisticky významného rozdílu, korelační koeficient 0,99). Pro analýzy byly tedy použity pouze výsledky prvního hodnotitele.

4.4.2. BasGan

Basal Ganglia Matching Tools (dále jen BasGan) verze 2 je volně dostupný akademický nástroj (www.aimn.it/site/page/gds/gds-5) vyvinutý v Itálii. Podobně jako DaTQUANT umožňuje 3D segmentaci vyšetření DAT-SPECT a umístění objemových ROI v oblasti caudata a putamen. U programu BasGan není k dispozici možnost výpočtu Z-skóre, proto tyto hodnoty v celé práci vycházejí pouze z programu DaTQUANT. Vyšetření v programu BasGan byla zhodnocena jedním lékařem.

4.5. Statistické metody

Data byla analyzována a grafické výstupy byly provedeny v programech MedCalc verze 20.305, (MedCalc Software Ltd.) a GraphPad Prism verze 9.5.1 (Dotmatics). Grafické výstupy byly vytvořeny v programu MedCalc. Není-li uvedeno jinak, v distribučních grafech je vyznačena regresní linie.

Pro hodnocení míry korelace mezi spojitými veličinami byl použit Pearsonův korelační koeficient (r). Pro hodnocení síly korelace spojitě a kategoričké veličiny byl použit Spearmanův Rank Coeficient (ρ) [122]. V případě signifikantní korelace byla její síla hodnocena u obou metod následujícím způsobem [122]:

Korelační koeficient	Interpretace
0,00–0,10	zanedbatelná korelace
0,10–0,39	slabá korelace
0,40–0,69	střední korelace
0,70–0,89	silná korelace
0,90–1,00	velmi silná korelace

Míra korelace kvantitativních výstupů dvou metod byla dále hodnocena pomocí Bland-Altmanových diagramů.

Pro hodnocení shody hodnot mezi 2 soubory byla použita příslušná varianta Studentova t-testu.

Za práh statistické významnosti byla konvenčně zvolena hodnota $p < 0,05$.

Pro hodnocení rozdílu rozptylů mezi dvěma soubory byl použit F-test pro hodnocení shodnosti rozptylů mezi dvěma nezávislými výběry.

Pro stanovení prahových diagnostických hodnot semikvantitativních parametrů měřených v DaTQUANT byla použita analýza ROC křivek se stanovením Youdenova indexu (maximální součet senzitivity a specifity pro danou prahovou hodnotu). Pro nalezení parametru s nejvyšší diagnostickou přesností bylo použito srovnání plochy pod křivkou jednotlivých ROC v programu MedCalc. Jako testovaná metoda byly použity hodnoty semikvantitativních parametrů měřených v programu DaTQUANT u všech nemocných a kontrol, jako reference pak klinická diagnóza.

5. Výsledky

5.1. Klinické charakteristiky souboru

Klinické parametry souboru a průměrné výsledky součástí vyšetřovacího programu jsou shrnuty v **Tab 1**. Kontrolní skupina zahrnovala 22 pacientů (průměrný věk $60,6 \pm 12,3$ let, 12 mužů). Jednalo se o nemocné s funkčními poruchami hybnosti (9 případů), esenciálním tremorem (6), segmentální dystonií (3), organickou spánkovou apnoe (2), syndromem neklidných nohou (1) a polékovým tremorem (1).

Tab. 1. Klinické parametry souboru pacientů s PN. Uvedeny výsledky standardizovaných testů a dotazníků hodnotících příslušné funkce (blíže viz. Metodika).

Demografie, anamnéza	
Muži/Ženy [n]	78/47
Věk [roky]*	60,4 (12,5)
Body Mass Index*	26,9 (3,4)
Anamnéza PN [%]	15,2
Expozice pesticidům [%]	7,2
Anamn, kraniotraumatů s bezvědomím [%]	16
Kouření nyní/ dříve/ nikdy [%]	5,6/ 31,2/ 63,2
Motorika	
MDS-UPDRS III*	29,5 (12,0)
Sensorika	
Subjektivní hyposmie [%]	45,6
UPSIT skóre*	22,5 (6,8)
UPSIT normál/ hyposmia/ anosmia [%]	17,6/ 48,4 /34,0
FM-100 skóre*	73,4 (58,2)
FM-100 abnormální výsledek [%]	10
Autonomní funkce	
Zácpa [%]	24
Ortostáza [%]	7,4
SCOPA-AUT celkem*	9,0 (5,3)
Psychiatrický stav	
Anamnéza anxiety nebo deprese [%]	29,5
BDI-II*	8,3 (5,5)
STAI X1*	39,9 (10)
STAI X2*	39,9 (9,5)
Spánek	
Porucha chování v REM spánku [%]	22
ESS*	5,8 (3,5)
Kognitivní funkce	
MoCA skóre*	25,0 (3,1)
MCI level 1 [%]	15,6
Zobrazování	
Zvýšená SN echogenicita na TCS [%]	75,4

Hodnoty ve formátu „průměr (statistická odchylka)“.

MDS-UPDRS – Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale; **UPSIT** – University of Pennsylvania Smell Identification Test; **FM** – Farnsworth-Munsell; **SCOPA-AUT** – Scales for Outcomes in Parkinson Disease-Autonomic; **BDI** – Beck depression inventory; **STAI** – State-Trait Anxiety Inventory; **ESS** – Epworth Sleepiness Scale; **MoCA** – Montreal Cognitive Assessment; **MCI** – mild cognitive impairment.

5.2. Výsledky vyšetření DAT: korelace s věkem

Průměrné hodnoty semikvantitativních parametrů u pacientů s PN ve vztahu k věku závisí na použité metodice. Pokud jsou hodnoceny ROI bez vazby na klinickou symptomatiku, nebyl v průměrných hodnotách ani v rozptylu měřených hodnot SBR významný rozdíl mezi

nemocnými staršími a mladšími 60 let. Pro Z-skóre byl patrný signifikantní rozdíl v průměrných hodnotách.

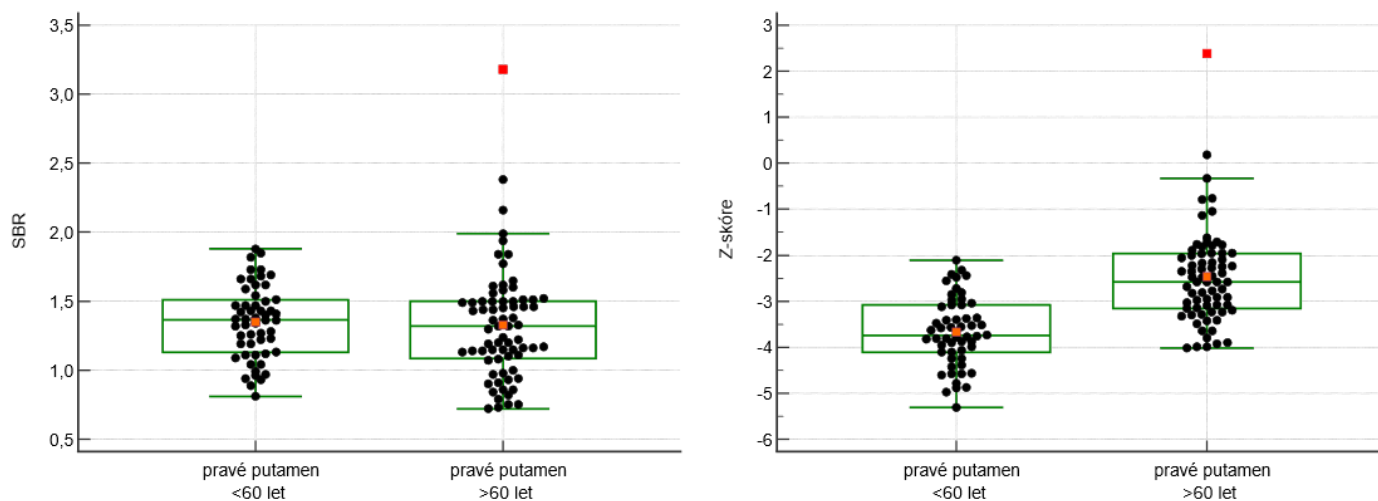
Pokud je hodnocena „více postižená hemisféra“, je patrný významný rozdíl v rozptylech hodnot SBR, průměry se významně neliší. U hodnot Z-skóre pak byl mezi věkovými skupinami významný rozdíl v rozptylech i v průměrných hodnotách. Hodnoty uvedeny demonstrativně pouze pro putamen více postižené hemisféry a pro srovnání u putamen pravé strany v **Tab 2.** a graficky na **Obr. 4.**

Tab. 2. Přehled průměrných hodnot semikvantitativních parametrů pro pravé putamen a putamen více postižené hemisféry u nemocných s Parkinsonovou nemocí. Hodnoty pro celý soubor nemocných a pro skupiny nemocných mladší a starší 60 let.

Věk	n	SBR putamen dx		Z-skóre putamen dx		SBR putamen MAH		Z-skóre putamen MAH	
		průměr	SD	průměr	SD	průměr	SD	průměr	SD
vše	125	1,52	0,42	-2,59	1,19	1,33	0,35	-2,99	1,10
<60	54	1,59	0,36	-3,14	1,01	1,35	0,26	-3,67	0,75
>60	71	1,48	0,46	-2,19	1,16	1,33	0,41	-2,47	1,05

dx – pravá; **MAH** – více postižená hemisféra; **SBR** – specifický vazebný index, **SD** – směrodatná odchylka.

Tučně jsou vyznačeny hodnoty pokud byl mezi skupinami mladších a starší statisticky signifikantní rozdíl průměrů, popř. rozptylů (vyznačeno jako tučně SD).



Obr. 4 Grafické vyjádření rozptylů semikvantitativních parametrů vyšetření DAT-SPECT u pacientů s Parkinsonovou nemocí (ROI putamen, více postižená hemisféra). Hodnoty pro skupiny nemocných mladší a starší 60 let měřené.

Míru korelace jednotlivých měřených parametrů více postižené hemisféry (MAH) s věkem pro pacienty s PN a u kontrol shrnuje **Tab. 3.**

U kontrol je patrná středně silná negativní korelace hodnot SBR s výjimkou ROI předního putamen. Pro Z-skóre není u kontrol korelace signifikantní v žádném ROI.

Pro celou skupinu PN je korelace hodnot SBR slabě negativní v ROI striata a caudata. Hodnoty Z-skóre vykazují korelaci středně až silně pozitivní. Nejvýrazněji pak s věkem koreluje hodnota Z-skóre v oblasti zadního putamen. Graficky jsou parametry měřené v programu DaTQUANT v závislosti na věku pro pacienty s PN z klinicky více postižené hemisféry vyjádřeny na **Obr. 6.**, pro BasGan z ROI putamen na **Obr 7.**

Při rozdělení souboru dle věku na podskupiny mladší a starší 60 let (dle dříve publikované studie [73]) je patrná negativní korelace hodnot SBR u mladší skupiny v ROI striata a caudata, u starší skupiny závislost na věku vymizí. Pro Z-skóre od 60 let korelace také zaniká s výjimkou oblasti zadního putamen.

Směrnice regresních přímek závislosti vybraných semikvantitativních hodnot vyš. DAT-SPECT v DaTQUANT na věku pro nemocné ve skupinách starších a mladších 60 let uvádí **Tab. 4.** a **Obr 5.**

Tab. 3. Přehled korelace hodnot semikvantitativních parametrů pro ROI více postižené hemisféry s věkem u nemocných s Parkinsonovou nemocí. Hodnoty pro kontroly, celý soubor nemocných a pro skupiny nemocných mladší a starší 60 let.

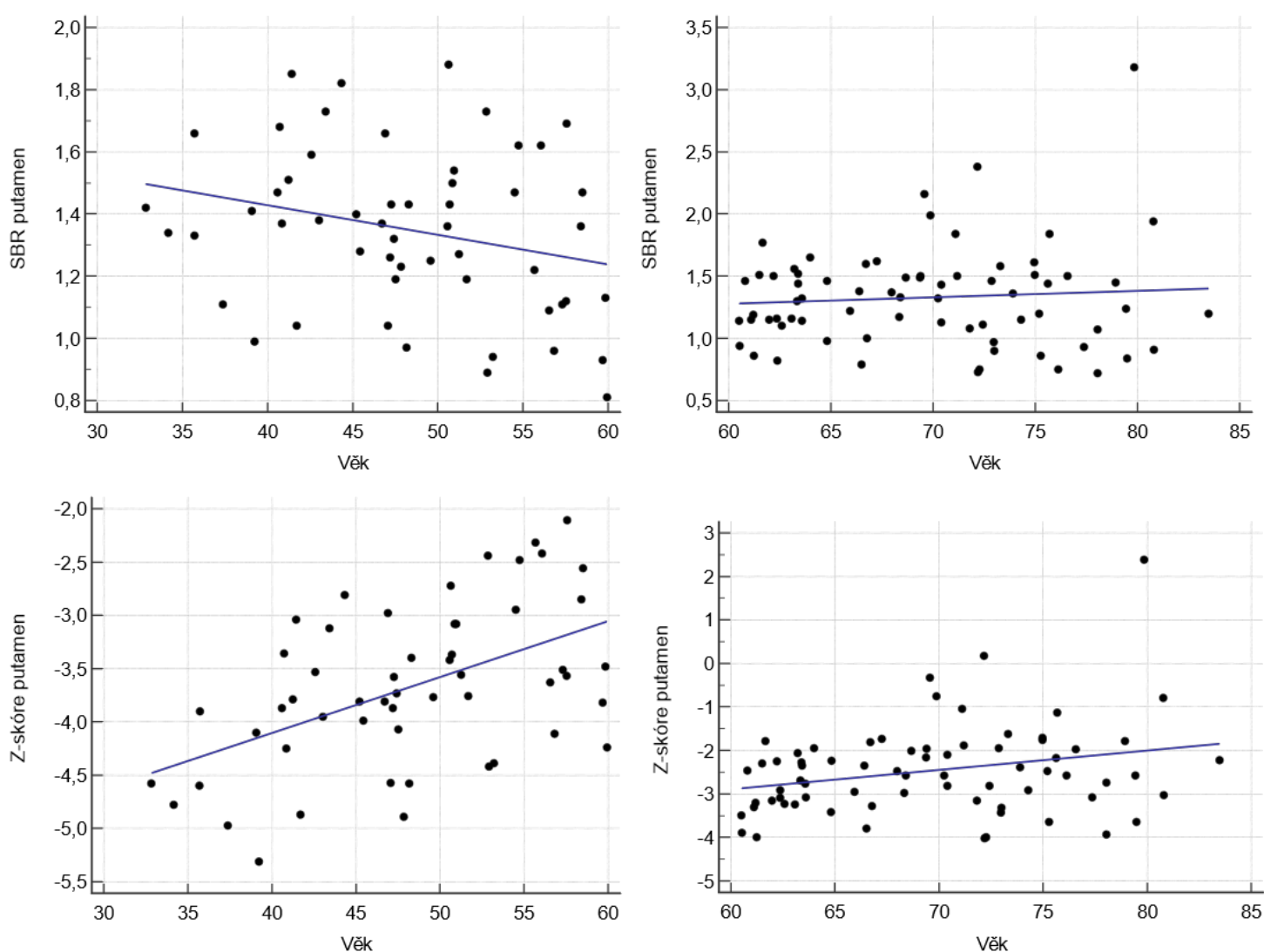
Parametr	ROI	SCC kontroly	SCC soubor PN	SCC < 60 let PN	SCC > 60 let PN
	<i>n</i>	22	125	54	71
SBR DAT	Striatum	-0,43	-0,18	-0,30	-0,06
SBR DAT	Caudatum	-0,46	-0,24	-0,28	-0,15
SBR DAT	Putamen	-0,43	-0,11	-0,26	-0,02
SBR DAT	Putamen ANT	-0,32	-0,15	-0,27	-0,05
SBR DAT	Putamen POST	-0,43	0,03	-0,24	0,14
Z-skóre	Striatum	0,13	0,56	0,43	0,13
Z-skóre	Caudatum	0,20	0,62	0,31	0,04
Z-skóre	Putamen	0,13	0,40	0,47	0,23
Z-skóre	Putamen ANT	0,09	0,55	0,39	0,20
Z-skóre	Putamen POST	0,15	0,78	0,54	0,44
SBR BAS	Caudatum		-0,27	-0,21	-0,17
SBR BAS	Putamen		-0,19	-0,26	-0,06

Tučně vytištěné hodnoty signifikantní při $p < 0,05$. ANT – přední; n – počet subjektů; PN – Parkinsonova nemoc; POST – zadní; ROI – oblast zájmu; SBR DAT – SBR měřený v programu; SBR BAS – SBR měřený v programu BasGan; SCC – Spearmanův korelační koeficient. Pro BasGan kontroly nebyly hodnoceny.

Tab 4. Směrnice regresních přímek závislosti hodnot vybraných semikvantitativních parametrů DAT-SPECT na věku pro skupiny starší a mladší 60 let u více postižené hemisféry.

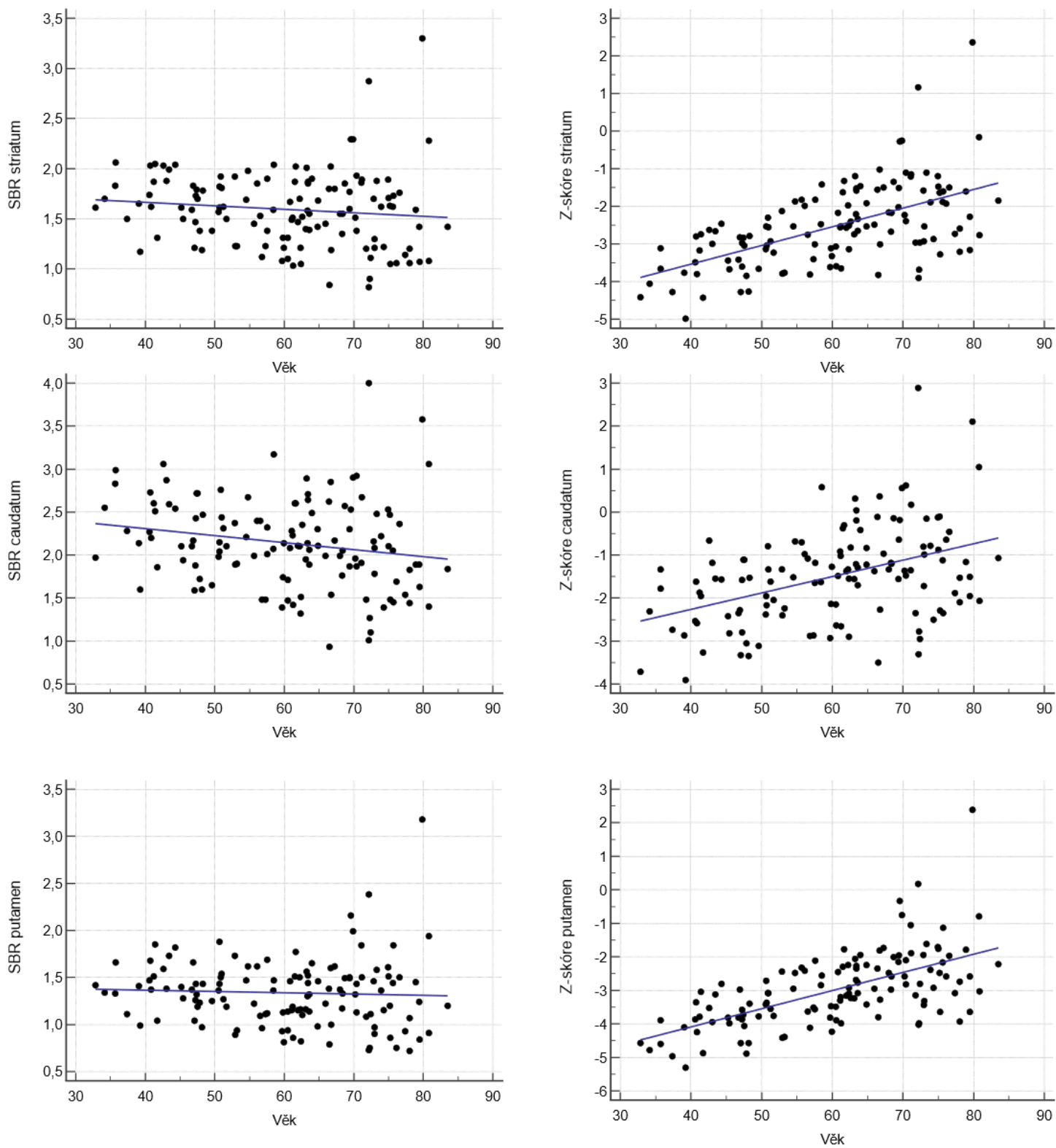
Parametr	ROI	<i>n</i> =54		<i>n</i> =71	
		směrnice <60 let	95% CI	směrnice >60 let	95% CI
SBR DAT	Striatum	-0,012	-0,225 – 0,002	0,002	-0,015 – 0,018
Z-skóre	Striatum	0,050	-0,025 – 0,076	0,035	-0,001 – 0,075
SBR DAT	Putamen	-0,001	-0,019 – 0,000	0,005	-0,012 – 0,021
Z-skóre	Putamen	0,053	0,028 – 0,077	0,044	0,006 – 0,084
SBR BAS	Putamen	-0,019	-0,025 – 0,000	0,001	-0,019 – 0,021

Tučně vtištěné hodnoty signifikantní při $p < 0,05$. **BAS** – BasGan; **CI** – konfidenční interval; **DAT** – DaTQUANT; *n* – počet subjektů; **ROI** – oblast zájmu; **SBR** – specifický vazebný index.



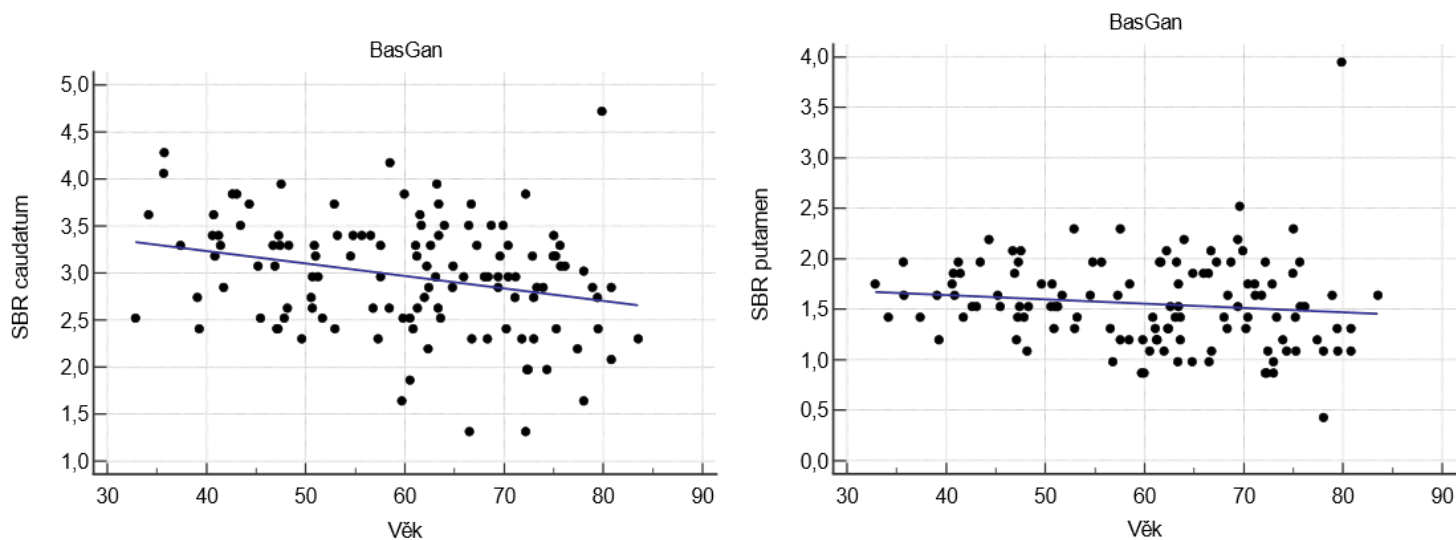
Obr. 5. Grafy závislosti parametrů SBR a Z-skóre na věku (více postižená hemisféra), dělené na mladší a starší pacienty s PN s hranicí věku 60 let (DaTQUANT).

SBR – specifický vazebný index.



Obr. 6. Grafy korelace hodnot SBR a Z-skóre měřených programem DaTQUANT z oblasti klinicky více postižené hemisféry (MAH) s věkem, pro celý soubor pacientů s PN.

SBR – specifický vazebný index.



Obr. 7. Grafy korelace hodnot SBR měřených programem BasGan z oblasti klinicky více postižené hemisféry (MAH) s věkem pro celý soubor pacientů s PN.

SBR – specifický vazebný index.

5.3. Prahové hodnoty měření DaTQUANT pro diagnózu Parkinsonovy nemoci

Cílem bylo stanovení prahové hodnoty pro jednotlivé ROI s nejvyšší diskriminační přesností mezi pacienty s PN a kontrolami. Při srovnání ploch pod křivkou ROC pro SBR a Z-skóre jsou rozdíly malé, velmi lehce vyšší přesnost vykazuje region putamen (**Tab 5.**). Příslušné ROC křivky jsou znázorněny na **Obr. 8.** Srovnání jednotlivých subregionů putamen s uvedením jejich nejefektivnější diskriminační hodnoty ukazuje **Tab. 6.**

Výsledky jsou tříděny dle věku do skupin pacientů mladších a starších 60 let. Patrné je ovlivnění výše prahové hodnoty věkem, zejména pokud je hodnoceno Z-skóre, SBR je věkem ovlivněn méně. Pro Z-skóre z oblasti zadního putamen je u mladších pacientů optimální hodnota -2,11, oproti tomu u pacientů starších 60 let je tato hodnota -0,4.

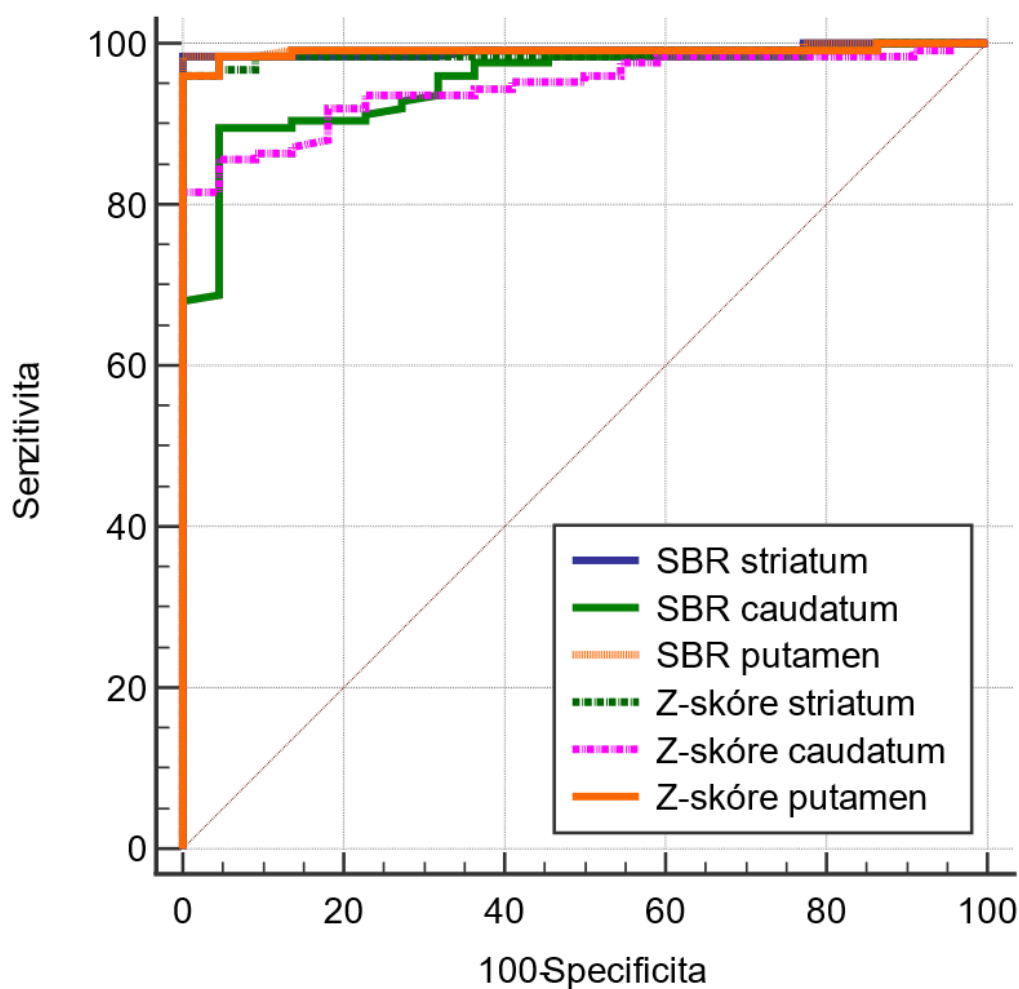
Srovnání AUC subregionů putamen vykazuje obdobně vyrovnané výsledky, i při věkovém rozdělení. AUC se pohybuje 0,943–0,997 (data blíže neuváděna). Ze zvolených parametrů mírně vyšší přesnost vykazuje hodnota SBR měřená v zadním putamen. ROC křivky pro subregiony putamen neprezentujeme, vzhledem k charakteristikám diagnostické přesnosti nejsou ilustrativní.

Tab 5. Srovnání diagnostické přesnosti semikvantitativních parametrů dle jednotlivých ROI v programu DaTQUANT (klinicky více postižená hemisféra) v diferenciální diagnostice PN proti poruchám hybnosti nedegenerativní etiologie (kontroly).

n=147

Parametr	ROI	AUC	SE	95% CI
SBR DAT	Striatum	0,991	0,007	0,960 – 1,000
SBR DAT	Caudatum	0,953	0,019	0,905 – 0,981
SBR DAT	Putamen	0,993	0,006	0,962 – 1,000
Z-skóre	Striatum	0,987	0,009	0,952 – 0,998
Z-skóre	Caudatum	0,946	0,018	0,896 – 0,976
Z-skóre	Putamen	0,991	0,007	0,959 – 0,999

CI – konfidenční interval; DAT – DaTQUANT; ROI – oblast zájmu; SBR – specifický vazebný index; SE – směrodatná chyba.



Obr. 8. ROC křivky semikvantitativních parametrů jednotlivých ROI z oblasti klinicky více postižené hemisféry (MAH) v diferenciální diagnostice PN proti poruchám hybnosti nedegenerativní etiologie (kontroly).

SBR – specifický vazebný index.

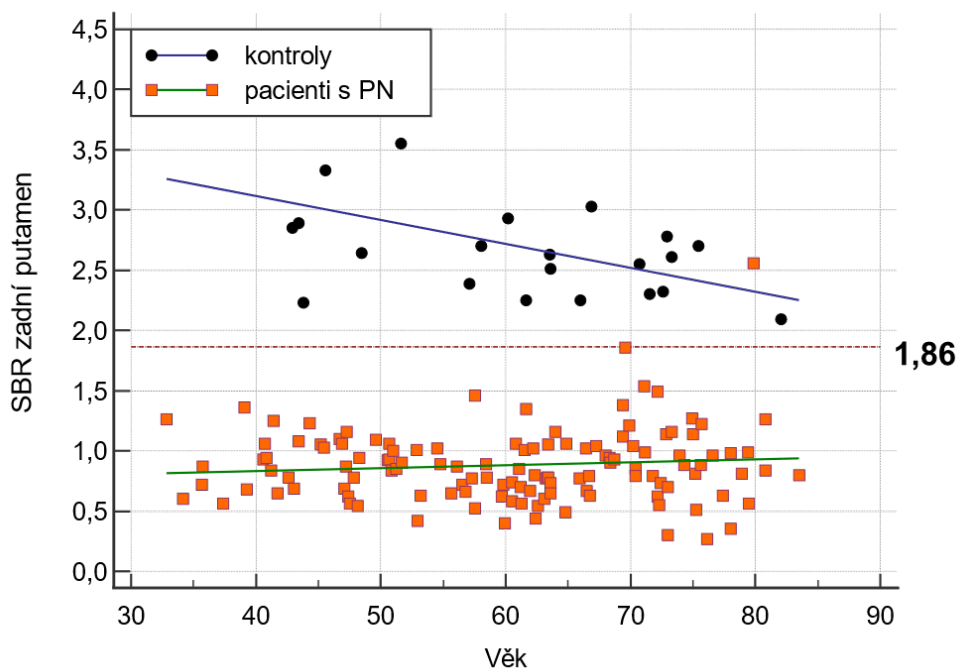
Tab 6. Srovnání diagnostické přesnosti semikvantitativních parametrů dle jednotlivých ROI subregionů putamen ve věkových skupinách v programu DaTQUANT (klinicky více postižená hemisféra).

n=147

Parametr ROI	Věk	Hodnota	Senzitivita	Specifická
SBR DAT Putamen	vše	2,29	98,4	100,0
	<60	1,90	100,0	100,0
	>60	2,16	97,2	100,0
SBR DAT Putamen ANT	vše	2,38	98,4	100,0
	<60	2,12	100,0	100,0
	>60	2,38	97,2	100,0
SBR DAT Putamen POST	vše	1,86	99,2	100,0
	<60	1,46	100,0	100,0
	>60	1,86	98,6	100,0
Z-skóre Putamen	vše	-1,05	96,0	100,0
	<60	-2,11	100,0	100,0
	>60	-0,33	97,2	100,0
Z-skóre Putamen ANT	vše	-1,08	93,6	100,0
	<60	-1,72	100,0	100,0
	>60	-0,28	95,8	100,0
Z-skóre Putamen POST	vše	-1,35	97,6	100,0
	<60	-2,02	100,0	100,0
	>60	-0,40	98,6	100,0

Hodnota – prahová hodnota pro odlišení pacienta s Parkinsonovou chorobou od kontroly, vytištěna tučně, pokud byla statisticky významná; **DAT** – DaTQUANT; **ROI** – oblast zájmu; **SBR** – specifický vazebný index.

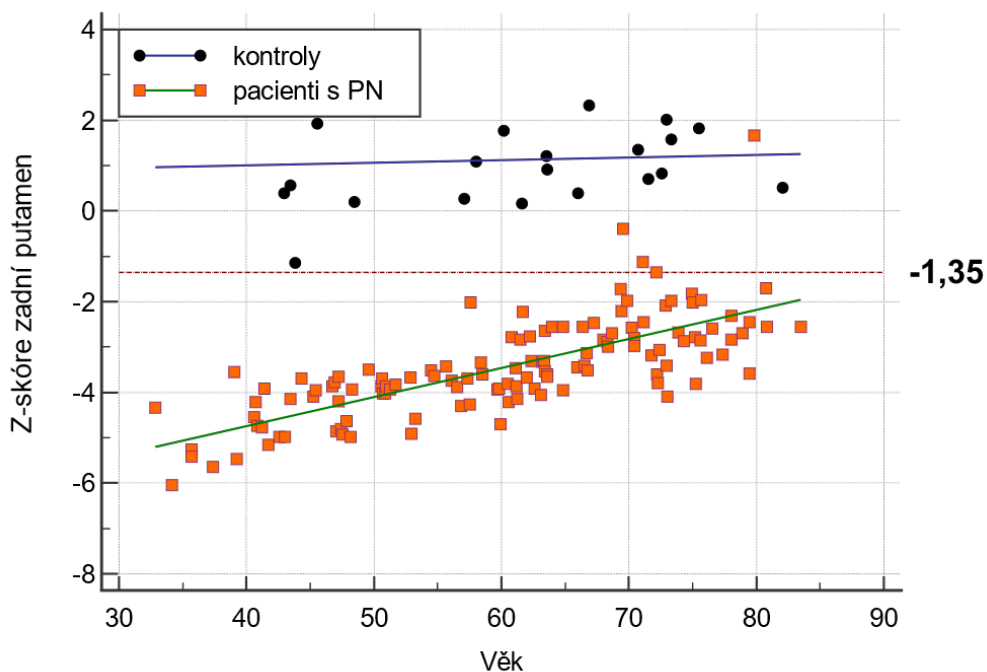
Distribuční grafy hodnot SBR a Z-skóre v oblasti zadního putamen s rozdělením na kontroly a nemocné a separátní graf starší věkové skupiny ukazují **Obr. 9.–11.** Je patrné, že při užití prahové hodnoty Z-skóre pro celou skupinu -1,35 jsou ve starší skupině nesprávně klasifikováni 3 pacienti s PN jako negativní. Při užití hodnoty korigované na věk je nesprávně zařazen jen jeden pacient.



Obr. 9. Distribuční graf rozložení hodnot SBR v zadním putamen více postižené hemisféry v závislosti na věku pro pacienty s Parkinsonovou nemocí a kontroly.

PN– pacienti s Parkinsonovou nemocí; SBR – specifický vazebný index.

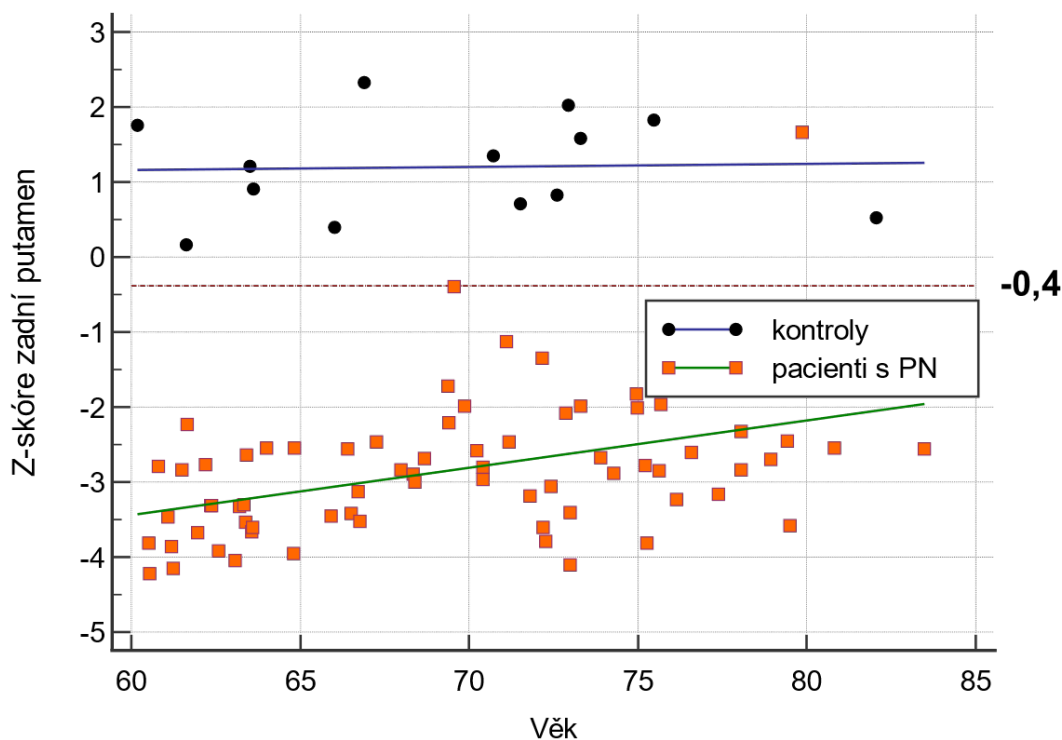
Horizontální linie ve výši analýzou stanoveného optimálního prahu 1,86.



Obr. 10. Distribuční graf rozložení hodnot SBR v zadním putamen více postižené hemisféry v závislosti na věku pro pacienty s Parkinsonovou nemocí a kontroly.

PN – pacienti s Parkinsonovou nemocí; SBR – specifický vazebný index.

Horizontální linie ve výši analýzou stanoveného optimálního prahu -1,35.



Obr. 11. Distribuční graf rozložení hodnot Z-skóre v zadním putamen v závislosti na věku pro pacienty s Parkinsonovou nemocí starších 60 let a kontroly.

PN – pacienti s Parkinsonovou nemocí; SBR – specifický vazebný index.

Horizontální linie ve výši analýzou stanoveného optimálního prahu -0,4.

5.4. Korelace vyšetření DAT-SPECT s tíží motorických a nemotorických příznaků Parkinsonovy nemoci

Korelace hodnot měřených při vyšetření DAT-SPECT s intenzitou motorických domén PN vyjádřených součty příslušných položek škály MDS-UPDRS III jsou shrnuty jako hodnoty Spearmanova korelačního koeficientu v **Tab. 7a**. Korelace byla vesměs relativně slabá. Obecně je více vyjádřena u hodnot SBR než u Z-skóre a u hodnot SBR měřených programem BasGan proti DaTQUANT. Z analyzovaných ROI je korelace se stupněm motorického postižení nejvíce patrná u putamen, popř. zadního putamen.

Grafické vyjádření závislostí měřených parametrů na tíži motorických projevů na **Obr. 12.–13.** (pro demonstrační účely zvolena pouze ROI putamen pro program DaTQUANT).

Při rozdělení pacientů do věkových skupin starších a mladších 60 let (**Tab 7b.**) se u starších nemocných objevuje slabá pozitivní korelace tíže tremoru a lehce se zvýrazňuje negativní korelace u bradykinezy ve srovnání s mladšími pacienty. Naopak slábne negativní korelace celkového motorického skóre, mimiky, rigidity a poruch rovnováhy a chůze.

Tab. 7a. Korelace hodnot měřených při vyšetření DAT-SPECT s tíží motorických domén parkinsonizmu (hodnoty Spearmanova korelačního koeficientu).

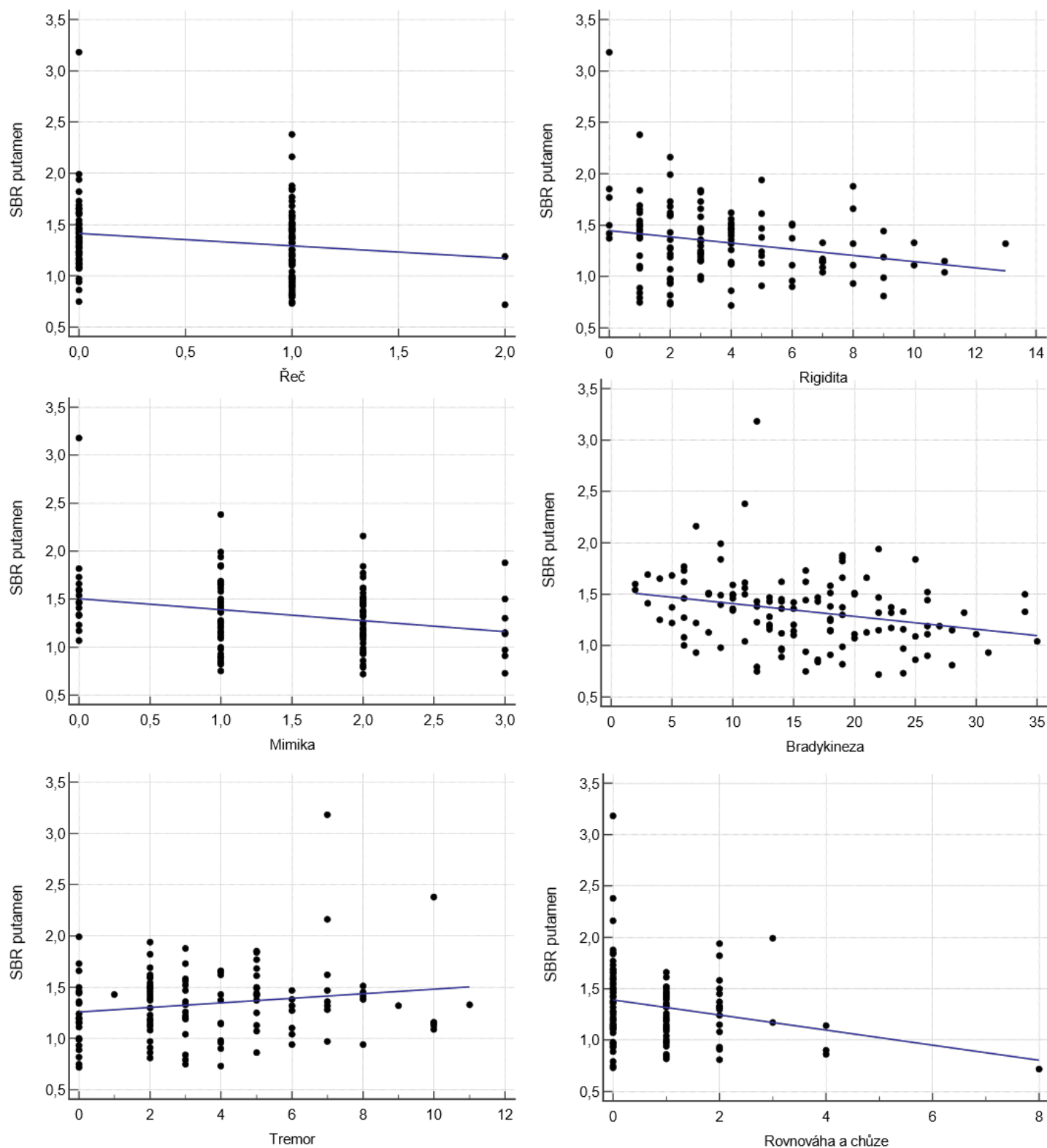
n=125

Parametr	ROI	MDS-UPDRS	Řeč	Mimika	Tremor	Rigidita	Bradykineza	Rovnováha, chůze
SBR DAT	Striatum	-0,21	-0,19	-0,27	0,14	-0,19	-0,24	-0,18
SBR DAT	Caudatum	-0,12	-0,21	-0,27	0,14	-0,09	-0,14	-0,09
SBR DAT	Putamen	-0,26	-0,16	-0,24	0,13	-0,24	-0,29	-0,22
SBR DAT	Putamen ANT	-0,22	-0,16	-0,25	0,12	-0,20	-0,25	-0,20
SBR DAT	Putamen POST	-0,24	-0,14	-0,18	0,16	-0,27	-0,31	-0,16
Z-skóre	Striatum	-0,08	0,00	-0,07	0,11	-0,17	-0,13	-0,03
Z-skóre	Caudatum	-0,03	-0,05	-0,12	0,14	-0,10	-0,07	0,01
Z-skóre	Putamen	-0,10	0,02	-0,03	0,07	-0,19	-0,15	-0,05
Z-skóre	Putamen ANT	-0,09	0,05	-0,05	0,05	-0,17	-0,13	-0,04
Z-skóre	Putamen POST	-0,07	0,05	0,04	0,02	-0,20	-0,12	0,05
SBR BAS	Caudatum	-0,13	-0,18	-0,23	0,16	-0,10	-0,15	-0,15
SBR BAS	Putamen	-0,38	-0,16	-0,24	0,12	-0,34	-0,41	-0,30

Tučně vtištěné hodnoty při $p < 0,05$. **ANT** – přední; **MDS-UPDRS** – Movement Disorders Society- Unified Parkinson's Disease Rating Scale; **POST** – zadní; **ROI** – oblast zájmu; **SBR DAT** – specifický vazebný index měřený v DaTQUANT; **SBR BAS** – specifický vazebný index z BasGan.

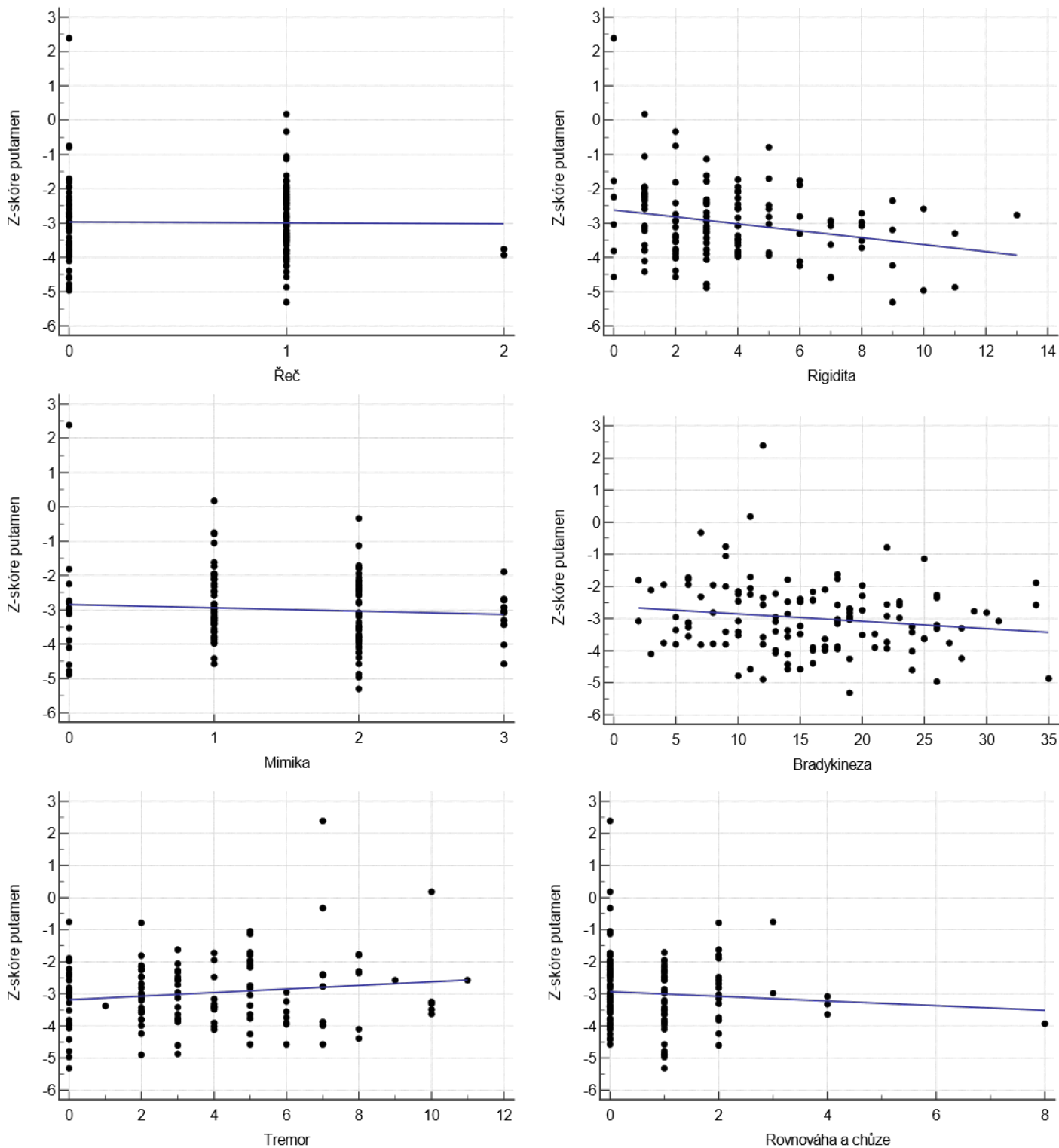
Tab. 7b. Korelace hodnot měřených při vyšetření DAT-SPECT s tíží motorických domén (hodnoty Spearmanova korelačního koeficientu) – rozdělení dle věku, program DatQUANT oblast putamen více postižené hemisféry, hodnoty SBR.

<i>n</i>	Věk	MDS-UPDRS	Řeč	Mimika	Tremor	Rigidita	Bradykineza	Rovnováha, chůze
54	Mladší 60 let	-0,30	-0,13	-0,37	-0,03	-0,31	-0,20	-0,31
71	Starší 60 let	-0,19	-0,17	-0,12	0,24	-0,18	-0,31	-0,15



Obr 12. Grafy rozložení hodnot SBR měřených v DaTQUANT v oblasti putamen více postižené hemisféry podle tíže motorických projevů pro pacienty s Parkinsonovou nemocí.

SBR – specifický vazebný index; Osa X – intenzita příznaků dle škály MDS-UPDRS III.



Obr 13. Grafy rozložení hodnot Z-skóre měřených v DaTQUANT v oblasti putamen více postižené hemisféry podle tíže motorických projevů.

Osa X – intenzita příznaků dle MDS-UPDRS.

Korelace semikvantitativních parametrů a nemotorických příznaků PN byla vesměs slabá. Vyjádřena byla u části ROI pro hyposmii, výrazněji v oblasti caudata. U zácpy byl statisticky významný rozdíl v hodnotách Z-skóre v oblasti zadního putamen. Spearmanovy korelační koeficienty a významnost rozdílu hodnot u zácpy (mezi skupinou nemocných udávajících konstipaci a skupinou bez obtíží) zachycuje **Tab. 8**. Statisticky významný rozdíl měřených parametrů byl pro zácpu zjištěn pouze u Z-skóre z oblasti zadního putamen.

Tab. 8. Korelace semikvantitativních parametrů a tíže non-motorických příznaků Parkinsonovy nemoci (u zácpy porovnávána statistická významnost rozdílu semikvantitativních parametrů u skupiny, která zácpu udávala vůči skupině bez zácpy).

n=125

Parametr	ROI	Hyposmie (UPSIT)	Barvocit (FM-100)	Deprese (BDI-II)	Kognice (MoCA)	Zácpa (ano x ne)
SBR DAT	Striatum	0,24	-0,05	-0,13	0,04	p>0,05
SBR DAT	Caudatum	0,31	-0,09	-0,10	0,08	p>0,05
SBR DAT	Putamen	0,13	-0,01	-0,15	0,02	p>0,05
SBR DAT	Putamen ANT	0,17	0,00	-0,12	0,02	p>0,05
SBR DAT	Putamen POST	-0,01	-0,01	-0,15	0,00	p>0,05
Z-skóre	Striatum	-0,20	0,20	0,04	-0,14	p>0,05
Z-skóre	Caudatum	-0,04	0,14	0,05	-0,11	p>0,05
Z-skóre	Putamen	-0,29	0,24	0,06	-0,16	p>0,05
Z-skóre	Putamen ANT	-0,18	0,22	0,05	-0,19	p>0,05
Z-skóre	Putamen POST	-0,38	0,29	0,05	-0,23	p<0,05
SBR BAS	Caudatum	0,32	-0,14	-0,09	0,06	p>0,05
SBR BAS	Putamen	0,19	-0,11	-0,15	0,05	p>0,05

Tučně vtištěné hodnoty signifikantní při $p < 0,05$. **ANT** – přední; **MDS-UPDRS** – Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale; **POST** – zadní; **ROI** – oblast zájmu; **SBR BAS** – specifický vazebný index z BasGan; **SBR DAT** – specifický vazebný index z DaTQUANT; **UPSIT** – University of Pennsylvania Smell Identification Test; **FM-100** – Farnsworth-Munsell; **BDI-II** – Beck depression inventory; **MoCA** – Montreal Cognitive Assessment.

5.5. Výsledky vyšetření DAT-SPECT v souboru: porovnání programů

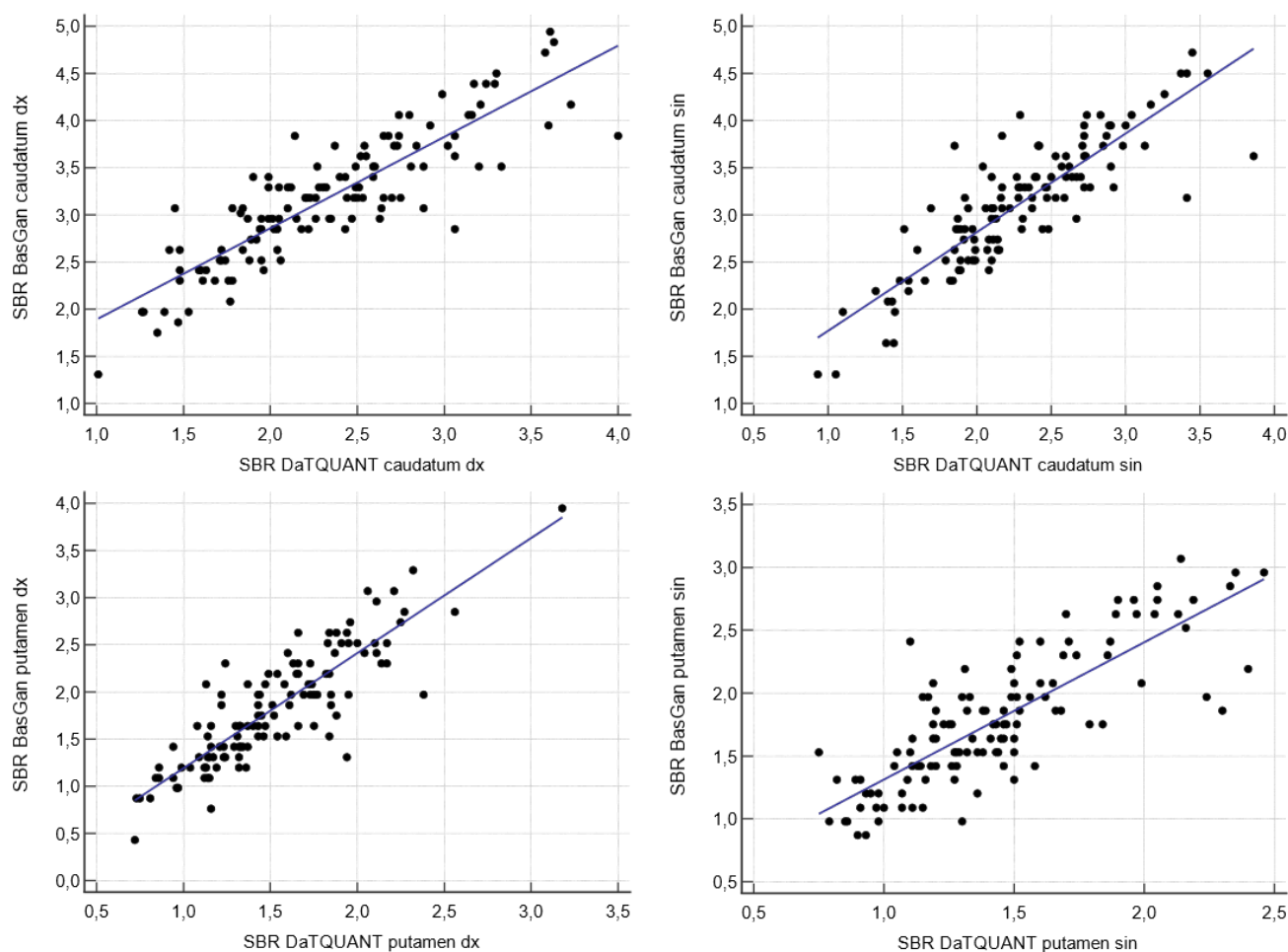
Průměrné hodnoty SBR a Z-skóre z obou hemisfér v analyzovaných ROI jsou uvedeny v **Tab. 9**. Hodnoty měřených SBR se mezi použitými programy ve všech analyzovaných ROI signifikantně lišily, vyšší byly v programu BasGan. Korelace měřených SBR však byla mezi programy silná (graficky na **Obr. 14.–15.**). Mezi všemi hodnotami analyzované skupiny a kontrol byl statisticky významný rozdíl.

Tab. 9. Přehled průměrných hodnot SBR a Z-skóre z obou hemisfér v programech BasGan a DaTQUANT.

$n=125$

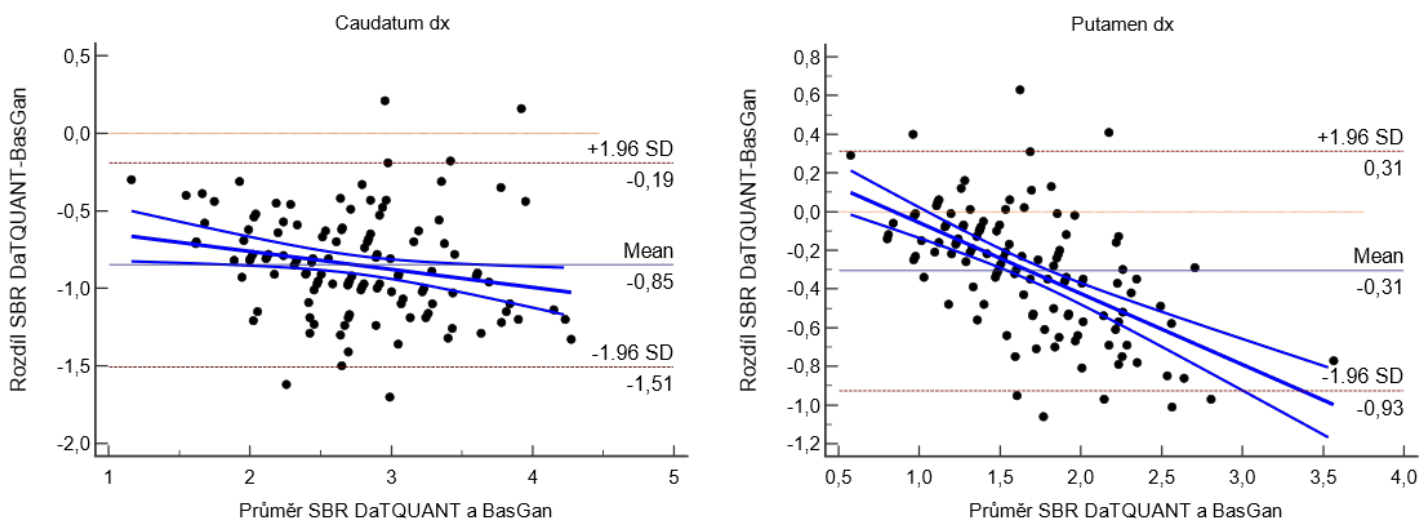
ROI	BAS SBR	DAT SBR	DAT SBR kon	Z-skóre	DAT Z kon	PCC
Striatum P		1,76 (0,45)	3,15 (0,50)	-2,15 (1,18)	1,27 (1,11)	
Striatum L		1,72 (0,41)	3,19 (0,52)	-2,18 (1,09)	1,27 (1,11)	
Caudatum P	3,18 (0,67)	2,33 (0,60)	3,39 (0,59)	-2,60 (1,19)	1,10 (1,13)	0,87
Caudatum L	3,11 (0,66)	2,28 (0,54)	3,44 (0,60)	-2,65 (1,09)	1,09 (1,09)	0,86
Putamen P	1,83 (0,60)	1,52 (0,42)	3,05 (0,48)	-1,09 (1,27)	1,29 (1,09)	0,86
Putamen L	1,78 (0,51)	1,44 (0,38)	3,06 (0,50)	-1,21 (1,13)	1,31 (1,10)	0,82
Putamen ANT P		1,73 (0,45)	3,16 (0,49)	-2,22 (1,15)	1,18 (1,05)	
Putamen ANT L		1,67 (0,42)	3,19 (0,53)	-2,30 (1,10)	1,23 (1,15)	
Putamen POST P		1,07 (0,40)	2,79 (0,51)	-3,06 (1,23)	1,39 (1,16)	
Putamen POST L		0,98 (0,36)	2,81 (0,49)	-3,11 (1,09)	1,32 (0,97)	

Hodnoty ve formátu „průměr (směrodatná odchylka)“. Tučně vtištěné při $p < 0,05$ (hodnocen rozdíl mezi průměry ROI v DaTQUANT a BasGan a korelační koeficient). **ANT** – přední; **BAS** – BasGan; **DAT** – DaTQUANT; **L** – levá; **P** – pravá; **PCC** – Pearsonův korelační koeficient (BAS SBR vs. DAT SBR v odpovídajících ROI pro každou hemisféru zvlášť); **POST** – zadní; **ROI** – oblast zájmu; **DAT Z kon** – kontroly DaTQUANT.



Obr. 14. Grafy korelace hodnot SBR měřených programem DaTQUANT a BasGan pro pacienty s PN.

SBR – specifický vazebný index; dx – pravá; sin – levá.



Obr. 15. Bland-Altmanovy grafy srovnání hodnot SBR v programech DaTQUANT a BasGan pro pravé putamen a caudatum u pacientů s PN.

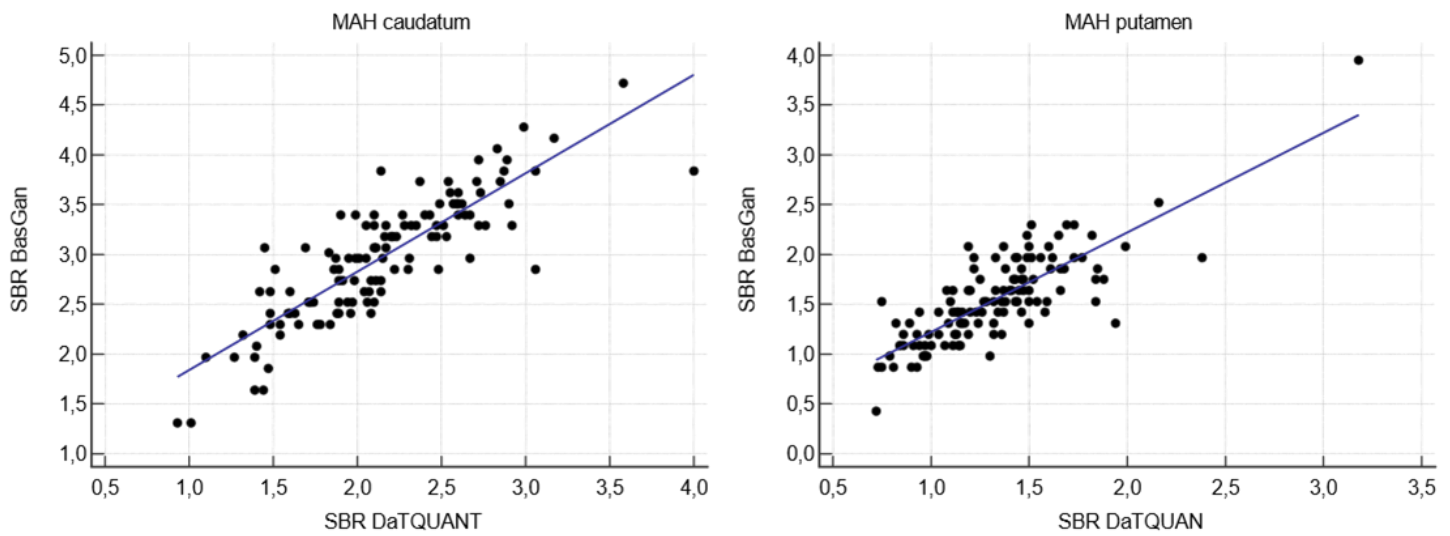
Hodnoty SBR měřené v klinicky více postižené hemisféře (**Tab 10.**) vykazovaly mezi programy stejný trend jako u hodnot měřených bez zohlednění klinické predilekce (graficky na **Obr. 16.**).

Tab. 10. Přehled průměrných hodnot SBR z více postižené hemisféry v programech BasGan a DatQUANT.

n=125

ROI MAH	BAS SBR	DAT SBR	PCC SBR BAS vs. DAT
Caudatum	2,96 (0,60)	2,14 (0,52)	0,85
Putamen	1,56 (0,44)	1,34 (0,35)	0,80

Hodnoty ve formátu „průměr (statistická odchylka)“. Tučně vytištěné při $p < 0,05$. **BAS** – BasGan; **BAS SBR** – specifický vazebný index měřený v BasGan; **DAT** – DaTQUANT; **DAT SBR** – SBR měřený v DaTQUANT; **MAH** – více postižená hemisféra; **PCC** – Pearsonův korelační koeficient; **ROI** – oblast zájmu.



Obr. 16. Grafy korelace hodnot SBR měřených programem DaTQUANT a BasGan z oblasti klinicky více postižené hemisféry (MAH) u pacientů s Parkinsonovou nemocí.

SBR – specifický vazebný index.

6. Diskuze

6.1. Shrnutí

V aktuální práci jsme analyzovali výsledky vstupního scintigrafického vyšetření DAT-SPECT u kohorty 125 pacientů s klinickou diagnózou PN stanovenou specialistou na extrapyramidové poruchy, kteří vstoupili do projektu BIO-PD. Ten má za cíl dlouhodobé longitudinální sledování této skupiny nemocných. V rámci projektu je prováděna a zaznamenávána velká řada klinických parametrů, důležitou roli v nich hraje právě DAT-SPECT.

Analýza přináší podrobnější rozbor našich výsledků DAT-SPECT vyšetření ve formě semikvantitativních parametrů SBR a Z-skóre z definovaných ROI. Je patrná korelace hodnot DAT-SPECT s věkem, která je silnější u Z-skóre kalkulovaného programem DaTQUANT. Toto zjištění neodpovídá hypotéze, že Z-skóre ve svém výpočtu zahrnuje korekci na věk (resp. vyjadřuje míru odchylky konkrétního jedince od průměrné hodnoty dané věkové skupiny), tedy by na stáří pacientů mělo být méně závislé.

Dalším zjištěným faktem je, že u nemocných s PN je korelace hodnot SBR s věkem slabší než u fyziologického stárnutí, což patrně reflektuje vliv nemoci na množství dopaminergních neuronů. U věkové skupiny starších 60 let závislost na věku prakticky vymizí, což odpovídá publikovaným datům pro subjekty bez degenerativního parkinsonizmu [73].

Dle našeho vědomí nebyla tato fakta šířeji publikována, nicméně dle osobní komunikace se projevuje i v datech zahraničních skupin a patrně bude tématem dalšího společného výzkumu.

S vědomím omezené výpovědní hodnoty dané nízkým počtem a způsobem výběru kontrol bylo provedeno pilotní stanovení lokálních prahových hodnot parametrů DAT-SPECT pro dg. PN, kde se zejména pro Z-skóre věková závislost jeho hodnot ukazuje jako zásadní, vyžadující nutnost stratifikovat zmíněné prahové hodnoty Z-skóre právě dle stáří pacienta.

Analýza vztahu vyšetření DAT-SPECT a klinických parametrů je víceméně v souladu s již dříve publikovanými daty – míra nigrostriatálního deficitu na DAT-SPECT v našem souboru koreluje s tíží motorických příznaků, byť síla korelace se zdá být nižší než bylo popsáno na dříve publikovaných skupinách. Hodnoty DAT-SPECT korelují i s částí příznaků nemotorických, vesměs slaběji než u motorických projevů. Rozdíly oproti jiným studiím jsou

patrně způsobeny odlišnostmi ve složení kohort, především v míře zastoupení nemocných v pokročilejších fázích onemocnění.

Hodnoty měřené dvěma semiautomatickými programy dedikovanými pro kvantifikaci DAT-SPECT se mírně liší, korelace jejich hodnot je však silná. U většiny klinických parametrů je naznačena mírně silnější korelace hodnot SBR měřených BasGanem.

6.2. Klinické charakteristiky souboru

Klinické charakteristiky pacientů souboru BIO-PD byly v této práci aktualizovány s ohledem na nábor dalších subjektů (30 nových pacientů) od publikace protokolu a pilotních výsledků [11]. Vliv rozšíření souboru na souhrnné statistické parametry byl minimální, v rámci statistických fluktuací. Vzhledem k zaměření aktuální práce nebudou vlastní klinické parametry a jejich kontext mimo souvislost s DAT-SPECT dále detailněji rozebrány.

6.3. Charakteristiky souboru dle vyšetření DAT: korelace s věkem

Jak bylo uvedeno v teoretické části, generalizace výsledků DAT-SPECT individuálního centra a uvedení do kontextu dříve publikovaných dat je relativně obtížná. Důvodem je především heterogenita způsobů metodik vyšetření, jeho hodnocení, užívaných RF a rozdílných fyzikálních charakteristik používané přístrojové techniky. Tento potenciální zdroj bias má DAT-SPECT společný s ostatními modalitami NM. Vizuelní hodnocení nálezů a manuální definice ROI jsou zatíženy určitou mírou interindividuální variability. Strojových (semi)automatických řešení existuje větší množství, jejich použití se mezi centry liší. Obecně lze konstatovat, že automatizované přístupy poskytují výstupy minimálně stejně kvalitní jako hodnocení vizuelní, výhodou je vyšší míra konzistence [64, 72] a možnost přesnější korelace číselně vyjádřené míry exprese transportérů dopaminu oproti klinickým parametrům. Vizuelní hodnocení v tomto nese přirozené omezení (nejčastěji užívaná hodnotící škála dle Kahramana et al. [49, 50] je pouze pětistupňová, navíc v jednotlivých bodech neodlišuje lateralitu postižení). Z těchto důvodů jsme se v analýze rozhodli preferovat strojové hodnocení semikvantitativní a vizuelní evaluace více rozebírána nebyla.

Cílem analýzy mimo jiné bylo posoudit faktory, které mohou ovlivnit interpretaci výsledků semikvantifikace DAT, a které mohou mít dopad do praxe. Zejména závislost míry vazby RF na věku. Těžištěm bylo zhodnotit možnosti komerčně distribuovaného programu DaTQUANT, jako určitého validovaného standardu používaného v klinické rutině.

Sekundárně pak srovnat část relevantních výsledků s programem BasGan, jako volně dostupného akademického nástroje.

Pro klinickou praxi je zásadní stanovení diagnostických prahových hodnot numerických parametrů. Ani pro jeden zmíněný software však nejsou dostupná jednoznačná kategorická doporučení k interpretaci číselných výsledků a jejich užití pro stanovení diagnózy PS či PN. Naopak, výrobce DaTQUANT explicitně odpovědnost za klinickou interpretaci výsledků programu ponechává na uživateli.

V analyzovaném souboru pacientů s PN byla závislost míry akumulace RF na věku v bazálních gangliích prokazatelná. U SBR byla korelace relativně slabá a nerovnoměrná, více byla vyjádřena u mladších pacientů.

Většina dříve publikovaných studií se zabývá korelací DAT-SPECT s věkem u zdravých kontrol. Pod pojem „zdravá kontrola“ mohou však být v některých publikacích (včetně naší studie) zahrnováni pacienti, kteří byli na DAT-SPECT vyšetřeni s negativním nálezem a klinicky byla následně vyloučena Parkinsonova nemoc či atypický PS. Resp. byla u nich určena jiná etiologická diagnóza (např. esenciální třes, funkční porucha hybnosti, Alzheimerova choroba, aj.).

Vytvořit reprezentativní kontrolní skupinu ze skutečně zdravých dobrovolníků je eticky a procesně komplikované (jde o vyšetření zahrnující expozici ionizačnímu záření, které by mělo být medicínsky zdůvodněno). Existují dvě hlavní výzkumné referenční databáze vytvořené z výsledků zdravých dobrovolníků – evropská ENC-DAT [82] a americká Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) [123].

Obecně se u zdravých jedinců konzistentně udává fyziologická míra poklesu exprese dopaminergních transportérů 3,8–9 % za dekádu [124, 125]. Nejširší analýzu fyziologického poklesu exprese dopaminergních receptorů a transportérů přináší meta-analýza autorů Karrer et al. [126]. Pro dopaminergní transportéry byla rozborem 29 zahrnutých studií zjištěna míra poklesu 8,9 % za dekádu, což může během života představovat celkový pokles o 65–75 %. Pro D1 a D2 receptory je tento pokles 8–14 % za dekádu.

Fakt, že u zdravých jedinců ani při relativně vysoké míře poklesu denzity D1 a D2 nedochází k rozvoji extrapyramidových příznaků lze vysvětlit efektivnějším využitím dopaminu v synaptické šterbině – úroveň jeho syntézy zůstává věkem nedotčena, úbytek transportérů vede k jeho vyšší perzistenci v místě synapse [126].

Pro správné zasazení výsledků naší studie do celkového kontextu je potřeba přihlédnout k určitým trendům:

Za prvé: podrobnější analýzy korelace parametrů DAT-SPECT s věkem u diagnostikovaných nemocných jsou k dispozici jen v omezené míře, většina takto zaměřených studií rozebírá závislost DAT-SPECT na věku u pacientů bez PS. A jak již bylo uvedeno dříve, mezi výsledky je podstatná metodická heterogenita. Autoři Tissingh et al. [127] udávají v souboru 16 nemocných s PN, podobných charakteristik jako v naší práci pro korelaci SBR v oblasti striata a věku korelační koeficient $-0,14$, což je porovnatelné s hodnotou $-0,18$ detekovanou v našem souboru. Pirker u souboru 59 pacientů zahrnujícím i jedince na farmakoterapii PN udává pro striatální SBR pro věk korelační koeficient $-0,25$. Obecně je u nemocných korelace SBR s věkem slabší než u zdravých (ve výše zmíněné meta-analýze autorů Karrer et al. [126] byl pro daný parametr u zdravých jedinců korelační koeficient $-0,68$). To lze vysvětlit vyšší mírou vyčerpání exprese transportérů při klinicky manifestním degenerativním onemocněním.

Za druhé: téměř všechny publikované studie závislosti SBR a věku pracují s lineárním regresním modelem. Ojedinele byla prokázána lepší výstižnost polynomiálního binomiálního modelu [124], nebo kvadratického modelu [125] (i zde však autoři preferují lineární, vzhledem k minimálnímu rozdílu mezi oběma přístupy). Autoři Mozley et al. [124] pozorovali právě nelineární pokles SBR s věkem, tedy maximum věkem podmíněného poklesu exprese transportérů probíhá dle jejich dat v mladém věku. Nicméně jejich soubor zahrnoval jen 18 subjektů. Za naprosto zásadní považujeme v tomto ohledu práci autorů Roberts et al. [73], ve které byla analyzována závislost parametrů DAT-SPECT na věku u zdravých kontrol starších 60 let. Dle jejich výsledků je pokles SBR v této starší věkové skupině (52 subjektů) minimální, resp. statisticky nevýznamný. Což podporuje teorii nerovnoměrného tempa fyziologického poklesu exprese transportérů v průběhu života. Toto zjištění má významný dopad do klinické praxe a způsobu přístupu k hodnocení semikvantitativních parametrů vyšetření DAT.

Autoři upozorňují na vliv těchto faktů na věkovou korekci, kterou v sobě analytický software často zahrnuje. Na správně stanoveném průměru hodnoty SBR pro danou věkovou skupinu závisí i výpočet Z-skóre, u kterého se předpokládá lepší přenositelnost mezi různými pracovišti než u SBR, který může být zatížen větší mírou technické a metodické heterogenity. Pro klinickou praxi je určení „normálních“ hodnot, potažmo ev. výpočet prahových hodnot pro definici patologie velmi důležité. A právě Z-skóre je pro DaTQUANT v zatím ojedinelých studiích [75, 76] používáno jako hlavní parametr. Věkový průměr je v něm (dle osobní komunikace autorů Roberts et al. s výrobcem programu) určen bilineárním proložením dvou regresních přímkou hodnotami zdravých dobrovolníků z projektu PPMI, se zohledněním

určitého zpomalení poklesu SBR po 60. roce věku. Jde tedy prakticky o dvě navazující lineární regresní křivky s odlišnými směrnici, s nižším poklesem u starších nemocných.

Z-skóre je konvenčně definováno jako:

$$Z = (x - m) / SD$$

x: aktuální hodnota

m: průměr v souboru

SD: statistická odchylka v souboru

Hodnota věkového průměru SBR je tedy spolu s rozptylem jeho hodnot (jako SD) pro výši Z-skóre určující. Vůči těmto hodnotám jsou při jeho výpočtu vztahovány hodnoty aktuálního pacienta. Pokud však ve starší věkové skupině již k poklesu SBR prakticky nedochází a program přesto počítá s určitým snížením, tak je nutně v této skupině zkreslena i hodnota Z-skóre, potažmo i potenciální určení prahové diagnostické hodnoty. Autoři to mimo jiné dokládají změnou hodnot Z-skóre v druhém hodnoceném programu (BRASS), který jako normálovou databázi používá ENC-DAT. Po vypnutí věkové korekce dochází i ke změně závislosti Z-skóre na věku. BRASS ho pak počítá oproti věkovému průměru normálové databáze jako celku. Po deaktivaci věkové korekce dochází k prohloubení hodnot Z-skóre až o -1 SD, zejména u nejstarších nemocných. V analyzovaném souboru by to mělo i dopad na klinickou klasifikaci – přibylo hraničních nálezů, nesprávně byly klasifikovány celkem 4 případy. DaTQUANT toto nastavení neumožňuje.

Za pozoruhodný považujeme fakt, že výše uvedené jevy popisované Robertsem et. al u „zdravých kontrol“ lze pozorovat i v našem souborů pacientů v časně fázi PN. Korelace hodnot SBR s věkem u pacientů starších 60 let prakticky vymizí, u Z-skóre se oslabuje (nejvýraznější zůstává v ROI zadního putamen). Směrnice regresní křivky SBR striata v závislosti na věku je pro pacienty starší 60 let v publikaci Roberts et al. [73] uváděna -0,004 oproti 0,002 v našem souboru. Pro Z-skóre pak 0,017 oproti 0,035. To by mohlo znamenat, že degenerativní procesy v kohortovém průměru rovnoměrně nasedají na přirozený věkový pokles exprese dopaminergních transportérů.

V literatuře se uvádí, že k rozvoji klinicky manifestního parkinsonizmu dochází při poklesu exprese DAT pod 50 %, nejrychlejší pokles je na začátku nemoci, v pozdějších fázích se zpomaluje [41]. Průměrné hodnoty SBR více postižené hemisféry se ve skupině mladších a

starších pacientů v našem souboru významně neliší, u starších pacientů lze pozorovat významně vyšší rozptyl hodnot (jehož hodnocení však může podstatně ovlivnit relativně malý počet subjektů v jednotlivých věkových skupinách).

Pozitivní korelace Z-skóre s věkem, která je výraznější než pro SBR, může být způsobena vlivem různých faktorů. V první řadě numericky, resp. způsobem výpočtu Z-skóre v programu DaTQUANT. Možné jsou i vlivy biologické dané dynamikou nigrostriatálního deficitu u PN.

Výši Z-skóre ovlivňuje, jak bylo zmíněno, použitý věkový průměr a SD v odpovídající skupině. Vzhledem k tomu, že hodnoty SBR u pacientů jsou u více postižené hemisféry v průběhu věku relativně konstantní, pak hodnotu Z-skóre kontinuálně navyšuje použitý prediktivní model. V něm průměr SBR věkové skupiny normálové databáze klesá, čímž při stabilnějších hodnotách SBR aktuálních pacientů roste číselný zlomek Z-skóre. Program DaTQUANT pracuje s jednotnou hodnotou SD pro celý soubor. Predikce věkového průměru tak není spojena se zohledněním měnlivého rozptylu a „klouzavou“ SD.

Dále je hypoteticky možné, že pro rozvoj PN existuje určitý absolutní práh nigrostriatálního deficitu (zde jako poklesu exprese DAT), který bude na věku relativně méně závislý. Tedy bude mít podobnou hodnotu napříč věkovými skupinami. Proto zřejmě nepozorujeme v průměrech SBR mezi skupinami mladších a starších pacientů signifikantní rozdíl a korelace hodnot SBR s věkem je u nemocných s nově diagnostikovanou PN relativně slabá, vyjádřena méně než u zdravých kontrol. Pacienti v mladší věkové skupině pak mohou vykazovat vyšší Z-skóre, protože na začátku mají vyšší hodnotu SBR než pacienti starší. A k dosažení prahu vzniku klinické nemoci tedy u nich klesá hodnota SBR relativně více, než tomu je u starších nemocných. Míru tohoto poklesu udává právě Z-skóre jako počet statistických odchylek od průměru SBR odpovídající věkové skupiny.

U mladšího nemocného musí při hypotéze „lineárního prahu choroby“ k rozvoji nemoci klesnout SBR více než u pacienta staršího, což vede i k vyššímu Z-skóre (pokud je ve věkových skupinách shodný rozptyl, resp. je jako v případě DaTQUANTu počítáno s jednou hodnotou SD). Tato perzistující závislost Z-skóre na věku má pak vliv na určení prahových diagnostických hodnot, jak bude diskutováno dále.

Za třetí: v diskutovaných analýzách závislosti SBR či Z-skóre na věku nejde o reálnou longitudinální observaci, ale o sledování statistického trendu. Ideálně by bylo zapotřebí mít opakované vyšetření v čase prakticky celého života u stejných subjektů, což není z mnoha důvodů reálně dosažitelné.

Za čtvrté: je nutné zohlednit, jak jsou semikvantitativní parametry kalkulovány, co vše může jejich hodnoty ovlivnit. Významnou roli hrají technické specifikace použité gamakamery, zejména její citlivost, prostorové rozlišení a způsob akvizice. Vliv má způsob rekonstrukce hrubých dat a použité softwarové augmentace obrazu, jako je např. korekce atenuace dle Changa, která se standardně často používá. Na straně vyšetřované lokality pak rozhoduje anatomický rozměr struktur. Čím menší je léze, tím více se uplatňují fyzikální mechanismy vedoucí k poklesu intenzity zachycované aktivity (tzv. partial volume effect – efekt částečného objemu). A je možno klást otázku, zda detekovaný pokles intenzity akumulace skutečně odráží pokles exprese transportérů, a zda se na něm podílí např. ev. zmenšování striata během stárnutí.

Hodnotu SBR výrazně ovlivňuje aktivita pozadí, za referenční region se obvykle volí okcipitální kůra. Zde se mohou uplatnit fyziologické i patologické procesy – pokud naroste podíl neakumulující tkáň (rozšíření komor, ischemické změny, apod.), tak jsou v dané ROI detekovány nižší četnosti impulzů a tím se i uměle navyšuje kalkulovaný SBR (viz vzorec v sekci 2.3.1.3).

V našem souboru jsme nepozorovali vliv pohlaví na hodnoty měřených parametrů (výsledky zde explicitně z kapacitních důvodů neuváděny). V literatuře jsou udáváná data nejednotná, s jistou mírou kontroverze. Analýza databáze ENC-DAT [82] ukázala pro ženy vyšší hodnoty měřených parametrů, nicméně tento fenomén byl závislý na použité rekonstrukci obrazu a u podskupiny s korekcí atenuace (ekvivalent naší práce) se také neprojevil. Lze dohledat i práce, ve kterých není závislost akumulace IOF na pohlaví prokázána [125]. Vliv pohlaví na semikvantifikaci tedy není konkluzivně objasněn, předpokládá se interference anatomických parametrů (rozdílné rozměry BG, interference spojené s aktivitou pozadí), hormonální vlivy, vyloučit však nelze ani přirozeně vyšší míru exprese DAT u žen [74].

6.4. Prahové hodnoty semikvantitativních parametrů v DaTQUANT

Jak uvedeno výše, stanovení diagnostických prahů má zásadní význam pro klinickou praxi. Přímo pro standardní nástroj DaTQUANT lze však v době psaní tohoto textu dohledat jen dvě práce. Studie autorů Lanfranchini et al. [76] jako nejvhodnější parametr uvádí Z-skóre pro ROI zadního putamen. Pro odlišení nemocných s PN od pacientů s ET byla za nejvhodnější určena hodnota -1,27, která dosáhla senzitivity 97 % a specificity 94 %. Pro diagnostiku DLB byla preferována hodnota Z-skóre -0,96 pro ROI z celého putamen. Analyzována byla nad

rámec naší práce i role poměru caudatum:putamen. Tento parametr jsme do našich analýz z kapacitních důvodů nezahrnuli a ponecháváme ho pro další práce v budoucnosti. Je však patrné, že na podobně definovaných souborech a kontrolách je při standardizovaném hodnocení prahová hodnota srovnatelná – v naší analýze je pro ROI zadního putamen nejefektivnější hodnota -1,35 (senzitivita 97,6 %, specificita 100 %), která prakticky odpovídá publikované -1,27. Což je v souladu se závěrem italských autorů, že obecně je nutné pracovat s nižší prahovou hodnotou Z-skóre než je obvykle používaných konzervativních -2 SD [76, 84, 128]. Naše výsledky však naznačují, že volba Z-skóre jako diagnostického parametru, je suboptimální vzhledem k inkonzistencím popsaným výše v rozboru korelace semikvantifikace s věkem. Resp. považujeme za nutné tuto hodnotu přizpůsobit věku nemocných, ideálně po menších skupinách dle věku, např. po dekáдах. Vzhledem k počtu aktuálně zařazených subjektů a v zájmu zachování kompatibility s dřívější literaturou [73] jsme soubor rozdělili na skupinu starších a mladších 60 let. Věk 60 let však nelze vnímat kategoricky, ale jako cestu využití zjištěných poznatků pro klinickou praxi. S rozšířením souboru kontrol i zařazených subjektů lze předpokládat další zpřesnění, ev. zúžení vymezení věkových skupin pro normálové hodnoty.

Pro skupinu starších nemocných (>60 let) analýzou ROC vychází v našem souboru jako nejvhodnější prahová hodnota Z-skóre zadního putamen -0,40, což je poměrně výrazný rozdíl oproti hodnotě počítané pro pacienty mladší 60 let, která je -2,02. Pokud není věková skupina nemocných zohledněna, vede to k nesprávné klasifikaci 3 pacientů. Je tedy otázkou, zda by pro praxi v rámci jednoho centra, kdy jsou standardizovány přístroje, protokoly a rekonstrukce dat, nebylo vhodnější pro odlišení patologických nálezů pracovat spíše přímo s hodnotou SBR, která je na věku méně závislá. Pro ROI zadního putamen je v našem souboru 1,86 u mladších pacientů a 1,46 u starších pacientů. Přičemž dopad na diagnostickou přesnost při použití hodnoty 1,86 pro celý soubor, včetně starších pacientů, je minimální (senzitivita 99,2 %, specificita 100 %).

Výsledky práce autorů Neill et al. [75] jsou s naší studií srovnatelné jen částečně, vzhledem k širší definici analyzovaných populací. I zde však byla jako nejvhodnější parametr zvolena hodnota Z-skóre v oblasti zadního putamen. Obecně pro celý soubor (tedy zahrnující i diagnózy mimo PN) vykazala hodnota -1,8 senzitivitu 84 % a specificitu 95 %). Jako nejvhodnější prahová hodnota parametru SBR byla v dané práci zvolena hodnota 1,0.

Ostatní dostupná literatura analyzuje pro stanovení prahových hodnot výsledky jiného kvantifikačního software než je DaTQUANT, není tedy pro srovnání vesměs relevantní.

Stanovení prahových diagnostických hodnot je pro praxi velmi důležité, v současnosti však mohou sloužit pouze jako určité „*red-flags*“, tedy jen jedna z varovných známek přítomnosti degenerativního parkinsonizmu. Interpretace nálezu musí být komplexní.

6.5. Korelace hodnot semikvantifikace s klinickými parametry

Publikovaná data analyzující korelaci semikvantitativních parametrů a intenzitě klinických příznaků jsou relativně bohatá. Náš soubor se od části dříve publikovaných skupin odlišuje svou definicí – zařazení byli nemocní převážně v časně fázi onemocnění, bez zahájené specifické léčby. Medián trvání příznaků před vstupním vyšetřením byl 1,3 roky (0,3–11,3 roku, průměr $2,03 \pm 1,9$ roku).

Pro motorické příznaky (dle MDS-UPDRS III) byla patrná slabá negativní korelace, obdobně pro poruchu řeči, hypomimii, rigiditu, bradykinezu a poruchy rovnováhy. Spearmanův korelační koeficient se pohyboval v rozmezí -0,2 až -0,38. Korelace byla výraznější u SBR než u Z-skóre, lehce více u SBR měřeném v ROI putamen v programu BasGan.

Při srovnání s prací autorů Pirker et al. [75], která v rámci diskuze shrnuje i výsledky dalších 4 studií (3 u pacientů s přerušovanou medikací) s celkovým počtem 216 nemocných s PN byla korelace SBR s motorickými příznaky (rigidita, bradykineza) vyjádřena silněji, korelační koeficient se pohybuje od -0,34 do -0,63. Nižší stupeň korelace mezi semikvantitativními parametry a motorickými projevy v našem souboru vysvětlujeme převažujícím zastoupením pacientů v časnějším klinickém stadiu (výhradně Hoehn and Yahr stadium I a II) a tedy i nižší intenzitou vyjádření symptomů. Obdobně jako v našem souboru lépe korelují hodnoty z celého striata a putamen než z ROI v caudatu. V souladu s předchozími studii jsme nepozorovali korelaci s intenzitou tremoru.

Při rozdělení souboru na věkové skupiny starších a mladších pacientů s hranicí 60 let se u starších nemocných objevuje slabá pozitivní korelace intenzity tremoru a lehce se zvýrazňuje negativní korelace u bradykinezy. Naopak slábne negativní korelace celkového motorického skóre, mimiky, rigidity a poruch rovnováhy a chůze. To vysvětlujeme možným zkreslením kvantitativního hodnocení příznaků. Tím, že u starších nemocných přibývají nespecifické poruchy hybnosti, které ovlivňují hodnocení škály MDS-UPDRS III ale nejsou způsobeny deficitem dopaminu. Dále je nutné zohlednit, že u starších pacientů v našem souboru nepozorujeme významný pokles SBR, jak bylo diskutováno výše.

Srovnání klinických parametrů nemotorických příznaků u pacientů s PN v souboru BIO-PD oproti 57 zdravým kontrolám je uvedeno v pilotní publikaci [11]. Pacienti s PN vykazovali

vyšší intenzitu hyposmie, poruchy barvocitu, častější zácpu a urogenitální příznaky. Měli častěji historii epizod deprese a úzkosti. Nevýznamný byl rozdíl v prevalenci poruch spánku, kognice a ortostázy.

Mezi nemotorickými příznaky PN byla korelace s DAT-SPECT celkově vesměs slabá. Lehce vyšší hodnoty korelačního koeficientu vykazuje intenzita hyposmie (hodnota UPSIT), obdobně jako ve studii autorů Roos et. al. [129], kde byl ve skupině 155 pacientů s PN pro caudatum více postižené hemisféry 0,30 (vůči 0,31 v našem souboru).

Míra exprese DAT vesměs nebyla signifikantně odlišná u pacientů s udávanou konstipací a bez ní, což je v souladu s předchozí literaturou. Zácpa patří mezi příznaky vztahované k depozici α -synukleinu v autonomním nervstvu, bez podílu dopaminergního striatálního deficitu [130].

Intenzita deprese a anxiozity v našem souboru prakticky nevykazuje korelaci s intenzitou akumulace IOF, což neodpovídá výsledkům studie Vriend et al. [131], kde byla prokázána slabá korelace ($r = -0,25$) mezi depresivitou (BDI skóre) a SBR v oblasti caudata. Skupina pacientů této studie však opět zahrnovala i pacienty pokročilejších stadií PN.

S výjimkou Z-skóre v subregionech putamen také nebyla v našem souboru prokázána korelace hodnot semikvantifikace s mírou kognitivního deficitu hodnoceného dle dotazníku MoCa. V práci autorů Nobili et al. [132] byla analyzován vztah intenzity kognitivních poruch hodnocených pomocí baterie neuropsychiatrických testů s vyšetřením DAT-SPECT hodnoceném pomocí BasGan. Byla prokázána pozitivní korelace s mírou dopaminergního deficitu v caudatech ($r=0,33$). To odpovídá předpokladům, že caudatum má vedle řízení motoriky roli i v kognitivních drahách. Přímé srovnání s naším souborem při odlišné metodice hodnocení kognitivních funkcí není možné.

Obecně mají v současnosti analýzy korelace výsledků DAT-SPECT a klinických projevů spíše deskriptivní, výzkumný význam, bez dopadu do klinické praxe.

6.6. Srovnání programů DaTQUANT a BasGan

Semikvantitativní parametry byly měřeny dvěma programy – komerčním nástrojem DaTQUANT a akademickým BasGan. Srovnávat lze vzhledem ke konstrukci obou programů pouze SBR v caudatu a putamen. Oba programy umožňují automatickou definici ROI, s minimálním zásahem operátora, oba měří automaticky SBR. Liší se však ve způsobu zpracování obrazu a jeho standardizaci, resp. registraci se standardním templátem. BasGan

využívá šablónu striata, který byl v několika krocích generován z Talairachova anatomického atlasu. Pacientská data je nutno v jediném manuálním kroku reorientovat vůči bikomisurální linii. Následuje automatické škálování, reorientace a registrace s šablónou. BasGan také navíc provádí korekci na efekt částečného objemu [133].

DaTQUANT potřebuje vstup operátora pouze pokud není registrace či definice ROI vyhovující. Šablóna ROI pro striatum byla vytvořena ze šablony Montréal Neurological Institute ICBM152, která vznikla zpracováním 150 T1 vážených MR scanů mozku a jejich standardizovanou reorientací a škálováním do jednotného systému souřadnic [134, 135]. Následně byla data DAT-SPECT zdravých dobrovolníků, účastníků projektu PPMI pomocí flexibilní registrace koregistrována s tímto šablónou a vzniklé sumované scany zprůměrovány. Na pacientská data se pak aplikují takto vzniklé ROI. DaTQUANT umožňuje i rekonstrukci hrubých dat, včetně korekce atenuace dle Changa. Neposkytuje však standardně další korekce (na rozptyl či efekt částečného objemu). Umožňuje však měřená data srovnat a formou Z-skóre kvantitativně i graficky vztáhnout vůči normálové databázi. Ta může být lokální, nebo se standardně používá databáze vytvořená z dat PPMI [135].

Je tedy zřejmé, že i když oba programy používají k definici ROI obdobný přístup a výpočet SBR vychází ze stejného vzorce, jsou mezi nimi metodické rozdíly, včetně právě tvaru a lokalizace ROI ve striatu.

V našem souboru je u nemocných mezi srovnatelnými absolutními hodnotami měřeními oběma programy statisticky významný rozdíl. Je více vyjádřen v oblasti caudata než v putamen. Je však také patrná silná korelace těchto hodnot, kdy se Pearsonův korelační koeficient pohybuje od 0,82–0,87. Tento trend zůstává zachován i při analýze hodnot více postižené hemisféry.

Přímé srovnání dvou zmíněných programů bylo dle našeho vědomí publikováno pouze v jediné práci autorů Morbelli et al. [136]. Publikované výsledky ve velké míře odpovídají nálezům v našem souboru. Pearsonův korelační koeficient se v dané práci pro jednotlivé ROI dle BG pohybuje mezi 0,77–0,87, což je srovnatelné s hodnotami v našem souboru. Při srovnání Bland-Altmanových grafů je patrné, že oba soubory vykazují jistou proporční chybu, která je lehce více vyjádřena v naší skupině. BasGan dosahuje odproti DaTQUANTu vyšších výsledků u lépe akumulujících BG a naopak horších výsledků, pokud jsou BG již více postižena. Bias v našem souboru byla pro putamen a caudatum -0,37 a -0,12 oproti 0,12 a -0,23 v souboru publikovaném. Ve shodě s italskými autory předpokládáme, že na rozdíl měřených hodnot mezi oběma programy se hlavně podílí technické faktory spojené se

zpracováním obrazu, zejména korekce na efekt částečného objemu, kterou DaTQUANT aktuálně neposkytuje. Stejně jako ve zmíněné studii pozorujeme lehce lepší korelaci měřených SBR u BasGan než u DaTQUANT, což je zřejmě dáno širším rozptylem zachycených hodnot. Srovnání diagnostické přesnosti, resp. stanovení diagnostických prahů jsme neprováděli, v době psaní textu nebyl kvantifikován soubor kontrol BasGanem. Vzhledem k tomu, že semikvantifikace v experimentálním, oficiálně necertifikovaném nástroji BasGan nelze uplatnit v klinické praxi toto považujeme spíše za další námět pro budoucí výzkumnou práci. Souhrnně lze říci, že BasGan v našem souboru fungoval jako první standardizovaný nástroj v době nedostupnosti DaTQUANT. Jeho užívání však je spojeno s technickými limitacemi, poslední dostupná verze pracuje pouze v již nepodporovaném operačním systému. Jde o nástroj zastřešovaný Italskou společností nukleární medicíny, ale i v italských publikacích již lze pozorovat přesun zájmu na DaTQUANT, popřípadě nové metody využívající např. AI. Proto BasGan vnímáme jen jako určitou interní referenci, která však bude v rámci výzkumné práce stejně jako v klinické praxi nahrazena jiným řešením, aktuálně právě DaTQUANT.

6.7. Limitace aktuální práce

Aktuální práce má řadu limitací. V první řadě jde o technické parametry rekonstrukce a zpracování obrazu. Pro hodnocení jsme použili data s korekcí atenuace dle Changa. Tato korekce patrně nemá vliv na diagnostickou přesnost [73], v obdobně zaměřených studiích, kde je DaTQUANT používán, je rutinně užívána [76, 136]. Vede k mírnému navýšení hodnot SBR oproti nekorigovaným hodnotám. Dle vlastních nepublikovaných dat však je v našich podmínkách mezi korigovanými a nekorigovanými datasety vysoká míra korelace. Proto jsme v rámci snahy o kompatibilitu s dřívější literaturou preferovali použití korigovaných rekonstrukcí.

Za inherentní možné zkreslení lze považovat způsob fungování obou programů, resp. volbu ROI. I když jde o objemové zaměření jednotlivých BG, či jejich subregionů, vzhledem k fyzikálním charakteristikám SPECT obrazu a omezenému rozlišení nelze předpokládat, že ROI označená „caudatum“ skutečně reprezentuje izolovanou aktivitu příslušné anatomické struktury. Pro definici ROI u obou programů slouží zprůměrované či standardizované templáty, které nemusí reflektovat realitu konkrétního vyšetřovaného jedince. Rozdělení putamen na ROI přední a zadní je též arteficiální.

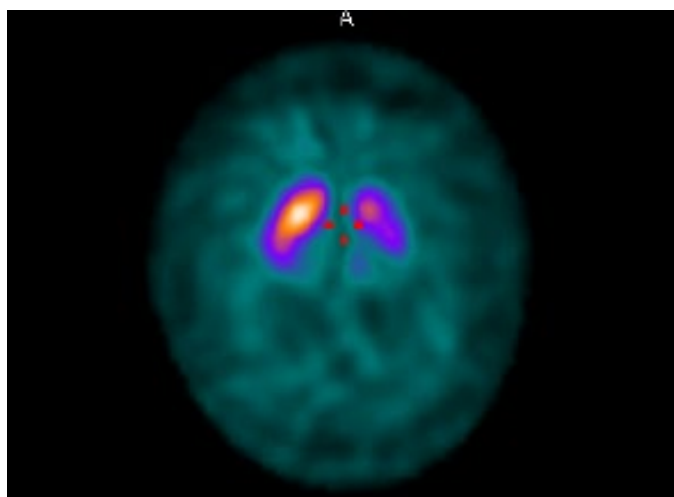
Jak už bylo výše uvedeno, kvalitu obrazu také ovlivňuje efekt. částečného objemu. V řadě případů tedy ROI ani po velmi kvalitní registraci na templát nemusí odpovídat anatomické struktuře a měřené aktivity ve voxelech nebudou odpovídat reálné měrné aktivitě. Je pochybné, zda je korektně oddělena oblast hlavy caudata a ventrálního putamen, na které naléhá. Ideálem by pak byla individuální definice ROI podle morfologického zobrazení (MR) striat vyšetřovaného pacienta. Například pomocí metodiky navržené naší skupinou, a jejíž využití i pro soubor BIO-PD do budoucna zvažujeme [10]. Omezením pro praxi je fakt, že jde o experimentální, necertifikovaný koncept. Obecně jsou však limitace dané způsobem volby ROI a interferujících technických vlivů společné s ostatní literaturou.

Za technickou limitaci lze považovat i způsob výpočtu Z-skóre v programu DaTQUANT, kde jsou pravděpodobně věkové průměry určeny částečně nekorektně, zejména u starších pacientů [73]. Dále je použita konstantní hodnota SD pro celý soubor, která nezohledňuje případné rozdíly v rozptylech hodnot věkových skupin.

Existuje několik přístupů, jaké semikvantitativní parametry získané z DAT-SPECT použít pro analýzy, resp. ze které hemisféry používat naměřené hodnoty. Lze užít průměru z obou hemisfér, nominálně nižších hodnot, případně volit stranu „klinicky více postižené hemisféry“, což je koncepce nejčastěji použitá ve studiích, ke kterým naše výsledky vztahujeme [76]. Použili jsme tedy rozbor klinických obtíží a jako více postiženou hemisféru zvolili tu, která byla kontralaterální ke straně dominujících symptomů. V případě klinické symetrie byly voleny nominálně horší výsledky. Nicméně provedli jsme i zde nepublikovanou analýzu přístupu volby MAH podle výše měřených SBR (jako MAH označena hemisféra s nižšími hodnotami). Vliv na zachycené trendy a rozdíly v hodnotách byly zanedbatelné. Ve většině případů horší výsledek semikvantifikace koreluje i s klinickými projevy a jejich lateralitou. Výjimkou může být třes, u kterého je i ve výše uvedené analýze závislosti na SBR patrná ve shodě s dřívější literaturou absence korelace.

Volba strany, ze které jsou parametry pro analýzy použity, může mít v některých případech dopad na individuální výstupy. Nejvýraznější „outlier“ v souboru je případ muže č. 68. Jde o nemocného s typickým obrazem PN. Intenzita klinických projevů byla však spíše symetrická, lehce dominoval třes levé horní končetiny – jako více postižená hemisféra byla tedy v rámci zachování jednotné, homogenní metodiky označena kontralaterální strana – pravá. Vizuální analýza (**Obr. 17.**) však ukazuje jasný nález dopaminergního deficitu vlevo. Je patrná výrazná asymetrie v neprospěch levé strany. Nemá však vizuálně zcela typický charakter, při zohlednění míry postižení levého striata je zarážející silná akumulace vpravo. Deficit vlevo také nemá obvyklou redukci dorzálně. Celkově by u daného nemocného mohlo být přínosné

doplnění strukturální informace cestou MR, ta je však pro přítomnost kardiostimulátoru kontraindikovaná. Nicméně v tomto konkrétním případě preference výsledků pravé strany (jako MAH) vede k tomu, že do analýzy vstupují hodnoty výrazně vyšší a právě při užití výše uvedených prahových diagnostických hodnot je nemocný nesprávně klasifikován. Pokud se užití hodnoty měřené v nominálně horší hemisféře, je např. klasifikace pomocí cut-off Z-skóre -0,4 pro zadní putamen správná a pacient je s hodnotou -0,86 označen jako patologický. V celkové statistice souboru se však ev. použití korigované hodnoty u daného pacienta projevuje zcela zanedbatelně. Je však otázkou, zda je použití „klinicky více postižené hemisféry“ nejlepším přístupem, zda by nebylo vhodnější analyzovat vždy tu nižší hodnotu z obou ROI. Přestože tento koncept reálně patrně přinese změnu jen u individuálních případů.



Obr. 17. Příklad nálezu pacienta (č. 68) s nesouladem mezi klinickými projevy, zobrazením DAT-SPECT a měřených semikvantitativních parametrů.

Je patrná asymetrie zobrazení striat, se snížením akumulace vlevo. Atypická je míra akumulace pravého striata, v daném stadiu deficitu vlevo by mělo být postižení patrné i na straně pravé. Klinické příznaky byly s lehkou převahou vlevo, proto byly dle zvolené metodiky nutno do analyzovat parametry měřené z pravé strany, které jsou však prakticky fyziologické.

Z hlediska složení souboru je limitací aktuální počet kontrol a jejich definice. Správnější by bylo využití zdravých dobrovolníků (naše kontroly se rekrutovaly z pacientů, u kterých byla diagnóza PN vyloučena, ale byly pro určité typické obtíže na DAT-SPECT vyšetřování, tzn. už nelze předpokládat plné neurologické zdraví). Získání scintigrafických vyšetření zdravých dobrovolníků je však eticky a procesně komplikované. Do budoucna budeme kontrolní skupinu rozšiřovat alespoň zavedenou cestou. Stejně tak je vzhledem k výše uvedeným zjištěním ohledně korelace výsledků DAT-SPECT s věkem potřeba rozšířit počet pacientů zejména ve skupině starších 60 let, aby bylo možno potvrdit výše uvedené závislosti na věku

potvrdit s větší jistotou, popř. zpřesnit. Je však obecným jevem, že do výzkumných (longitudinálních) studií s PN vstupují spíše pacienti mladší. Jak již bylo výše zmíněno, volba hranice mezi mladšími a staršími nemocnými 60 let je také možnou limitací této práce. Tím, že relativně ostře vymezuje kategorie v určitém kontinuu hodnot. Je pravděpodobné, že vhodnější by bylo více věkových skupin, což v současnosti nedovoluje počet zařazených subjektů.

Pro určení diagnostické přesnosti vyšetření v reálné praxi je omezující fakt, že v našem souboru jde o relativně úzce vymezenou skupinu pacientů s PN a vyřazení nemocných s negativním nálezem DAT-SPECT. V praxi však nejsou vyšetřováni pacienti pouze v rámci odlišení PN. PS může být způsoben řadou dalších klinických jednotek, jak bylo uvedeno v teoretické části této práce. A fakt, že jejich etiologická diferenciaci není v současnosti pomocí izolovaného DAT-SPECT možná, byl již rovněž zmíněn.

K objektivizaci všeobecné diagnostické přesnosti by bylo potřeba analyzovat širší kohortu nemocných smíšených diagnóz, ale zároveň mít silnou referenci. To je v případě PS opět velmi komplikované, zejména zajištění histologického vyšetření jako nejpřesnějšího zlatého standardu. Neuropatologické vyšetření je však prakticky nemožné získat za života subjektů, neméně obtížné je to i po jejich úmrtí. V aktuálním souboru slouží jako referenční metoda klinické vyšetření zkušeným specialistou a dlouhodobé sledování. To je nutné považovat za sice limitovanou, ale nejracionálnější dostupnou referenci.

7. Závěr

Na základě prezentovaných dat lze konstatovat:

1. V analyzovaném souboru pacientů s nově diagnostikovanou Parkinsonovou nemocí je patrný významný vliv věku manifestace na semikvantitativní parametry vyšetření DAT-SPECT. Ve starších věkových skupinách dochází ke zpomalení (až praktickému zastavení) progresu poklesu vazby radiofarmaka na DAT transportér s rostoucím věkem manifestace. Jde o fenomén dosud popsáný pouze v ojedinělých studiích u jedinců bez diagnózy degenerativního parkinsonizmu. Tato věková závislost patrně není dostatečně zohledněna při věkové korekci hodnot v programu DaTQUANT a spolu se způsobem výpočtu patrně vede k ovlivnění udávaných hodnot Z-skóre.
2. Pro diagnózu Parkinsonovy nemoci oproti pacientům bez degenerativního Parkinsonizmu lze v lokálních podmínkách stanovit prahové hodnoty semikvantitativních parametrů, které dosahují vysoké diagnostické přesnosti. Je však nutné respektovat věk pacienta. Z důvodu interference věku navrhuje se oproti dřívější literatuře v rámci jednoho centra preferovat oproti Z-skóre použití hodnoty specifického vazebného indexu (SBR) se zohledněním věku pacienta. V rutinní praxi však semikvantifikace může sloužit jen jako pomocný nástroj, s nutností holistické interpretace a vědomím, že aktuálně není pomocí DAT-SPECT možné odlišit jednotlivé klinické jednotky projevující se Parkinsonským syndromem.
3. Semikvantitativní parametry vyšetření DAT-SPECT korelují s výjimkou tremoru s tíží klinických příznaků Parkinsonovy nemoci. Korelace však byla v našem souboru slabší než bylo dříve publikováno, což může být podmíněno složením skupiny s převahou nemocných v časnějších fázích onemocnění.
4. Výsledky semikvantitativního hodnocení DAT-SPECT v komerčním programu DaTQUANT a volném nástroji BasGan silně korelují. BasGan dosahuje lehce vyšší korelace s mírou vyjádření klinických příznaků.

8. Použitá literatura

1. Dusek P. et al. *Relations of non-motor symptoms and dopamine transporter binding in REM sleep behavior disorder*. Sci Rep, 2019. **9**(1), 154-63.
2. Mašková J. et al. *Comparative study of the substantia nigra echogenicity and 123I-Ioflupane SPECT in patients with synucleinopathies with and without REM sleep behavior disorder*. Sleep Medicine, 2020. **70**, 116-123.
3. Hasíková L. et al. *Patients with REM sleep behavior disorder have higher serum levels of allantoin*. Parkinsonism & Related Disorders, 2021. **90**, 38-43.
4. Hasíková L. et al. *Serum but not cerebrospinal fluid levels of allantoin are increased in de novo Parkinson's disease*. npj Parkinson's Disease, 2023. **9**(1), 60-65.
5. Nepozitek J. et al. *Systematic video-analysis of motor events during REM sleep in idiopathic REM sleep behavior disorder, follow-up and DAT-SPECT*. Sleep Med, 2021. **83**, 132-144.
6. Rusz J. et al. *Dysprosody in Isolated REM Sleep Behavior Disorder with Impaired Olfaction but Intact Nigrostriatal Pathway*. Mov Disord, 2022. **37**(3), 619-623.
7. Kotikova K. et al. *Efficiency of (123)I-ioflupane SPECT as the marker of basal ganglia damage in acute methanol poisoning: 6-year prospective study*. Clin Toxicol (Phila), 2021. **59**(3), 235-245.
8. Zakharov S. et al. *The impact of co-morbidities on a 6-year survival after methanol mass poisoning outbreak: possible role of metabolic formaldehyde*. Clin Toxicol (Phila), 2020. **58**(4), 241-253.
9. Arnaldi D. et al. *Dopaminergic imaging and clinical predictors for phenoconversion of REM sleep behaviour disorder*. Brain, 2021. **144**(1), 278-287.
10. Trnka J. et al. *MRI-guided voxel-based automatic semi-quantification of dopamine transporter imaging*. Physica Medica, 2020. **75**, 1-10.
11. Dušek P. et al. *Clinical characteristics of newly diagnosed Parkinson's disease patients included in the longitudinal BIO-PD study*. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie, 2020. **83/116**(6), 633-639.
12. Williams D. R., Litvan I. *Parkinsonian syndromes*. Continuum (Minneapolis), 2013. **19**(5 Movement Disorders), 1189-212.
13. Frank C. et al. *Parkinson disease primer, part 1: diagnosis*. Can Fam Physician, 2023. **69**(1), 20-24.
14. Srivaniachapoom P. et al. *Parkinsonian syndromes: A review*. Neurol India, 2018. **66**(Supplement), S15-S25.
15. Parkinson J. *An essay on the shaking palsy. 1817*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2002. **14**(2), 223-36.
16. Poewe W. et al. *Parkinson disease*. Nat Rev Dis Primers, 2017. **3**, 1-21.
17. Berg D. et al. *MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease*. Mov Disord, 2015. **30**(12), 1600-11.
18. Mahlknecht P. et al. *The Concept of Prodromal Parkinson's Disease*. J Parkinsons Dis, 2015. **5**(4), 681-97.
19. Augustin A. et al. *Faecal metabolite deficit, gut inflammation and diet in Parkinson's disease: Integrative analysis indicates inflammatory response syndrome*. Clin Transl Med [online]. 2023, **13**(1), [cit. 26.6.2023]. DOI: 10.1002/ctm2.1152.

20. Hansen D. et al. *Review: Clinical, neuropathological and genetic features of Lewy body dementias*. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2019. **45**(7), 635-654.
21. Gomperts S. N. *Lewy Body Dementias: Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia*. Continuum (Minneapolis Minn), 2016. **22**(2 Dementia), 435-63.
22. Papp M. I. et al. *Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome)*. *J Neurol Sci*, 1989. **94**(1-3), 79-100.
23. Fanciulli A. et al. *Multiple system atrophy*. *Int Rev Neurobiol*, 2019. **149**, 137-192.
24. Parmera J. B. et al. *Progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: novel clinical concepts and advances in biomarkers*. *Arq Neuropsiquiatr*, 2022. **80**(5 Suppl 1), 126-136.
25. Marsili L. et al. *Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease: From James Parkinson to the Concept of Prodromal Disease*. *Front Neurol* [online]. 2018, **9**, [cit. 26.6.2023]. DOI: 10.3389/fneur.2018.00156.
26. Postuma R. B. et al. *MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2015. **30**(12), 1591-601.
27. Postuma R. B. et al. *Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2018. **33**(10), 1601-1608.
28. Goetz C. G. et al. *Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results*. *Mov Disord*, 2008. **23**(15), 2129-70.
29. Rizzo G. et al. *Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis*. *Neurology*, 2016. **86**(6), 566-76.
30. Vignoud G. et al. *Video-Based Automated Assessment of Movement Parameters Consistent with MDS-UPDRS III in Parkinson's Disease*. *J Parkinsons Dis*, 2022. **12**(7), 2211-2222.
31. Fujikawa J. et al. *Diagnosis and Treatment of Tremor in Parkinson's Disease Using Mechanical Devices*. *Life* [online]. 2022, **13**(1), 1-25 [cit. 26.6.2023]. DOI: 10.3390/life13010078.
32. Deeb J. et al. *A basic smell test is as sensitive as a dopamine transporter scan: comparison of olfaction, taste and DaTSCAN in the diagnosis of Parkinson's disease*. *Qjm*, 2010. **103**(12), 941-52.
33. Aludin S., Schmill L. A. *MRI Signs of Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism*. *Rofo*, 2021. **193**(12), 1403-1410.
34. Calloni S. F. et al. *Multiparametric MR imaging of Parkinsonisms at 3 tesla: Its role in the differentiation of idiopathic Parkinson's disease versus atypical Parkinsonian disorders*. *Eur J Radiol*, 2018. **109**, 95-100.
35. Cochrane C. J., Ebmeier K. P. *Diffusion tensor imaging in parkinsonian syndromes: a systematic review and meta-analysis*. *Neurology*, 2013. **80**(9), 857-64.
36. Shafieesabet A. et al. *Hyperechogenicity of substantia nigra for differential diagnosis of Parkinson's disease: A meta-analysis*. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2017. **42**, 1-11.
37. Heim B. et al. *Differentiating Parkinson's Disease from Essential Tremor Using Transcranial Sonography: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Journal of Parkinson's Disease*, 2022. **12**(4), 1115-1123.
38. Wallert E. et al. *Comparison of [(18)F]-FDOPA PET and [(123)I]-FP-CIT SPECT acquired in clinical practice for assessing nigrostriatal degeneration in patients with*

- a clinically uncertain parkinsonian syndrome*. EJNMMI Res [online]. 2022, **12**(1), 1-6 [cit. 26.6.2023]. DOI: 10.1186/s13550-022-00943-6.
39. Joutsa J. et al. *Dorsal-to-Ventral Shift in Midbrain Dopaminergic Projections and Increased Thalamic/Raphe Serotonergic Function in Early Parkinson Disease*. J Nucl Med, 2015. **56**(7), 1036-41.
 40. Joling M. et al. *Analysis of Extrastriatal (123)I-FP-CIT Binding Contributes to the Differential Diagnosis of Parkinsonian Diseases*. J Nucl Med, 2017. **58**(7), 1117-1123.
 41. Palermo G., Ceravolo R. *Molecular Imaging of the Dopamine Transporter*. Cells [online]. 2019, **8**(8), [cit. 26.6.2023]. DOI: 10.3390/cells8080872.
 42. Chahid Y. et al. *A systematic review of the potential effects of medications and drugs of abuse on dopamine transporter imaging using [(123)I]I-FP-CIT SPECT in routine practice*. Eur J Nucl Med Mol Imaging [online]. 2023, [cit. 26.6.2023]. DOI: 10.1007/s00259-023-06171-x.
 43. Morbelli S. et al. *EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for dopaminergic imaging in Parkinsonian syndromes 1.0*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020. **47**(8), 1885-1912.
 44. Huang W. S. et al. *Crossover study of (99m)Tc-TRODAT-1 SPECT and (18)F-FDOPA PET in Parkinson's disease patients*. J Nucl Med, 2003. **44**(7), 999-1005.
 45. Van Laere K. et al. *The cost effectiveness of 123I-FP-CIT SPECT imaging in patients with an uncertain clinical diagnosis of parkinsonism*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008. **35**(7), 1367-76.
 46. Arena J. E. et al. *Correlation between (99m)Tc-TRODAT-1 SPECT and (18)F-FDOPA PET in patients with Parkinson's disease: a pilot study*. Radiol Bras, 2021. **54**(4), 232-237.
 47. Seniaray N. et al. *(18)F-FDG PET/CT and 99mTc-TRODAT Scan Findings in the Variants of Progressive Supranuclear Palsy and Correlation With Clinical Findings*. Ann Indian Acad Neurol, 2022. **25**(5), 880-889.
 48. Cheon M. et al. *Diagnostic Performance for Differential Diagnosis of Atypical Parkinsonian Syndromes from Parkinson's Disease Using Quantitative Indices of (18)F-FP-CIT PET/CT*. Diagnostics (Basel) [online]. 2022, **12**(6), [cit. 26.6.2023]. DOI: 10.3390/diagnostics12061402.
 49. Kahraman D. et al. *123I-FP-CIT SPECT imaging of the dopaminergic state. Visual assessment of dopaminergic degeneration patterns reflects quantitative 2D operator-dependent and 3D operator-independent techniques*. Nuklearmedizin, 2012. **51**(6), 244-51.
 50. Kahraman D. et al. *Visual assessment of dopaminergic degeneration pattern in 123I-FP-CIT SPECT differentiates patients with atypical parkinsonian syndromes and idiopathic Parkinson's disease*. J Neurol, 2012. **259**(2), 251-60.
 51. Papathanasiou N. et al. *Interobserver variability, and visual and quantitative parameters of (123)I-FP-CIT SPECT (DaTSCAN) studies*. Ann Nucl Med, 2012. **26**(3), 234-40.
 52. Suwijn S. R. et al. *Reliability of visual assessment by non-expert nuclear medicine physicians and appropriateness of indications of [(123)I]FP-CIT SPECT imaging by neurologists in patients with early drug-naive Parkinson's disease*. EJNMMI Res [online]. 2019, **9**(1), 63 [cit. 26.6.2023]. DOI: 10.1186/s13550-019-0537-2.

53. Seibyl J. P. et al. *Individual-reader diagnostic performance and between-reader agreement in assessment of subjects with Parkinsonian syndrome or dementia using I23I-ioflupane injection (DaTscan) imaging.* J Nucl Med, 2014. **55**(8), 1288-96.
54. Benamer T. S. et al. *Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group.* Mov Disord, 2000. **15**(3), 503-10.
55. Nicasastro N. et al. *Scan without evidence of dopaminergic deficit (SWEDD) in degenerative parkinsonism and dementia with Lewy bodies: A prospective study.* J Neurol Sci, 2018. **385**, 17-21.
56. Roberta B. et al. *Unexpected ((123)I)FP-CIT SPECT findings: SWIDD, SWEDD and all DAT.* J Neurol, 2022. **269**(2), 758-770.
57. Constantinides V. C. et al. *Dopamine transporter SPECT imaging in Parkinson's disease and atypical Parkinsonism: a study of 137 patients.* Neurol Sci [online]. 2023, [cit. 26.6.2023]. DOI: 10.1007/s10072-023-06628-9.
58. Nichols K. J. et al. *Interpreting (123)I-ioflupane dopamine transporter scans using hybrid scores.* Eur J Hybrid Imaging [online]. 2018, **2**(1), 10 [cit. 26.6.2023]. DOI: 10.1186/s41824-018-0028-0.
59. Kita A. et al. *Standardization of the specific binding ratio in [123I]FP-CIT SPECT: study by striatum phantom.* Nucl Med Commun, 2019. **40**(5), 484-490.
60. Matesan M. et al. *I-123 DaTscan SPECT Brain Imaging in Parkinsonian Syndromes: Utility of the Putamen-to-Caudate Ratio.* J Neuroimaging, 2018. **28**(6), 629-634.
61. Tossici-Bolt L. et al. *Quantification of [123I]FP-CIT SPECT brain images: an accurate technique for measurement of the specific binding ratio.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2006. **33**(12), 1491-9.
62. Davidsson A. et al. *Comparison between visual assessment of dopaminergic degeneration pattern and semi-quantitative ratio calculations in patients with Parkinson's disease and Atypical Parkinsonian syndromes using DaTSCAN® SPECT.* Ann Nucl Med, 2014. **28**(9), 851-9.
63. Morton R. J. et al. *Comparison of different methods of DatSCAN quantification.* Nucl Med Commun, 2005. **26**(12), 1139-46.
64. Mäkinen E. et al. *Visual versus automated analysis of [I-123]FP-CIT SPECT scans in parkinsonism.* J Neural Transm (Vienna), 2016. **123**(11), 1309-1318.
65. Ueda J. et al. *Combined visual and semi-quantitative assessment of (123)I-FP-CIT SPECT for the diagnosis of dopaminergic neurodegenerative diseases.* Neurol Sci, 2017. **38**(7), 1187-1191.
66. Yokoyama K. et al. *Computed-tomography-guided anatomic standardization for quantitative assessment of dopamine transporter SPECT.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017. **44**(3), 366-372.
67. Shimizu S. et al. *Comparison of diagnostic utility of semi-quantitative analysis for DAT-SPECT for distinguishing DLB from AD.* J Neurol Sci, 2017. **377**, 50-54.
68. Nobili F. et al. *Automatic semi-quantification of [123I]FP-CIT SPECT scans in healthy volunteers using BasGan version 2: results from the ENC-DAT database.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013. **40**(4), 565-73.
69. Poli G. L. et al. *Use of the BasGan algorithm for [123I]FP-CIT SPECT quantification: a phantom study.* Q J Nucl Med Mol Imaging, 2013. **57**(4), 391-400.
70. Skanjeti A. et al. *Assessing the accuracy and reproducibility of computer-assisted analysis of (123) I-FP-CIT SPECT using BasGan (V2).* J Neuroimaging, 2014. **24**(3), 257-65.

71. Skanjeti A. et al. *Multicenter Semiquantitative Evaluation of (123)I-FP-CIT Brain SPECT*. J Neuroimaging, 2015. **25**(6), 1023-9.
72. Brogley J. E. *DaTQUANT: The Future of Diagnosing Parkinson Disease*. J Nucl Med Technol, 2019. **47**(1), 21-26.
73. Roberts G. et al. *(123)I-FP-CIT striatal binding ratios do not decrease significantly with age in older adults*. Ann Nucl Med, 2019. **33**(6), 434-443.
74. Fahmi R. et al. *Single-site (123)I-FP-CIT reference values from individuals with non-degenerative parkinsonism-comparison with values from healthy volunteers*. Eur J Hybrid Imaging [online]. 2020, **4**(1), 5 [cit. 26.6.2023]. DOI: 10.1186/s41824-020-0074-2.
75. Neill M. et al. *Practical Application of DaTQUANT with Optimal Threshold for Diagnostic Accuracy of Dopamine Transporter SPECT*. Tomography, 2021. **7**(4), 980-989.
76. Lanfranchi F. et al. *Different z-score cut-offs for striatal binding ratio (SBR) of DaT SPECT are needed to support the diagnosis of Parkinson's Disease (PD) and dementia with Lewy bodies (DLB)*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023. **50**(4), 1090-1102.
77. Taylor J. C., Fenner J. W. *Comparison of machine learning and semi-quantification algorithms for (123)FP-CIT classification: the beginning of the end for semi-quantification?* EJNMMI Phys [online]. 2017, **4**(1), 29 [cit. 26.6.2023]. DOI: 10.1186/s40658-017-0196-1.
78. Taylor J. C. et al. *Computer-aided diagnosis for ((123)I)FP-CIT imaging: impact on clinical reporting*. EJNMMI Res [online]. 2018, **8**(1), 36 [cit. 26.6.2023]. DOI: 10.1186/s13550-018-0393-5.
79. Zhou Y., Tagare H. D. *Self-normalized Classification of Parkinson's Disease DaTscan Images*. Proceedings (IEEE Int Conf Bioinformatics Biomed), 2021. **2021**, 1205-1212.
80. Nakajima K. et al. *Diagnosis of Parkinson syndrome and Lewy-body disease using (123)I-ioflupane images and a model with image features based on machine learning*. Ann Nucl Med, 2022. **36**(8), 765-776.
81. Wenzel M. et al. *Automatic classification of dopamine transporter SPECT: deep convolutional neural networks can be trained to be robust with respect to variable image characteristics*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019. **46**(13), 2800-2811.
82. Varrone A. et al. *European multicentre database of healthy controls for [123I]FP-CIT SPECT (ENC-DAT): age-related effects, gender differences and evaluation of different methods of analysis*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013. **40**(2), 213-27.
83. Brigo F. et al. *[¹²³I]FP-CIT SPECT (DaTSCAN) may be a useful tool to differentiate between Parkinson's disease and vascular or drug-induced parkinsonisms: a meta-analysis*. Eur J Neurol, 2014. **21**(11), 1369-90.
84. Vlaar A. M. et al. *Meta-analysis of the literature on diagnostic accuracy of SPECT in parkinsonian syndromes*. BMC Neurol [online]. 2007, **7**, 27 [cit. 26.6.2023]. DOI: 10.1186/1471-2377-7-27.
85. de la Fuente-Fernández R. *Is DaTSCAN really needed for accurate Parkinson's disease diagnosis?* Expert Rev Neurother, 2012. **12**(12), 1375-7.
86. Bega D. et al. *Clinical utility of DaTscan in patients with suspected Parkinsonian syndrome: a systematic review and meta-analysis*. NPJ Parkinsons Dis [online]. 2021, **7**(1), 43 [cit. 26.6.2023]. DOI: 10.1038/s41531-021-00185-8.
87. Kupsch A. R. et al. *Impact of DaTscan SPECT imaging on clinical management, diagnosis, confidence of diagnosis, quality of life, health resource use and safety in*

- patients with clinically uncertain parkinsonian syndromes: a prospective 1-year follow-up of an open-label controlled study.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012. **83**(6), 620-8.
88. Antonini A. et al. *Cost-effectiveness of 123I-FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of essential tremor and Parkinson's disease in Italy.* Mov Disord, 2008. **23**(15), 2202-9.
 89. Calabria F. F. et al. *Current status and future challenges of brain imaging with (18)F-DOPA PET for movement disorders.* Hell J Nucl Med, 2016. **19**(1), 33-41.
 90. Golan H. et al. *Nuclear imaging in Parkinson's disease: The past, the present, and the future.* J Neurol Sci [online]. 2022, **436**, 120220 [cit. 26.6.2023]. DOI: 10.1016/j.jns.2022.120220.
 91. Kaasinen V., Vahlberg T. *Striatal dopamine in Parkinson disease: A meta-analysis of imaging studies.* Ann Neurol, 2017. **82**(6), 873-882.
 92. Brück A. et al. *A follow-up study on 6-[18F]fluoro-L-dopa uptake in early Parkinson's disease shows nonlinear progression in the putamen.* Mov Disord, 2009. **24**(7), 1009-15.
 93. Nosaka H. et al. *Influence of brain atrophy using semiquantitative analysis in [(123)I]FP-CIT single-photon emission computed tomography by a Monte Carlo simulation study.* Sci Rep [online]. 2022, **12**(1), 168 [cit. 26.6.2023]. DOI: 10.1038/s41598-021-04078-x.
 94. Goldfarb L. et al. *Head-to-Head Comparison Between Rabbit Sign and EANM/SNMMI Criteria for the 18F-DOPA Visual Assessment of Parkinsonian Syndromes in PET/MRI: A Multiple Expert-Based and Blinded Controlled Study.* Clin Nucl Med, 2023. **48**(2), 112-118.
 95. Iep A. et al. *Relevance of (18)F-DOPA visual and semi-quantitative PET metrics for the diagnostic of Parkinson disease in clinical practice: a machine learning-based inference study.* EJNMMI Res [online]. 2023, **13**(1), 13 [cit. 26.6.2023]. DOI: 10.1186/s13550-023-00962-x.
 96. Comte V. et al. *Development and validation of a radiomic model for the diagnosis of dopaminergic denervation on [18F]FDOPA PET/CT.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022. **49**(11), 3787-3796.
 97. Eshuis S. A. et al. *Direct comparison of FP-CIT SPECT and F-DOPA PET in patients with Parkinson's disease and healthy controls.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009. **36**(3), 454-62.
 98. Eshuis S. A. et al. *Comparison of FP-CIT SPECT with F-DOPA PET in patients with de novo and advanced Parkinson's disease.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2006. **33**(2), 200-9.
 99. Ishikawa T. et al. *Comparative nigrostriatal dopaminergic imaging with iodine-123-beta CIT-FP/SPECT and fluorine-18-FDOPA/PET.* J Nucl Med, 1996. **37**(11), 1760-5.
 100. Ibrahim N. et al. *The sensitivity and specificity of F-DOPA PET in a movement disorder clinic.* Am J Nucl Med Mol Imaging, 2016. **6**(1), 102-9.
 101. Dhawan V. et al. *Prospective F-18 FDOPA PET Imaging Study in Human PD.* Nucl Med Mol Imaging, 2022. **56**(3), 147-157.
 102. Hellwig S. et al. *[(1)(8)F]FDG-PET is superior to [(1)(2)(3)I]IBZM-SPECT for the differential diagnosis of parkinsonism.* Neurology, 2012. **79**(13), 1314-22.

103. Seppi K. et al. *Comparison of diffusion-weighted imaging and [123I]IBZM-SPECT for the differentiation of patients with the Parkinson variant of multiple system atrophy from those with Parkinson's disease.* *Mov Disord*, 2004. **19**(12), 1438-45.
104. van Eimeren T. et al. *Empfehlung zum differenzierten Einsatz nuklearmedizinischer Diagnostik bei Parkinson-Syndromen.* *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie*, 2020. **88**(09), 609-619.
105. Meyer P. T. et al. *18F-FDG PET in Parkinsonism: Differential Diagnosis and Evaluation of Cognitive Impairment.* *Journal of Nuclear Medicine*, 2017. **58**(12), 1888-1898.
106. Walker Z. et al. *Clinical utility of FDG PET in Parkinson's disease and atypical parkinsonism associated with dementia.* *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2018. **45**(9), 1534-1545.
107. Schröter N. et al. *Nigral glucose metabolism as a diagnostic marker of neurodegenerative parkinsonian syndromes.* *npj Parkinson's Disease* [online]. 2022, **8**(1), [cit. 26.6.2023]. DOI: 10.1038/s41531-022-00392-x.
108. Seiffert A. P. et al. *Differences in Striatal Metabolism in [18F]FDG PET in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism.* *Diagnostics* [online]. 2022, **13**(1), [cit. 26.6.2023]. DOI: 10.3390/diagnostics13010006.
109. Wan N., Travin M. I. *Cardiac Imaging With (123)I-meta-iodobenzylguanidine and Analogous PET Tracers: Current Status and Future Perspectives.* *Semin Nucl Med*, 2020. **50**(4), 331-348.
110. Skowronek C. et al. *Cardiac 123I-MIBG Scintigraphy in Neurodegenerative Parkinson Syndromes: Performance and Pitfalls in Clinical Practice.* *Front Neurol* [online]. 2019, **10**, 152 [cit. 26.6.2023]. DOI: 10.3389/fneur.2019.00152.
111. King A. E. et al. *Meta-analysis of 123I-MIBG cardiac scintigraphy for the diagnosis of Lewy body-related disorders.* *Mov Disord*, 2011. **26**(7), 1218-24.
112. Treglia G. et al. *Diagnostic performance of iodine-123-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in differential diagnosis between Parkinson's disease and multiple-system atrophy: a systematic review and a meta-analysis.* *Clin Neurol Neurosurg*, 2011. **113**(10), 823-9.
113. Prange S. et al. *Molecular Imaging in Parkinsonian Disorders-What's New and Hot?* *Brain Sci* [online]. 2022, **12**(9), [cit. 26.6.2023]. DOI: 10.3390/brainsci12091146.
114. Valli M. et al. *Neuroimaging of rapid eye movement sleep behavior disorder and its relation to Parkinson's disease.* *J Neurosci Res*, 2022. **100**(10), 1815-1833.
115. Ota Y. et al. *Imaging of sleep disorders in pre-Parkinsonian syndromes.* *Curr Opin Neurol*, 2022. **35**(4), 443-452.
116. Miyamoto T. et al. *Reduced dopamine transporter binding predicts early transition to Lewy body disease in Japanese patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder.* *J Neurol Sci* [online]. 2020, **414**, 116821 [cit. 26.6.2023]. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116821.
117. Shin J. H. et al. *Parkinson Disease-Related Brain Metabolic Patterns and Neurodegeneration in Isolated REM Sleep Behavior Disorder.* *Neurology*, 2021. **97**(4), 378-388.
118. Gersel Stockholm M. et al. *Cholinergic denervation in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder.* *Eur J Neurol*, 2020. **27**(4), 644-652.
119. Kotagal V. et al. *Symptoms of rapid eye movement sleep behavior disorder are associated with cholinergic denervation in Parkinson disease.* *Ann Neurol*, 2012. **71**(4), 560-8.

120. Knudsen K. et al. *In-vivo staging of pathology in REM sleep behaviour disorder: a multimodality imaging case-control study*. *Lancet Neurol*, 2018. **17**(7), 618-628.
121. Kapur V. K. et al. *Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline*. *J Clin Sleep Med*, 2017. **13**(3), 479-504.
122. Schober P. et al. *Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation*. *Anesth Analg*, 2018. **126**(5), 1763-1768.
123. Parkinson Progression Marker I. *The Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI)*. *Prog Neurobiol*, 2011. **95**(4), 629-35.
124. Mozley P. D. et al. *Iodine-123-IPT SPECT imaging of CNS dopamine transporters: nonlinear effects of normal aging on striatal uptake values*. *J Nucl Med*, 1996. **37**(12), 1965-70.
125. van Dyck C. H. et al. *Age-Related Decline in Dopamine Transporters: Analysis of Striatal Subregions, Nonlinear Effects, and Hemispheric Asymmetries*. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2002. **10**(1), 36-43.
126. Karrer T. M. et al. *Reduced dopamine receptors and transporters but not synthesis capacity in normal aging adults: a meta-analysis*. *Neurobiol Aging*, 2017. **57**, 36-46.
127. Tissingh G. et al. *Drug-naive patients with Parkinson's disease in Hoehn and Yahr stages I and II show a bilateral decrease in striatal dopamine transporters as revealed by [¹²³I]beta-CIT SPECT*. *J Neurol*, 1998. **245**(1), 14-20.
128. Booij J. et al. *The clinical benefit of imaging striatal dopamine transporters with [¹²³I]FP-CIT SPET in differentiating patients with presynaptic parkinsonism from those with other forms of parkinsonism*. *Eur J Nucl Med*, 2001. **28**(3), 266-72.
129. Roos D. S. et al. *Hyposmia as a marker of (non-)motor disease severity in Parkinson's disease*. *J Neural Transm (Vienna)*, 2019. **126**(11), 1471-1478.
130. Pagano G. et al. *Constipation is not associated with dopamine transporter pathology in early drug-naive patients with Parkinson's disease*. *Eur J Neurol*, 2018. **25**(2), 307-312.
131. Vriend C. et al. *Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to reduced [¹²³I]FP-CIT binding in the caudate nucleus*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014. **85**(2), 159-64.
132. Nobili F. et al. *Cognitive-nigrostriatal relationships in de novo, drug-naive Parkinson's disease patients: a [¹²³I]FP-CIT SPECT study*. *Mov Disord*, 2010. **25**(1), 35-43.
133. Calvini P. et al. *The basal ganglia matching tools package for striatal uptake semi-quantification: description and validation*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007. **34**(8), 1240-53.
134. Mazziotta J. et al. *A Four-Dimensional Probabilistic Atlas of the Human Brain*. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 2001. **8**(5), 401-430.
135. GE Healthcare *DaTQUANT™ Kvantitativní software pro snímky DaTscan™ M Návod k obsluze*. 2016(5506902-1CS), 107.
136. Morbelli S. et al. *Striatal dopamine transporter SPECT quantification: head-to-head comparison between two three-dimensional automatic tools*. *EJNMMI Research [online]*. 2020, **10**(1), [cit. 26.6.2023]. DOI: 10.1186/s13550-020-00727-w.