

Přínos scintigrafické diagnostiky v časných fázích Parkinsonovy nemoci

Teze habilitační práce

MUDr. David Zogala, PhD.

Ústav nukleární medicíny 1. LF UK a VFN Praha

Cíl práce

Hlavními cíli práce bylo analyzovat vliv věku na semikvantitativní parametry scintigrafického vyšetření nigrostriatální dráhy pomocí ligandu s vazbou na dopaminových transportér u nově diagnostikovaných pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN) a stanovení diagnostických prahů těchto parametrů v rámci definovaného souboru nemocných v časně fázi PN.

Doplňkovými cíli byla analýza korelací semikvantifikace DAT-SPECT s tíží klinických příznaků a srovnání výsledků hodnot získaných na stejném souboru nemocných pomocí dvou různých softwarových nástrojů.

Definice pojmů

Scintigrafie dopaminových transportérů (DAT-SPECT): scintigrafické vyšetření pomocí radiofarmaka (RF) ^{123}I -ioflupan (komerčně DaTSCAN, ev. Striascan) které se váže na presynaptické transportéry pro re-uptake dopaminu v oblasti bazálních ganglií (BG). Jsou lokalizovány na striatálních axonálních zakončených dopaminergních neuronů substantia nigra. Zánik těchto neuronů vede k rozvoji parkinsonského syndromu. DAT-SPECT tento zánik reflektuje. Lze ho hodnotit vizuálně nebo semikvantifikací, při které se aktivita v oblastech zájmu (regions of interest, ROI) jednotlivých částí BG vztahuje formou **specifického vazebného indexu** (specific binding ratio, SBR) k aktivitě referenční oblasti v okcipitální kůře. SBR lze stanovit manuálně zakreslením ROI, popř. využít automatické programy (zde komerční DATQUANT, akademický BasGan). DATQUANT umožňuje normalizaci získaných SBR na věk pomocí **Z-skóre** a obsahuje normálovou databázi zdravých dobrovolníků k posouzení nálezu ve vztahu k referenčnímu intervalu.

Metoda

Jde o subanalýzu v rámci prospektivní longitudinální observační neinterventní studie zaměřené na komplexní sběr klinických parametrů u nemocných v časně fázi PN – projektu BIO-PD. Skupina zahrnovala 125 pacientů s klinickou diagnózou PN (průměrný věk $60,4 \pm 12,5$ let, 78 mužů) před zahájením dopaminergní farmakoterapie. Kontrolní skupina zahrnovala 22 pacientů (12 mužů) 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 SBR v příslušných ROI BG (striatum, caudatus, putamen dále dělené na přední a zadní putamen) a hodnota Z-skóre z programu DaTQUANT. Semikvantitativní parametry byly dále statisticky zpracovány. Soubor byl dle dřívější literatury arbitrárně rozdělen na pacienty mladší a starší 60 let.

Nejdůležitější výsledky a dopad do klinické praxe

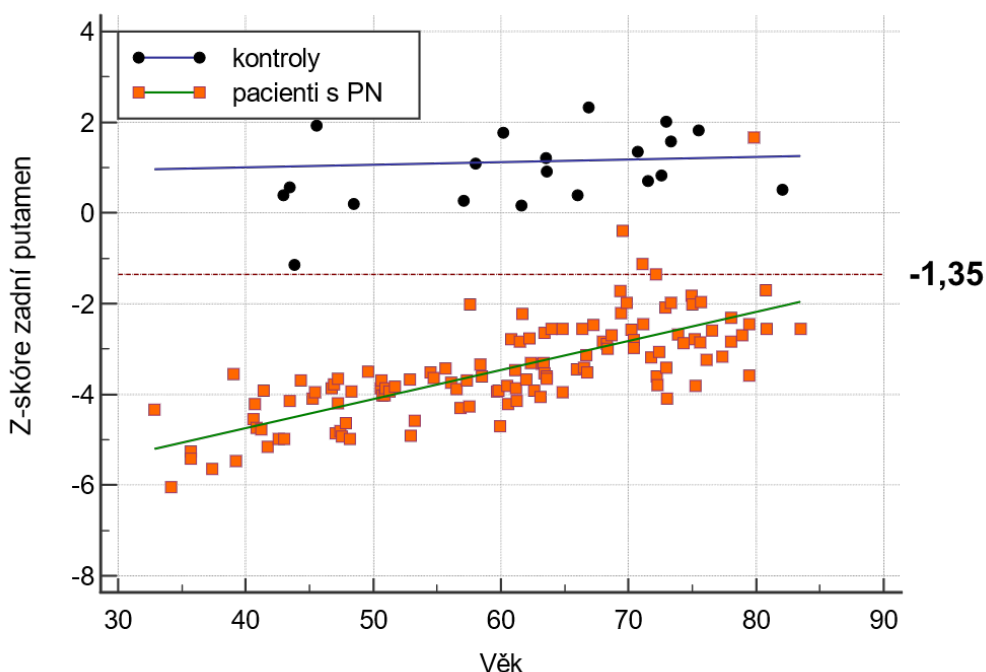
Při stanovení prahových diagnostických hodnot je nutné zohledňovat věk nemocných. U PN pacientů jsme prokázali pozitivní korelaci hodnot Z-skóre ve všech ROI s věkem a tedy významný rozdíl těchto hodnot mezi mladšími a staršími pacienty. Pro diagnostiku PN se jako nejcitlivější parametr ukázala ROI v oblasti zadního putamen. Diagnostický práh Z-skóre zde byl $-2,02$ u mladších (senzitivita 100 %, specifická 100 %) vs. $-0,40$ u starších pacientů (senzitivita 98,6 %, specifická 100 %). Pro SBR byly stanoveny prahové hodnoty $1,86$ (senzitivita 99,2 %, specifická 100 %) a $1,46$ (senzitivita 100 %, specifická 100 %). Hlavní podíl na rozdílném prahu pro mladší a starší pacienty má patrně konstrukce výpočtu Z-skóre v programu DATQUANT, kdy se pro stanovení průměru věkové skupiny pro individuálního pacienta používá interpolovaná křivka z normálové databáze a pro celý soubor je používána stejná statistická odchylka. U mladších zdravých lidí je však pozorována větší variabilita SBR. Nejde tedy o metodicky zcela korektní výpočet. Dále se hypoteticky mohou uplatnit biologické vlivy (mladší pacienti musí k rozvoji PN dosáhnout většího relativního nigrostriatálního deficitu než pac. starší). Pro praxi je dle našich výsledků třeba zohledňovat vyšší prahovou hodnotu Z-skóre ($-0,40$) u starších pacientů, která se liší od konvenčně udávané hodnoty -2 , popř. recentně publikované hodnoty $-1,27$ (Lanfranchini et al.).

SBR a Z-skóre slabě korelují s mírou motorických příznaků PN (bradykineza, porucha řeči). U nemotorických příznaků je významnější korelace slabě patrná jen u hyposmie.

Výsledky semikvantitativního hodnocení DAT-SPECT v programech DaTQUANT a BasGan vzájemně silně korelují. BasGan dosahuje lehce vyšší korelace s mírou vyjádření klinických příznaků. V praxi je však program BasGan opouštěn a nahrazován komerčními řešeními, velmi často právě DATQUANTEM.

Nejdůležitější výstup habilitační práce

Graf ukazuje distribuci hodnot Z-skóre z oblasti zadního putamen. U pacientů s PN (čtverce) je patrná pozitivní korelace hodnot s věkem. U nemocných starších 60 let se nezdá vyskytují hodnoty vyšší, než je konvenčně udávaná hodnota -2, popř. recentně publikovaná hodnota -1,27 (Lanfranchini et al.). Stejně tak jsou hodnoty vyšší než diagnostický práh počítaný z aktuálních dat pro celou kohortu, bez zohlednění věku, tedy -1,35. Pokud se věk při hodnocení DAT-SPECT nezohlední, dochází k nesprávné kategorizaci části nemocných.



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 pro celý soubor -1,35.

Nejvýznamnější publikace se vztahem k habilitační práci

1. Kotikova K, Zogala D, Ptacnik V, Trnka J, Kupka K, Vaneckova M, Seidl Z, Diblik P, Heissigerova J, Navratil T, Komarc M, Zak I, Polakova K, Brozova H, Zakharov S **Efficiency of (123)I-ioflupane SPECT as the marker of basal ganglia damage in acute methanol poisoning: 6-year prospective study**, CLINICAL TOXICOLOGY, DOI: 10.1080/15563650.2020.1802033, Early Access Date: AUG 2020. **IF: 3,659, Q2**
2. Arnaldi D, Chincarini A, Hu MT, Sonka K, Boeve B, Miyamoto T, Puligheddu M, De Cock VC, Terzaghi M, Plazzi G, Tachibana N, Morbelli S, Rolinski M, Dusek P, Lowe V, Miyamoto M, Figorilli M, Verbizier D, Bossert I, Antelmi E, Meli R, Barber TR, Trnka J, Miyagawa T, Serra A, Pizza F, Bauckneht M, Bradley KM, Zogala D, McGowan DR, Jordan L, Manni R, Nobili F. **Dopaminergic imaging and clinical predictors for phenoconversion of REM sleep behaviour disorder**. Brain. 2021 Feb 12;144(1):278-287. **IF 15,255, Q1**.
3. Dušek P, Ibarburu VLYL, Bezdicek O, Dall'antonia I, Dostálová S, Kovalská P, Krupička R, Nepožitek J, Nikolai T, Novotný M, Peřinová P, Rusz J, Serranová T, Tykalová T, Ulmanová O, Mecková Z, Ptáčnick V, Trnka J, Zogala D, Růžička E, Šonka K. **Relations of non-motor symptoms and dopamine transporter binding in REM sleep behavior disorder**. Sci Rep. 2019 Oct 29;9(1):15463. **IF 4,576, Q1**.