

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

Bc. Jiří Kozel

**Užití magnetické rezonance a transkraniální sonografie u
pacientů s Huntingtonovou chorobou**

Diplomová práce

Vedoucí práce: prof. MUDr. David Školoudík, Ph.D., FESO, FEAN

Olomouc 2021

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracoval samostatně a použil jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 11. května 2021

Podpis

Děkuji prof. MUDr. Davidu Školoudíkovi, Ph.D., FESO, FEAN za poskytnuté cenné rady, věcné připomínky a vstřícnost při odborném vedení mé diplomové práce. Dále bych chtěl poděkovat MUDr. Petru Duškovi, Ph.D. za odborné rady a věcné připomínky k realizaci mé výzkumné části.

ANOTACE DIPLOMOVÉ PRÁCE

Název práce: Užití magnetické rezonance a transkraniální sonografie u pacientů s Huntingtonovou chorobou

Název práce v AJ: The use of MRI and transcranial sonography in patients with Huntington's disease

Datum zadání: 2020-01-28

Datum odevzdání: 2021-05-11

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav radiologických metod

Autor práce: Bc. Kozel Jiří

Vedoucí práce: prof. MUDr. David Školoudík, Ph.D., FESO, FEAN

Oponent práce:

Abstrakt v ČJ:

Diplomová práce se zaměřuje na možnosti diagnostiky pomocí magnetické rezonance a transkraniální sonografie u Huntingtonovy nemoci. Teoretická část práce se věnuje informacím o Huntingtonově nemoci, diagnostice nemoci a roli neurozobrazovacích metod v diagnostice nemoci, konkrétně užití strukturálního zobrazování magnetickou rezonancí a transkraniálním sonografem. V praktické části je popsán samotný výzkum práce. Cílem výzkumu je ověřit platnost hodnotících znaků na magnetické rezonanci a transkraniální sonografii použitých v diagnostice Huntingtonovy nemoci, jednotlivé znaky vyhodnotit společně s klinickými daty pacientů a najít korelace mezi nálezy na magnetické rezonanci a transkraniální sonografii. Jedná se o kvantitativní výzkum využívající retrospektivní analýzu dat. Obrazová data z magnetické rezonance byla hodnocena dle předem připraveného protokolu a následně zanesena do tabulek pro statistické vyhodnocení. Pro statistickou analýzu byla dále použita klinická data pacientů a naměřená data z TCS vyšetření. Výzkumný soubor čítal 25 pacientů s potvrzenou Huntingtonovou nemocí, kteří byli vyšetřeni magnetickou rezonancí mozku, 21 z nich podstoupilo i vyšetření TCS, a 35 zdravých

jedinců, jež tvořili kontrolní skupinu. Byla potvrzena vyšší míra atrofických a signálních změn na MR u pacientů v porovnání s kontrolní skupinou. Byla prokázána mírná nebo středně silná korelace mezi většinou atrofických změn na MR a věkem. Naopak nebyla prokázána žádná závislost znaků na MR s UHDRS skóre a pouze mírná inverzní korelace byla prokázána mezi počtem repetitivních tripletů CAG a hypersignálními lézemi v bílé hmotě. Analýza klinických hodnot a nálezů na TCS neprokázala žádnou korelaci s věkem nebo počtem repetitivních tripletů CAG. Byla prokázána korelace TCS nálezu v oblasti substantia nigra a UHDRS skóre, ostatní znaky s UHDRS skóre nekorelovaly. Dále byl prokázán vztah mezi měřenou oblastí inzuly a nucleus lentiformis pomocí TCS a některými atrofickými změnami hodnocenými na MR. V rámci budoucích výzkumů je však nutné použít citlivější metody zobrazování, díky kterým budou jasněji definovány nálezy na TCS.

Abstrakt v AJ:

This diploma thesis focuses on the possibilities of diagnostics using magnetic resonance and transcranial sonography in Huntington's disease. The theoretical part deals with information about Huntington's disease itself, disease diagnosis and the role of neuroimaging methods in the diagnosis of the disease, specifically the use of structural magnetic resonance imaging and transcranial sonography. The practical part describes the research of the work itself. The aim of the research is to verify the validity of evaluation criteria on magnetic resonance and transcranial sonography used in the diagnosis of Huntington's disease, to evaluate individual features together with clinical data of patients and to find correlations between findings on magnetic resonance and transcranial sonography. This is a quantitative research using retrospective data analysis. Image data from magnetic resonance imaging were evaluated according to a pre-prepared protocol and subsequently entered into tables for statistical evaluation. Clinical data of patients and measured data from TCS examination were also used for statistical analysis. The research group consisted of 25 patients with confirmed Huntington's disease, of which 21 underwent TCS and all patients underwent brain MRI, and 35 healthy individuals who formed a control group. A higher rate of atrophic and signaling changes in MR was confirmed in HD patients compared to the control group. There was a mild or moderate correlation between most atrophic changes in MR and age. In contrast, no correlation between MR findings and UHDRS scores was

confirmed, and only a slight inverse correlation was demonstrated between the number of CAG triplet repeats and hypersignal lesions in the white matter. Analysis of clinical values and TCS findings showed no correlation with age or number of CAG triplet repeats. The correlation of TCS finding in the area of substantia nigra and UHDRS score was demonstrated, other signs did not correlate with UHDRS score. Furthermore, the relationship between the measured area of the insula and the nucleus lentiformis by TCS and some atrophic changes evaluated on MR was demonstrated. However, in future research, it is necessary to use more sensitive imaging methods, which will more clearly define the findings on TCS.

Klíčová slova v ČJ: Huntingtonova nemoc, magnetická rezonance, transkraniální sonografie, strukturní zobrazování, atrofie, signální změny, UHDRS, CAG

Klíčová slova v AJ: Huntington's disease, magnetic resonance, transcranial sonography, structural imaging, atrophy, signal changes, UHDRS, CAG

Rozsah: 85 stran / 1 příloha

Obsah

Úvod	9
1. Huntingtonova nemoc	10
1.1. Historie	11
1.2. Epidemiologie	11
1.3. Patogeneze a patologické projevy nemoci	12
1.4. Klinický obraz nemoci	15
1.4.1. Motorické symptomy	15
1.4.2. Kognitivní symptomy.....	16
1.4.3. Neuropsychiatrické symptomy	16
1.5. Formy Huntingtonovy nemoci	17
1.5.1. Juvenilní forma	17
1.5.2. Klasická forma	18
1.5.3. Pozdní forma	19
2. Diagnostika Huntingtonovy nemoci	20
2.1. Genetické testování	20
2.2. UHDRS skóre	21
2.3. Role zobrazovacích metod.....	22
3. Neurozobrazovací metody	23
3.1. Magnetická rezonance.....	23
3.1.1. Princip magnetické rezonance, tvorba obrazu, sekvence.....	23
3.1.2. MRI vyšetření strukturálních změn v mozku u pre-HD pacientů	26
3.1.3. MRI vyšetření strukturních změn v mozku u manifestované formy HN.....	29
3.1.4. Využití magnetické rezonance u klinických testů.....	31
3.2. Transkraniální sonografie	32
3.2.1. Užití transkraniální sonografie u Huntingtonovy nemoci.....	33
3.2.2. Shrnutí dosavadních nálezů transkraniální sonografie u Huntingtonovy nemoci	37
4. Metodika výzkumu	38
4.1. Výzkumné cíle a hypotézy	38
4.2. Charakteristika souboru	38
4.3. Metoda sběru dat.....	39
4.4. Realizace výzkumu	41
4.4.1. Hodnocení znaků na magnetické rezonanci.....	41
4.4.2. Hodnocení znaků transkraniální ultrasonografií.....	50
4.5. Metody zpracování – statistická analýza.....	51
5. Výsledky výzkumu	52
5.1. Atrofické a signální změny v mozku na magnetické rezonanci.....	52
5.2. Korelace naměřených hodnot na magnetické rezonanci a klinických dat	54

5.3.	Korelace naměřených hodnot transkraniální sonografie a klinických dat.....	55
5.4.	Korelace nálezů na magnetické rezonanci a transkraniální sonografii	55
6.	Diskuze	57
6.1.	Hodnocení znaků na magnetické rezonanci.....	57
6.2.	Korelace naměřených hodnot na magnetické rezonanci a klinických dat	59
6.3.	Korelace naměřených hodnot transkraniální sonografie a klinických dat.....	61
6.4.	Korelace nálezů na magnetické rezonanci a transkraniální sonografii	62
6.5.	Limitace výzkumu	62
6.6.	Návrhy pro budoucí výzkumy.....	63
Závěr	64
Referenční seznam:	65
Seznam zkratk	83
Seznam příloh	85

Úvod

Huntingtonova nemoc (HN) je neurodegenerativní onemocnění, jež postihuje centrální nervový systém a způsobuje mimovolní pohyby pacienta, změnu osobnosti a intelektuální úpadek. Progrese onemocnění má devastující účinek na struktury mozku, a tím i na samotné funkce mozku. Neurozobrazovací metody poskytují možnosti hodnocení těchto změn u pacientů s HN.

Strukturní zobrazování magnetickou rezonancí se hojně užívá v rámci výzkumu HN, protože umožňuje vizualizovat makroskopické změny mozkových tkání u pacientů s HN in vivo. Tato technika hraje méně významnou roli v rámci klinické diagnostiky v porovnání s jinými neurodegenerativními nemocemi, a to z důvodu genetického testování, avšak poskytuje důležité informace o progresi nemoci a posuzování efektivity léčby. (Roth, 2010; Scahill et al., 2017)

Transkraniální sonografie (TCS) mozkového parenchymu patří mezi neinvazivní zobrazovací techniky, které v posledních dvou dekádách zaznamenaly velký rozvoj. TCS se stala spolehlivým a citlivým nástrojem při hodnocení extrapyramidových pohybových poruch, zejména v diferenciaci parkinsonických syndromů. Doposud bylo vydáno pouze malé množství studií, které zkoumaly využití TCS u Huntingtonovy nemoci, proto užití má TCS v současné době spíše doplňkový charakter, avšak nové technologické pokroky by mohly význam užívání TCS značně zvýšit. (Faveratto et al. 2017; Krogias et al., 2010)

Nálezy na těchto modalitách slouží k lepšímu porozumění vztahu mezi funkčními změnami u pacienta a postupující makroskopicky zaznamatelnou patologií mozku. Čím více porozumíme vývoji patologických změn v průběhu onemocnění, tím lépe budeme moci vyhodnotit efektivitu nových léků a zlepšit samotný diagnostický proces.

V České republice existuje Společnost pro pomoc při Huntingtonově chorobě (SPHCH), která byla založena MUDr. Janou Židovskou, CSc. v roce 1991. Cílem této společnosti je podpora a vzdělávání zaměřené na pomoc pacientům trpícím HN a jejich rodinám. Odhad počtu pacientů s HN v České republice je kolem 700 až 1 000 nemocných, přičemž se předpokládá, že v riziku onemocnění je dalších přibližně 4 000 až 5 000 jedinců. (Vondráčková et al., 2014)

1. Huntingtonova nemoc

Huntingtonovu nemoc řadíme mezi neurodegenerativní onemocnění centrální nervové soustavy. Nemoc se vyznačuje mimovolnými pohyby, intelektuální degradací a změnami osobnosti pacienta.

HN patří mezi autozomálně dominantně dědičné nemoci, z čehož vyplývá, že obě pohlaví jsou postihnuty stejnou mírou, a protože se jedná o vertikální typ dědičnosti, je patrné, že se nemoc bude vyskytovat prakticky v každé generaci.

Nemoc je způsobená mutací genu Huntingtin (označovaným také jako Htt nebo IT-15), konkrétně dochází k expanzi tripletu CAG (Cytosin-Adenin-Guanin), přičemž za kritickou hranici pro manifestaci HN považujeme 40 repetic na krátkém raménku 4 chromozomu. Již v roce 1983 se podařilo objevit genetický marker nemoci, avšak samotný gen IT-15 byl objeven až o deset let později. (Vondráčková et al., 2014; Roth, 2010)

První klinické příznaky u klasické formy se objevují mezi 35. – 45. rokem života, avšak nástup nemoci je velice individuální a může začít v jakémkoliv věku. V případě, že se nemoc projeví do 20 let života, jedná se o juvenilní formu Huntingtonovy choroby. Existuje ještě třetí forma, u které pozorujeme nástup onemocnění až po 60. roce života, takzvaná forma s pozdním nástupem. U všech forem této nemoci však dochází k značnému úbytku duševních a tělesných schopností, což vede k úplné závislosti na pomoci okolí a následně ke smrti. (Vondráčková et al., 2014)

Přestože byla Huntingtonova nemoc popsána již před více než sto lety, stále nebyl vyvinut a schválen žádný lék na kauzální léčbu této nemoci. V péči o pacienta se uplatňuje symptomatická léčba, která pomáhá mírnit některé z nepříjemných projevů nemoci a může zlepšit kvalitu a délku života nemocného. (Bachoud-Lévi et al., 2019)

Ze studií z Dánska, Norska a Nizozemí vyplývá, že nejčastější příčinou smrti v důsledku komplikací HN jsou pneumonie, které tvoří 40 % - 55 % celkových příčin úmrtí spojených s Huntingtonovou nemocí (z toho 89,4 % tvoří úmrtí spojená s aspirační pneumonií), následovaná kardiovaskulárními komplikacemi.

Ze statistik dále vyplývá, že mezi pacienty s HN dochází k častějšímu výskytu sebevražd oproti běžné populaci. (Solberg et al., 2018; Sorensen a Fenger, 1992; Heemskerk a Roos, 2010)

1.1. Historie

První zmínka o nemoci se datuje do roku 1374 a lidé ji říkali „tančící mánie“. Výraz chorea (chorea – choros – tanec) poprvé použil Paracelsus (1493-1541), který tímto slovem označoval nekoordinované pohyby končetin a trupu. Angličtí kolonizátoři označovali tuto nemoc jako „tanec svatého Víta“.

Neporozumění této nemoci vedlo v tehdejší společnosti k obviňování, že daný člověk je posednut ďáblem, a je velmi pravděpodobné, že spousta pacientů s Huntingtonovou chorobou zemřela v rámci praktik spojených s čarodějnickými procesy.

První publikovaný článek o této nemoci, vydaný roku 1872, sepsal mladý lékař George Huntington pod názvem *On Chorea*, podle nějž byla následně nemoc pojmenována. (Zuccato et al., 2010; Roth, 2010)

1.2. Epidemiologie

Huntingtonovu nemoc řadíme mezi vzácná onemocnění, její incidence je přibližně 1 nemocný na 10 000 – 15 000 obyvatel. Výskyt nemoci můžeme pozorovat ve všech etnických skupinách, avšak nejvyšší prevalenci onemocnění pozorujeme u lidí evropského původu a v zemích, které v dřívějších doba Evropané kolonizovali.

Celosvětová prevalence HN je však stále velmi málo zmapovaná a je pouze velmi malé množství dat z rozvojových zemí, proto není možné s jistotou potvrdit, že prevalence nemoci v rozvojových zemích není stejně vysoká jako například v západní Evropě. (Kay et al., 2017)

Analýzou studií, které sledovaly prevalenci nemoci v různých oblastech světa, bylo zjištěno, že jsou až desetinásobné rozdíly prevalence v různých zeměpisných oblastech. Tyto rozdíly jsou způsobeny rozdílnou metodikou zjišťování případů a diagnostickými kritérii nemoci. Existují však konzistentní důkazy o nižší incidenci v Asijské populaci. Studie také potvrzují zvýšení prevalence nemoci v Austrálii, Severní Americe a západní Evropě v posledních padesáti letech. (Rawlins et al., 2016)

První data o počtu osob s diagnózou G10 (Huntingtonova nemoc) v České republice byla zaznamenána Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS) v roce 2012, kdy počet nemocných dosáhl 444 a v následujícím roce byl 432. Počet pacientů bude však pravděpodobně vyšší, neboť část nemusí být diagnostikovaná správně. Někteří pacienti nebyli diagnostikováni vůbec nebo své údaje o diagnóze neposkytli. V České republice by dle odhadu mělo být asi 700 až 1000 nemocných s tím, že další 4 000 až 5 000 příbuzných osob může být v riziku onemocnění. (Vondráčková et al., 2014)

Juvenilní forma Huntingtonovy nemoci, která se projevuje před 20. rokem života je vzácnější a tvoří okolo 5 % všech případů onemocnění. O klasické formě onemocnění mluvíme v případě, kdy došlo k prvním klinickým projevům onemocnění mezi 20. a 60. rokem života. Klasickou formou Huntingtonovy nemoci trpí 90 % z celkového počtu nemocných. Třetí a poslední formou je Huntingtonova nemoc s pozdním nástupem, tedy s nástupem příznaků po 60. roce života, která je stejně vzácná jako Juvenilní forma a tvoří okolo 5 % však případů. (Roth, 2010)

1.3. Patogeneze a patologické projevy nemoci

Huntingtin je protein, který je obsažen ve všech buňkách lidského těla a podílí se na řadě pochodů v organismu, přesto však jeho fyziologická role stále není dostatečně zmapovaná. Svou roli sehraává v rámci transkripčních procesů a axonálního transportu. Dále má vliv na regulaci exprese neurotrofních faktorů, které mají vliv na podporu striatálních buněk a jejich vývoj v rámci ontogeneze.

Zmnožením repetice CAG tripletu dochází k patologické mutaci genu, což má za následek strukturální i funkční změny huntingtinu. Zdá se, že mutovaný gen neztrácí svoji funkci úplně, ale jeho funkce je pozměněna natolik, že dochází ke změnám ve struktuře výsledného proteinu, které jsou pro organismus toxické (Roth, 2010)

Pozměněný huntingtin způsobuje neurální dysfunkci a následnou smrt neuronů řadou mechanismů. Výsledkem těchto mechanismů je tvorba abnormálních agregátů, které mají účinky na buněčnou proteostázu, axonální transport, transkripci, translaci, mitochondriální a synaptickou funkci. Mutace genu selektivně ovlivňuje středně ostnaté neurony v oblasti striatu, které mají vliv na míru kinetických pohybů nemocného. (Bates et al., 2015; Plotkin a Surmeier, 2015; Ross a Tabrizi, 2011)

V časném stádiu Huntingtonovy nemoci dochází k úbytku určité podskupiny striatálních neuronů obsahujících neurotransmitery GABA + enkefalin, jež jsou zapojeny do nepřímé motorické dráhy bazálních ganglií. To má za následek hyperaktivitu thalamomotorických spojů, jejímž následkem jsou projevy chorey.

V další fázi onemocnění dochází k úbytku neuronů obsahujících neurotransmitery GABA + substance P + dynorfin, které jsou zapojeny do přímé motorické dráhy. Tímto procesem dojde k utlumení chorey a začne se projevovat dystonie s pozdějším nástupem extrapyramidového akineticko-rigidního syndromu. (Roth, 2010)

Huntingtonovu nemoc provází kromě motorických symptomů také mentální symptomy. Zdá se, že většina těchto symptomů má původ ve změnách třech funkčních okruhů striata, které jsou spojeny s určitými oblastmi frontálních laloků. Jedná se o dorzolaterální prefrontální okruh, cingulátový okruh a laterální orbitofrontální okruh.

Názvy syndromů jsou odvozené od dané oblasti. Dorzolaterální prefrontální syndrom se projevuje narušením exekutivních kognitivních funkcí, jako je například řešení problémů, schopnost učení či paměť. Orbitofrontální syndrom se vyznačuje špatným zpracováním emocí, neschopností chápat sociální vztahy a disinhibovaným chováním (př. kompulzivita). Přední cingulátový syndrom se projevuje apatií a v některých případech až akinetickým mutismem.

Další postižené oblasti, které mají vliv na psychiku nemocného, jsou například nucleus raphe, kde dochází k tvorbě serotoninu, jehož nedostatek způsobuje stavy deprese a úzkosti, nebo locus coeruleus, ve kterém dochází k tvorbě noradrenalinu a má vliv na spánek a bdění. Změny nastávají také v oblasti substantia nigra a mezolimbického a mezokortikálního systému, kde dochází k tvorbě dopaminu, jež má vliv na kognitivní, afektivní a motivační funkce a chování.

Za afektivní poruchy u Huntingtonovy nemoci jsou pravděpodobně zodpovědné změny v oblasti přední části nucleus caudatus. Schizofrenní stavy včetně bludů se objevují v pozdějších stádiích nemoci, avšak u juvenilní formy dochází k výrazným změnám již v počátcích onemocnění. Tyto stavy jsou spojovány s patologickými procesy v oblasti ventrálního striatu a nucleus accumbens. (Libiger, 2004; Roth, 2010)

Ačkoli Huntingtonova choroba je pozdě se manifestující neurodegenerativní nemoc, studie na myších a užití neurozobrazovacích metod u presymptomatických pacientů naznačují, že nemoc může ovlivnit i neurologický vývoj pacienta.

Tato tvrzení potvrzuje výzkum na tkáních lidských plodů ve třináctém týdnu těhotenství, které byly nositeli mutovaného genu. Rozbor tkání potvrdil abnormality ve vyvíjecím se kortexu, včetně nefyziologické lokalizace mutagenního huntingtinu a junkčních proteinových komplexů, poruch polarity neurálních progenitorů a diferenciaci, abnormální ciliogeneze a změny v mitóze a průběhu buněčného cyklu.

Stejné jevy byly pozorovány u myších embryí, kde byly tyto abnormality spojovány s interkinetickou jadernou migrací progenitorových buněk. Z toho vyplývá, že Huntingtonova nemoc není pouze degenerativní onemocnění, ale má vliv i na neurologický vývoj pacienta. (Barnat et al., 2020)

Studie post-mortem prokázaly difúzní atrofii v oblasti nucleus caudatus a putamen. V menší míře byla zasažena také oblast globus pallidus a nucleus accumbens. Pro určení míry poškození mozku u pacientů s Huntingtonovou nemocí byla vyvinuta pětistupňová klasifikační škála.

Stupeň 0 označuje takový stav, kdy nebyly nalezeny žádné patologické změny spojené s Huntingtonovou nemocí. Stupeň 1 představuje mírnou fibrilární astrocytózu na mikroskopické úrovni, ale žádné patrné makroskopické změny v nucleus caudatus či putamen. Stupeň 2 označuje makroskopické změny v oblasti nucleus caudatus a putamen, ale bez změn v oblasti globus pallidus. Stupeň 3 představuje fibrilární astrocytózu v bočním segmentu globus pallidus, avšak mediální segment globus pallidus je nezasážen. Stupeň 4 označuje zmenšení nucleus caudatus se změnou barvy na žlutohnědou, je patrné rozšíření předních rohů laterálních komor a atrofie v nucleus accumbens.

Ve třetím a čtvrtém stupni nalezneme patologické změny i v jiných oblastech mozku, například thalamu, subthalamického jádra, bílé hmoty a mozečku. Nálezy také potvrdily vysokou variabilitu atrofie mozkové kůry v těchto stádiích. (McColgan a Tabrizi, 2018)

Pokroky v neurozobrazovacích metodách, zvláště pak zobrazování magnetickou rezonancí, potvrdily tyto časně patologické nálezy in vivo. Zejména dobře popsána je

objemová ztráta šedé hmoty v oblasti nucleus caudatus a putamen nebo bílé hmoty v oblasti striatu a kortexu. (Tabrizi et al., 2011)

1.4. Klinický obraz nemoci

Huntingtonova nemoc je charakterizována motorickými, kognitivními a psychiatrickými příznaky. Ve většině případů se nemoc začne projevovat v dospělosti okolo 40. roku života. Od okamžiku projevů symptomu onemocnění dochází k jejich postupnému rozvoji v průběhu 15 až 20 let, které následně vedou k smrti pacienta, nejčastěji z důvodu pneumonie.

Za pacienty s manifestovanou formou nemoci označujeme ty, kteří mají jednoznačně přítomné extrapyramidové symptomy (chorea, dystonie, bradykineze, rigidita) v těch případech, kdy pro tyto symptomy není jiné vysvětlení.

Psychiatrické, kognitivní a jemné motorické symptomy se mohou objevit ještě dříve, než dojde k manifestaci onemocnění. Této fázi říkáme prodromální a pacienti patří do skupiny s premanifestovanou formou nemoci. Je důležité si uvědomit, že choroba představuje značnou zátěž ještě před klinickou manifestací nemocí a je vhodné některé příznaky léčit v prvopočátcích.

Po klinické stránce jsou pacienti s premanifestovanou formou jen těžko rozpoznatelní od kontrolní skupiny, ale již v této době dochází k neurobiologickým změnám, a to včetně striatální atrofie a ztráty kortikostriatální konektivity.

Diagnóza manifestované Huntingtonovy nemoci se provádí pomocí stanovení UHDRS – TSM skóre, podle kterého je progresse onemocnění rozdělena do pěti fází.

Výsledkem progresse onemocnění je ztráta funkční samostatnosti a nutnost dlouhodobé speciální péče. (Ghosh a Tabrizi, 2018; Vondráčková et al., 2014)

1.4.1. Motorické symptomy

Poruchy pohybu u Huntingtonovy nemoci lze rozdělit do dvou fází. První fáze – hyperkinetická se vyznačuje výraznou choreou v raných stádiích nemoci, která je následována fází plató. (Dorsey, 2013) Druhá fáze – hypokinétická je charakterizována bradykinezí, dystonií, poruchami rovnováhy a chůze. Hypokinétické projevy jsou spojovány s délkou trvání nemoci a množstvím repetitivních CAG, zatímco u chorey tyto souvislosti prokázány nebyly. (Rossenblatt et al., 2006)

K hodnocení motorických funkcí se užívá škála UHDRS - TMS (Více v kapitole 2.2. UHDRS skóre), která hodnotí pohyby očí, řeč, pohyby rukou, dystonii, choreu a chůzi. Tato škála je vhodná k opakovanému hodnocení a sledování změn v průběhu progresu onemocnění. (Tabrizi et al., 2013)

1.4.2. Kognitivní symptomy

Kognitivní symptomy lze pozorovat již mnoho let před nástupem klinických příznaků a jsou spojovány s patologickými změnami v subkortikální oblasti. V počátcích Huntingtonovy nemoci se objevuje demence subkortikálního typu, které můžeme pozorovat i u jiných neurodegenerativních onemocnění jako je Parkinsonova nemoc, Wilsonova nemoc či roztroušená skleróza. S progresí onemocnění postupuje i korová atrofie mozku a přidávají se symptomy příznačné pro kortikální typ demence, jako je tomu například u Alzheimerovy nemoci.

Dochází k poruše soustředění a schopností se učit novým věcem, a s tím spojené ztrátě sebedůvěry. Mění se psychomotorické tempo, kdy pacienti nejsou schopni vytvářet domněnky, dochází k narušení abstraktního myšlení a postupně se zhoršuje paměť, zejména krátkodobá.

Objevuje se dysexekutivní syndrom, který se projevuje neschopností plánovat, setrávat v nějaké činnosti či řešit dané problémy, což má u mnohých pacientů za následek ztrátu zaměstnání a neschopnost vykonávat běžné aktivity.

U pacientů se vyskytují poruchy řeči ve smyslu narušení rytmu a intonace hlasu. V pozdějších fázích onemocnění může nastat ztráta schopnosti porozumět obsahu řeči.

Zrakový deficit se projevuje zhoršenou schopností rozpoznávání tváří, rozeznávání emočního obsahu z tváří druhých nebo také problémy s orientací v prostoru. Vizuální paměť je obvykle poškozena již v brzkých fázích onemocnění. (Papoutsis et al., 2014; Roth, 2010; Vondráčková et al., 2014)

1.4.3. Neuropsychiatrické symptomy

U Huntingtonovy nemoci se může objevit celá řada neuropsychiatrických příznaků, a to včetně apatie, úzkosti, podrážděnosti, deprese, obsedantně kompulzivního chování nebo psychózy.

Většinou lze pozorovat dva typy projevů neuropsychiatrických symptomů. V prvním typu dominuje pasivita pacienta, kdy se začne projevovat nezájem o sebe a své okolí, což vede k rozvoji apatie a emocionálnímu oploštění. Tyto projevy mohou mít v důsledku vliv na sociální život pacienta a schopnost nadále vykonávat práci. Tyto symptomy se mohou projevit mnoho let před nástupem motorických symptomů.

V druhém případě se rozvíjí poruchy chování a změny osobnosti, které mají naopak projev produktivního charakteru. Jedná se o zvýšenou podrážděnost pacientů nebo úzkostné stavy, které se mohou projevit jako fyzická bolest hlavy či zad nebo formou zažívacích potíží.

Během rozvoje nemoci se mohou objevit psychotické projevy, paranoidní chování a následné agresivní chování. K halucinacím dochází velmi vzácně. Pro mnohé pacienty je velice těžké se smířit s důsledky, které nemoc přináší a může dojít k popírání problémů spojených s nemocí, které pacient již není schopen sám řešit. (McColgan a Tabrizi, 2018; Roth, 2010)

1.5. Formy Huntingtonovy nemoci

U Huntingtonovy nemoci rozlišujeme 3 formy: juvenilní, klasickou a pozdní. Obecně lze určit, kterou formou pacient trpí podle věku, ve kterém došlo k prvním projevům onemocnění. První příznaky mohou být psychického (psychiatrické a kognitivní) nebo neurologického charakteru (motorické, pohybové). U každého pacienta jsou příznaky velmi individuální, a dokonce ani v rodině s výskytem nemoci se příznaky nemusí shodovat. (Vondráčková et al., 2014)

1.5.1. Juvenilní forma

Juvenilní forma (také Westphalova varianta) nemoci postihuje, u nichž se projevují první příznaky již před dvacátým rokem života. Jedná se přibližně o 5 % všech případů Huntingtonovy nemoci, přičemž v 1 % až 2 % případů dochází k manifestaci nemoci před 10. rokem života. V případě, že je u pacienta prokázáno dosažení 60 a více repetit CAG, je vysoká pravděpodobnost rozvinutí juvenilní formy. To ovšem není pravidlem, neboť u více než 50 % pacientů s touto formou bylo detekováno méně než 60 repetit.

Z klinických symptomů převládá dystonie, bradykineze a parkinsonské příznaky, jako například myoklonus či epileptického záchvatu. Tyto příznaky představují další rozdíl mezi juvenilní formou a klasickou formou onemocnění, u něž dominují příznaky spojené s choreou.

Prvními příznaky mohou být kognitivní a behaviorální změny, proto je nutné věnovat pozornost neobvyklým změnám v chování, nedostatku koncentrace či náhlému zhoršení ve škole. Mnoho časných symptomů může být přehlédnuto z důvodu nástupu puberty.

Ve střední fázi onemocnění se často projevuje kachexie, což má za následek velké ztráty hmotnosti a je nutné tento problém efektivně řešit. S progredující nemocí dochází k častějším pádům a zraněním pacienta, které společně s dystonickými posturami vedou k imobilizaci nemocného. Z důvodu těžké kachexie spojené s dysfagií je často nutné zavedení perkutánní gastrostomie. Dochází k projevům úplného mutismu. V závěru onemocnění dochází k zánětlivým komplikacím a nemocný umírá v marantickém stavu. Ve většině studií se udává průměrná délka života 10 let od prvních projevů nemoci. (Reetz et al., 2015; Roth, 2012)

1.5.2. Klasická forma

Obvyklý nástup nemoci je kolem 40. roku života a postihuje přibližně 90 % všech pacientů s Huntingtonovou nemocí, přičemž symptomy bývají velmi nespecifické – depresivní stavy, poruchy chování, změny v povaze pacienta. V časných stádiích se projevují mimovolní pohyby a porucha cílených pohybů. Dále se projevuje nejistota v chůzi, porucha řeči, problémy s polykáním potravy, kachexie či inkontinence.

V dalším stádiu nemoci projevy chorey ustupují, a naopak se začne projevovat dystonie, přičemž pacient postupně přichází o schopnost sám se o sebe starat a je odkázán na odbornou péči okolí.

Předpokládaná délka přežití od prvních symptomů se pohybuje mezi 15 až 20 lety. Pacienti umírají v nezadržitelném marasmu na infekce a jejich druhotné komplikace. (Roth, 2010; Vondráčková et al., 2014)

1.5.3. Pozdní forma

Přesné věkové rozmezí, do kterého spadá nástup pozdní formy Huntingtonovy nemoci, není jednoznačně stanovené. Někteří autoři definují věk nástupu pozdní formy nemoci po 50. roce života, avšak novější studie se přiklánějí k pozdějšímu období, a to po 60. roce života. 4,4 % až 11,5 % jedinců s Huntingtonovou chorobou má nástup nemoci po 60. roce, přičemž pozdní diagnostika může být způsobena heterogenitou projevů nemoci a nepotvrzeným výskytem nemoci v rodinné anamnéze.

Ačkoliv se nejčastěji projevují obtíže ve smyslu motorických disfunkcí, často také pozorujeme kognitivní a psychiatrické symptomy. Bylo však zjištěno, že kognitivní dysfunkce představuje v této skupině větší zdravotní problémy než chorea.

Obecně se předpokládá, že pozdní nástup nemoci má mírnější progresi v porovnání s klasickou formou, avšak je nutné poznamenat, že s vyšším věkem se objevuje i vyšší škála komorbidit, což znemožňuje přesné určení prognózy onemocnění. (Chaganti et al., 2017)

2. Diagnostika Huntingtonovy nemoci

V rámci diagnostiky Huntingtonovy nemoci hraje velkou roli rodinná anamnéza. V případě, že se v rodině vyskytuje předek, u kterého byla potvrzená přítomnost neuropsychické nemoci, a zároveň se projevují poruchy chování, kognitivní deficit a dyskinetické problémy u aktuálně nemocného, je zde vysoká pravděpodobnost diagnózy Huntingtonovy nemoci.

K potvrzení nemoci u pacienta s klinickým podezřením používáme diagnostický konfirmační test, který nám téměř ze 100 % potvrdí diagnózu. S testem musí pacienty vždy předem souhlasit a písemně svůj souhlas potvrdit. Pro vyhodnocení testu je nutný odběr krve. (Roth, 2010)

Klinickou diagnózu Huntingtonovy nemoci stanovujeme podle rozvoje degenerace motorických funkcí. Nástup klinických projevů stanovujeme podle testu UHDRS (Unified Huntington's disease rating scale), který má až 99% spolehlivosti. Kombinace genetického testování, při kterém se měří počet repetitivních CAG a UHDRS je považováno za zlatý standard v diagnostice nemoci. (Testa a Jankovic, 2019)

2.1. Genetické testování

První testy pro diagnostiku Huntingtonovy choroby se objevili po roce 1983, a to díky objevu genetického markeru nemoci na chromozomu 4. Tento objev umožnil tvorbu prediktivních a presymptomatických testů pro pacienty s podezřením na Huntingtonovu chorobu. Samotný gen označovaný jako Htt nebo IT-15 byl objeven o deset let později, což vedlo k možnosti přímého testování mutace v genu IT-15.

Gen IT-15 je rozšiřující se a nestabilní segment DNA, který se skládá z opakujícího se trinukleotidu cytosin-adenin-guanin (CAG), jež kóduje tvorbu proteinu huntingtinu, zapojeného do funkce nervových buněk.

Zdravá populace má obvykle 11 až 26 opakování tripletu, kdežto pacienti s Huntingtonovou nemocí mají repetitivních více než 40. Počty repetitivních můžeme rozdělit následovně: Do 26 repetitivních považujeme jedince za zdravého; 27 až 35 CAG repetitivních značí nulovou penetranci (nemoc se neprojevuje) a meiotickou instabilitu (riziko většího počtu CAG v další generaci); při 36 až 39 tripletech je riziko penetrance společně meiotickou instabilitou; 40 a více tripletů CAG značí Huntingtonovou chorobu.

Genetické testování měřící CAG expanzi má vysokou sensitivitu (98,8 %) a specifitu (100 %). Asi v 1 % případů může genetický test potvrdit fenotypický podobný stav jako u Huntingtonovy nemoci. Těmto onemocněním říkáme Huntingtonské fenokopie, a patří sem například spinocerebelární ataxie, dentato-rubro-pallidolusianská atrofie, neuroferritinopatie a další. (Kucharík et al., 2009; Pagan et al., 2017)

Přímé testování mutace pomocí PCR metody značně zjednodušilo technické aspekty genetického testování u pacientů s Huntingtonovou nemocí. Testování je nyní levnější, rychlejší, dostupnější a také přesnější. K přímému testování genu není potřeba rodinné anamnézy a vzorku krve od různých členů rodiny. (Quaid, 2017)

Huntingtonovu nemoc lze odhalit pomocí genetických testů ještě dříve, než se projeví symptomy nemoci. Tyto testy nazýváme presymptomatické neboli prediktivní. Používají se pro osoby, u kterých je riziko, že mutovaný gen zdědili po jednom ze svých rodičů nebo prarodičů. Do této skupiny patří také prenatální testování, při němž je testován nenarozený plod, a také preimplantační genetická diagnostika. (Vondráčková et al., 2014)

Preimplantační genetické testování je dostupné pro páry, u nichž hrozí riziko přenesení mutačního genu na své potomky. Samotný proces probíhá v kombinaci s in vitro oplodněním. Po oplodnění vajíček v Petriho miskách se čeká, než se embryo dostane do vhodné fáze ke genetickému testování. Pouze ta embrya, které neobsahují mutovaný gen, jsou zavedena do ženského lůna s nadějí, že se některé embryo ujme a žena plod donosí. Nevýhodou tohoto procesu je velmi vysoká cena. (Quaid, 2017)

2.2. UHDRS skóre

Motorická dysfunkce patří mezi hlavní projevy Huntingtonovy nemoci. Nepředvídatelné a nahodilé pohyby označujeme jako choreu, z toho pochází také název Huntingtonova chorea. Pro hodnocení motorických poruch lze využít řadu stupnic, které se zaměřují na klasifikaci motorických příznaků.

Na základě šetření The International Parkinson and Movement Disorder Society vyšlo doporučení, že pouze škála UHDRS - TMS (Unified Huntington's Disease Rating Scale-Total Motor Score) je vhodná pro hodnocení závažnosti příznaků Huntingtonovy nemoci.

Další navrhované, avšak méně přesné stupnice jsou: Abnormal Involuntary Movement Scale, UHDRS-TMS4, kvantifikované neurologické vyšetření, Marsden a Quinn Chorea severity scale.

UHDRS-TSM skóre se skládá z šesti sekcí (motorická, kognitivní, behaviorální, funkční hodnocení, soběstačnost a celková funkční kapacita). Hodnotí se 15 položek s maximálním skóre 124 bodů. Mezi položky patří hodnocení chorey, dystonie, parkinsonismu, motorického výkonu, okulomotorických funkcí a rovnováhy. (Mestre et al., 2018)

Základní škála UHDRS obsahuje pouze 4 oblasti: motoriku, kognitivní funkce, dotazy na změnu chování a hodnocení funkčních schopností. Dle této škály se hodnotila Huntingtonova nemoc po celém světě, i v České republice. K posouzení progresu onemocnění se hodnocení opakuje jednou ročně. (Cook et al., 2010)

2.3. Role zobrazovacích metod

Neurozobrazovací metody hrají méně významnou roli v rámci určování klinické diagnózy Huntingtonovy nemoci v porovnání s jinými neurodegenerativními onemocněními, jako je například Alzheimerova choroba, a to díky přesnosti a dostupnosti prediktivního a diagnostického genetického testování. Avšak tyto metody nám umožňují vizualizovat in vivo destruktivní účinky nemoci v oblasti mozku.

Informace získané z těchto metod nám pomáhají pochopit vztah mezi funkčními změnami u pacienta a postupujícími patologickými změnami způsobenými nemocí. Lepší porozumění vývoje patologií s postupující nemocí může pomoci samotné diagnostice, a také k hodnocení účinnosti nových léků. (Aylward et al., 2011; Ross et al., 2014; Tabrizi et al., 2012)

3. Neurozobrazovací metody

Užití neurozobrazovacích metod nám umožňuje vizualizovat změny způsobené Huntingtonovou nemocí v mozku. Jelikož lze tato vyšetření provádět opakovaně, pokud je to v silách pacienta, můžeme vidět postupnou progresi tohoto onemocnění.

Užití neurozobrazovacích metod v rámci sledování progresu onemocnění je stále více na vzestupu. Tyto metody poskytují jak strukturální informace (CT, MRI, TCS aj.), tak funkční informace (fMRI, PET, SPECT aj.). V porovnání s jinými metodami je užití magnetické rezonance u Huntingtonovy choroby nejvíce zdokumentováno a standardizováno, a proto lze vyšetření lépe reprodukovat na různých výzkumných pracovištích. (Scahill et al., 2017)

V této diplomové práci se budeme věnovat dvěma zobrazovacími metodami, a to magnetické rezonanci a transkraniální sonografii. Obě tyto metody pracují bez škodlivého ionizujícího záření a jsou tedy pro výzkum vhodnější.

3.1. Magnetická rezonance

3.1.1. Princip magnetické rezonance, tvorba obrazu, sekvence

Magnetická rezonance patří mezi zobrazovací metody, u kterých k zobrazení tkání neužíváme ionizující záření, ale vliv magnetického pole. Zobrazení tkání je odlišné, neboť se liší svým složením a interakcí s magnetickým polem. Magnetické pole působí na elektricky nabitě částice v jádře – protony. Protony stále rotují kolem své osy, a tím utváří v okolí magnetické pole. Atomy se sudým počtem protonů v jádře tuto schopnost ztrácejí, neboť se jejich magnetické pole navzájem vyruší.

Vodík má pro svůj jediný, neustále se točící proton nejsilnější magnetické vlastnosti, a protože je hojně zastoupen v lidském těle, dokáže vhodně zobrazit tkáně na magnetické rezonanci. Jiné prvky s lichým protonovým číslem lze také použít, avšak jejich signál je podstatně nižší než signál vodíku. (Kozel, 2019)

V přirozeném stavu má vodík magnetický moment v libovolné orientaci, ale po vložení do magnetického pole (které je generováno magnetickou rezonancí) se magnetické momenty vyrovnají do paralelní nebo antiparalelní pozice. Více protonů nalezneme v paralelním uspořádání magnetického pole, neboť vyžaduje méně

energie. Rozdíl mezi množstvím uspořádání paralelních a antiparalelních protonů je závislé na několika faktorech, včetně síly magnetického pole.

Uvnitř magnetické rezonance se nachází supravodivá kovová cívka, kterou prochází proud, čímž se generuje silné magnetické pole (B_0). Otočení vodíkových protonů v určitém pohybu vlivem vnějšího magnetického pole se říká precese. Chování protonu v magnetickém poli popisuje takzvaná Larmorova rovnice.

Když je osoba umístěna do magnetického pole (B_0) dochází ke srovnání vodíkových protonů v těle člověka společně se silou magnetického pole (B_0). Toto magnetické pole se nazývá podélná magnetizace.

K vytvoření měřitelného signálu, ze kterého dostaneme výsledný obraz, použijeme rychlý radiofrekvenční puls, který naruší srovnání postavení protonů v rámci magnetického pole. Protony absorbují energii pulzu a přechází do příčné magnetizace, kterou již měří cívka fungující na principu elektromagnetické indukce.

Jakmile je radiofrekvenční puls vypnut, dochází k opětovnému srovnání protonů s magnetickým polem B_0 . Času, kdy dojde k obnovení původního stavu, říkáme relaxační čas. T_1 relaxační čas udává dobu, za kterou dojde k 63 % původní podélné magnetizace. T_2 relaxační čas je dán poklesem příčné polarizace na 37% původní hodnoty. Časy se různí v závislosti na složení jednotlivých tkání.

Tvorba obrazu spočívá ve složitém matematickém převedení signálů z lidského těla do dvourozměrného obrazu, tomuto procesu se říká Fourierova transformace. Míra signálu je největší ve středu vyšetřované oblasti a směrem k periférii klesá. (Currie et al., 2013; Ferda et al., 2015; Vomáčka, 2015)

T1 relaxační čas a T1 vážené obrazy

T_1 relaxace je proces, při kterém si protony vyměňují energii se svým okolím a navrací se do svého původního nižšího stavu energie, přičemž se obnovuje podélná magnetizace. Velikost molekul v mřížce ovlivňuje rychlost Brownova pohybu, a tím i rychlost návratu.

Nejkratší T_1 relaxační čas mají středně velké molekuly (například tuk), protože frekvence jejich pohybu je blízka Larmorově frekvenci. Menší molekuly (např. vody) se pohybují příliš rychle, a naopak velké molekuly (např. proteiny) se pohybují příliš

pomalou, a proto je jejich výsledný T1 relaxační čas delší. Tkáně, které mají krátký T1 relaxační čas jsou zdrojem mnoha signálu a ve výsledném obraze se projeví jako hypersignální (světlé na T1 vážených obrazech). (Currie et al., 2013; Seidl, 2012)

Kontrast mezi tkáněmi umožňuje rozlišení různých struktur od okolí. Míra kontrastu je určena signálem intenzity, které jsou částečně řízeny T1 a T2 relaxačními časy tkáně v obraze. Obraz, ve kterém rozeznáváme intenzitu signálu převážně způsobeným T1 relaxačním časem nazýváme T1 vážený obraz.

T1 vážené snímky jsou převážně tvořeny nastavením času mezi dvěma radiofrekvenčními excitačními pulsy, jedná se o takzvaný Repetition time (TR). Na tvorbě obrazu se podílí více faktorů, ale v případě T1 vážených obrazů má největší vliv právě T1 relaxační čas. (Currie et al., 2013)

T2 relaxační čas a T2 vážené obrazy

Příčná relaxace neboli T2 relaxace popisuje proces, při kterém postupně zaniká transversální magnetizace. K tomuto procesu dochází ze dvou hlavních důvodů. Prvním důvodem je defázování magnetických momentů spinů jednotlivých protonů a ztráta jejich fázové koherence. Dalším vlivným faktorem je statika magnetického pole sousedních protonů v biologických tkáních. Pokles transversální magnetizace z maxima na 37 % původní hodnoty označujeme jako T2 relaxační čas. Výsledný T2 vážený obraz je charakterizovaným dlouhým TE (Echo time) společně s dlouhým TR a maximalizuje vliv transversální roviny. (Seidl, 2012)

V lidské tkáni je T2 relaxace rychlejší proces než T1 relaxace, a to přibližně 5 – 10 násobně (příklad: když T1 je za 300 až 2000 milisekund dojde k T2 za 30 až 150 milisekund). Tkáně mají různé hodnoty T2, například mozek má kratší T2 než mozkomíšní mok. (Currie et al., 2013)

Sekvence

Sekvence můžeme rozdělit do dvou základních skupin na spin-echové sekvence a gradient-echové sekvence. **Spin-echo (SE)** sekvence patří mezi T2 vážené, neboť nehomogenity v poli se kompenzují 180° refokuzací pulsem, kdy čas echa je v polovině své doby. U **Gradient-echo (GE)** sekvence refokuzací puls nenalezneme a sekvence je takzvaně T2* vážená. GE sekvence se užívají například k detekci kalcifikací či drobných hemoragických lézí.

Lze užít i sekvence, u nichž je předpřipravena magnetizace a ve výsledném obraze vidíme potlačený signál tuku nebo likvoru. Tyto sekvence dokážou odhalit některé patologické léze, které by byly v jiné sekvenci zakryty.

STIR (anglicky short time inversion recovery) je sekvence, která potlačuje zvýšený signál tukové tkáně. Je zde využit fyzikální princip, kdy excitační puls nezpůsobí excitaci protonů uvnitř tukové tkáně, neboť se nachází v transverzální rovině, a tedy nedochází ke vzniku signálu

FLAIR sekvence (anglicky fluid-attenuated inversion recovery) užíváme pro eliminaci signálu likvoru. (Seidl a Vaněčková, 2007) FLAIR sekvence je velmi důležitá při zobrazování mozku, neboť má velmi vysokou sensitivitu v celé škále onemocnění. Sekvence dokáže detekovat jemné změny v periférii mozkových hemisfér, v oblasti kolem bazálních komor, v mozkovém kmeni, na rozhraní šedé a bílé kůry mozkové, v periventrikulární oblasti a další. (De Coene et al., 1992)

DWI sekvence (z anglického diffusion-weighted imaging) získává různé hodnoty signálu na základě Brownova pohybu molekul, jedná se tedy o metodu hodnocení molekulárních funkcí v lidském těle. DWI má velký význam v zobrazování mozkových příhod, onemocněních bílé hmoty a v onkologii. Zobrazování pouze konvenčními sekvencemi nám dává pouze anatomické informace, kdežto DWI poskytuje informace o molekulární aktivitě a buněčných funkcích v lidském organismu.

Vědci věří, že difúzně vážené zobrazování ještě nedosáhlo svého maximálního potenciálu a je velmi pravděpodobné, že v budoucnu pomůže zodpovědět další otázky v oblasti fungování mozku. (Baliyan et al., 2016)

SWI sekvence (z anglického susceptibility weighted imaging) dokáže poskytnout informace o jakékoliv tkáni, která má jinou magnetickou susceptibilitu než okolní tkáně, jako například odkysličená krev, hemosiderin, feritin a vápník. Existuje řada neurodegenerativních poruch, u kterých můžeme pozorovat zvýšené hromadění železa v některých oblastech mozku a lze je dobře pozorovat na SWI sekvencích. (Haacke et al., 2009)

3.1.2. MRI vyšetření strukturálních změn v mozku u pre-HD pacientů

Za jedince s premanifestovanou formou Huntingtonovy nemoci (pre-HD z anglického premanifest Huntington disease) považujeme ty, kteří měli pozitivní

prediktivní genetický test, ale v současné chvíli nevykazují dostatečné známky onemocnění, aby byla potvrzená klinická diagnóza Huntingtonovy choroby.

Přestože klinická diagnóza není potvrzena, je dokázáno, že dochází k jemným funkčním změnám v oblasti motoriky, kognice a psychiky. Dochází také k viditelným strukturním změnám v oblastech mozku, které jsou náchylné k neuropatologickému poškození u pacientů s premanistovanou formou nemoci. (Scahill et al., 2017)

Změny v subkortikální oblasti

Studie zaměřené na časné projevy nemoci prokázaly atrofické změny v bazálních gangliích zobrazování in vivo, a to především v oblastech nucleus caudatus a putamen, které jsou nejvíce náchylné k časné patologii u Huntingtonovy nemoci. (Scahill et al., 2017)

Prevalenční studie (cross – sectional studies) poukazují na snížení objemu v nucleus caudatus a putamen 15 až 20 let před odhadovaným nástupem nemoci ve srovnání s kontrolní zdravou skupinou. (Paulsen et al., 2008; Tabrizi et al., 2009)

Oblast levého nucleus caudatus prokázala kortikálně zvýšenou funkční konektivitu v porovnání s pravým nucleus caudatus. Objem striatu se může snížit až o 50 %, než dojde ke klinickému nástupu onemocnění. Průměrně se sníží objem striatu o 3 – 4 % za rok u pacientů s premanistovanou formou nemoci. (Georgiou-Karistianis et al., 2013)

Další oblasti bazálních ganglií (př. hippocampus, thalamus, amygdala) mohou jevit také známky časnější atrofie, nicméně se jedná o struktury menší se špatně definovanou anatomickou hranicí, a proto jsou výsledky měření často nepřesné a variabilita měření je značně vyšší. Obecně platí, že tyto oblasti vykazují vyšší atrofické změny až v pozdějším průběhu onemocnění. (Scahill et al., 2017)

Změny v mozkové kůře

Atrofické změny u pre-HD můžeme pozorovat v rámci celého mozku nebo pouze v šedé hmotě mozkové. Některé longitudiální studie prokázaly zvýšenou míru globální kortikální atrofie v porovnání s kontrolní skupinou. (Kipps, 2005; Majid et al., 2011; Tabrizi et al., 2011; Tabrizi et al., 2012) Jiné studie však tato měření nepotvrdily. (Aylward et al., 2011a; Henley et al., 2009; Wild et al., 2010) Rozdíl v jednotlivých

studiích jsou dány různou metodikou hodnocení a různorodostí zkoumaného vzorku, zvláště u doby odhadovaného klinického nástupu nemoci jednotlivých pacientů.

Bylo provedeno několik studií, které zkoumaly vztah mezi vizuálními kognitivními funkcemi a strukturním zobrazováním mozku. Primární zraková kůra nevykazovala žádnou neurodegenerativní změnu ani ztrátu neurální aktivity po vizuální stimulaci, z čehož vyplývá, že základní zrakové zpracování obrazu je v průběhu onemocnění nezměněno. (Coppen et al., 2018; Johnson et al., 2015; Nana et al., 2014; Nopoulos et al., 2010)

Spíše než na oblast primárního zrakového kortexu, mají atrofické změny negativní vliv na kognitivní funkce spojené s relativně pokročilou úrovní zpracování vizuálních vjemů. Nálezy u pacientů s pre-HD potvrzují kortikální ztenčení a ztrátu objemu v těchto asociačních zrakových oblastech a lze je detekovat až deset let před klinickým nástupem nemoci. Tyto důkazy naznačují, že strukturní změny předchází funkčním změnám již o mnoho let dříve. (Coppen et al., 2018; Johnson et al., 2015; Nopoulos et al., 2010; Rosas et al., 2005; Tabrizi et al., 2009)

Změny v bílé hmotě

Za průvodní znak pre-HD považujeme také degeneraci bílé hmoty. Dřívější metody nebyly dostatečně citlivé, aby dokázaly potvrdit významnost tohoto znaku (Kipps, 2005; Hobbs et al., 2010a), ale novější kohortové studie potvrdily vliv tohoto znaku. (Aylward et al., 2011a; Domínguez et al., 2013; Tabrizi et al., 2011; Tabrizi et al., 2012)

Studie zaměřená pouze na změny v oblasti kalózního tělesa odhalila významné snížení objemu kalózního tělesa u pre-HD pacientů v porovnání s kontrolní skupinou již při prvním měření. Objem kalózního tělesa byl sledován po dobu 24 měsíců, přičemž rychlost atrofických změn byla vyšší i u těch pacientů, u kterých se předpokládá klinický nástup nemoci až za několik let. (Crawford et al., 2013)

Kombinací objemového měření s hodnocením mikrostruktur pomocí difúzně vážených obrazů můžeme pozorovat sníženou integritu bílé hmoty již v preklinické fázi. Předpokládá se, že tyto změny vznikají poškozením axonů nebo demyelinizací, která se projeví výslednou ztrátou objemu. (Poudel et al., 2014; Rosas et al., 2010; Stoffers et al., 2010)

3.1.3. MRI vyšetření strukturních změn v mozku u manifestované formy HN

Jakmile pacienti přechází do klinického stádia nemoci a začínají se projevovat jednotlivé symptomy, dochází zároveň k větší míře atrofie napříč celým mozkiem. Neurozobrazovací metody poskytují velmi cenné informace o trajektorii onemocnění a jsou velmi cenným nástrojem v rámci klinických studií.

S progresí onemocnění také dochází ke zhoršení motorických funkcí jedinců, což může mít za následek pohybové artefakty během jednotlivých měření. Z tohoto důvodu se většina MRI studií realizuje u symptomatických pacientů, kteří jsou na počátku či ve střední fázi progresse onemocnění. Fázi onemocnění můžeme stanovit podle výsledků skóre funkční kapacity. (Scahill et al., 2017)

Změny v subkortikální oblasti

Atrofické změny bazálních ganglií jsou velmi dobře zdokumentovány v oblasti striatu. Stejně jako u presymptomatických pacientů byla změřena průměrná progresse atrofie striatu kolem 3 – 5 % ročně. Objevuje se však velký rozdíl ve výsledcích jednotlivých studií, které se neshodují, zda dochází k větší redukci objemu v oblasti putamen nebo nucleus caudatus, a to z důvodu užití jiných technik měření. (Scahill et al., 2017)

Atrofie putamen a nucleus caudatus vede k symetrickému zvětšení frontálních rohů, při kterém je viditelné oploštění. Vzdálenost mezi dvěma nucleii caudati (intercaudate distance - CC) se u zdravých jedinců obvykle pohybuje od 10 do 14 mm, zatímco u Huntingtonovy nemoci je vzdálenost dvou nucleii caudati větší. (Van Caeter et al., 2020)

Atrofické změny se více projevují i v dalších bazálních gangliích, například v globus pallidus a nucleus accumbens, které ovlivňují motorické funkce a jejich sledování může nápomoci v předvídání ztráty motorických funkcí u pacientů s manifestovanou formou HN. (Harrington et al., 2014; Sánchez-Castañeda et al., 2013; Van Den Bogaard, 2011)

Dalšími regiony, ve kterých byla prokázána vyšší míra atrofie, jsou: cingulární kortex (Henley et al., 2009; Hobbs et al., 2011), thalamus (Douaud et al., 2006; Van Den Bogaard et al., 2011; Wolf et al., 2009), hippocampus a amygdala, ačkoli výsledky

studií měřících atrofii v oblasti amygdaly se dosti různí. (Rosas et al., 2003; Van Den Bogaard et al., 2011)

Změny v mozkové kůře

Zdá se, že jakmile dojde k manifestaci onemocnění u nositele mutovaného genu, začne docházet k většímu kortikálnímu postižení. (Tabrizi et al., 2009) Z mnoha studií, které hodnotily celkovou míru atrofie mozku, vyplývá, že dochází k celkovému snížení objemu mozku a ke zvýšené atrofii jednotlivých oblastí mozku a šedé hmoty, společně se zvýšeným objemem mozkomíšního moku. (Aylward et al., 1998; Henley et al., 2006; Hobbs et al., 2010b; Paulsen et al., 2010; Rosas et al., 2003; Ruocco et al., 2006; Tabrizi et al., 2011; Tabrizi et al., 2012; Wild et al., 2010)

Studie u pacientů s časnou manifestací nemoci, které sledují korelaci mezi strukturálními změnami na magnetické rezonanci a vizuálními kognitivními funkcemi, potvrdily ztrátu nervových buněk v sekundárním zrakovém centru (Nana et al., 2014), dále redukci objemu v okcipitálním laloku (Tabrizi et al., 2009; Wolf et al., 2014) a ztenčení v oblasti cuneu, linguálního gyru a laterální okcipitální kůry. (Johnson et al., 2015; Rosas et al., 2008)

Nejpodstatnější strukturální rozdíly byly zaznamenány ve ventrální vizuální dráze, konkrétně v oblastech linguálního gyru, fusiformního gyru (centrum rozpoznávání tváří) a laterální okcipitální kůry. (Coppen et al., 2018)

Změny v bílé hmotě

Na rozdíl od méně zřetelných změn v bílé hmotě u pacientů s premanifestovanou formou nemoci, lze u pacientů s klinickými příznaky zřetelněji prokázat redukci objemu bílé hmoty se zvýšenou mírou atrofie, přičemž nejvýznamnější změny se objevují kolem striatu a kalózního tělesa. (Scahill et al., 2017)

Difúzní zobrazování je schopné odhalit mikrostrukturální dysfunkce bílé hmoty. V porovnání s nálezy u presymptomatických pacientů jsou změny viditelnější u pacientů s klinickými projevy nemoci. Mikrostrukturální změny v kortiko-striálních vláknech jsou asociovány s poklesem kognitivních a motorických funkcí, a lze je použít jako časný marker pro klinicky relevantní zhoršení Huntingtonovy nemoci. (Hobbs et al., 2013; Odish et al., 2015; Poudel et al., 2014)

V roce 2020 vydali autoři Casella a kolektiv článek, obsahující souhrn poznatků o změnách v bílé hmotě u Huntingtonovy nemoci. V tomto review jsou také přezkoumány důkazy ze studií popisující změny v bílé hmotě pomocí metod magnetické rezonance, limitace jednotlivých metodik a možné interpretace výsledků jednotlivých výzkumů.

Doposud provedené výzkumy potvrzují změny v mikrostruktuře bílé hmoty, a to již na počátku progresu onemocnění. Tyto změny byly nalezeny i u dětí s rizikem pro Huntingtonovu chorobu.

Vzhledem k progresi onemocnění se vědci domnívali, že dysfunkce bílé hmoty je následkem ztráty objemu šedé hmoty, avšak stále více důkazů svědčí o tom, že poškození bílé hmoty u Huntingtonovy nemoci je nezávislé na neuronální degeneraci.

Studie provedené na lidech s onemocněním podporují hypotézu demyelinizace, která vede ke změně propojení axonů a jejich poškození. Je tedy možné, že změny v bílé hmotě také mohou za některé z klinických symptomů.

Identifikace časných změn v mikrostruktuře bílé hmoty mozku u pacientů s Huntingtonovou nemocí má zásadní význam, protože nám umožňuje nahlédnout do patogeneze a progresu onemocnění, přičemž může sloužit jako jeden ze znaků měření v rámci klinických studií. (Bae et al., 2020; Casella et al., 2020)

3.1.4. Využití magnetické rezonance u klinických testů

Současné poznatky naznačují, že strukturní zobrazování má velký potenciál jako nástroj při měření výsledků v rámci klinických testů. Změny, které jsou způsobeny progresí onemocnění, jsou dobře patrné v oblasti striatu a bílé hmoty. Opakovaným měřením těchto oblastí lze do jisté míry zjistit efekt potenciální terapie Huntingtonovy nemoci. V rámci studii se však objevují neshody, zdali je více ovlivněna oblast nucleus caudatus nebo putamen.

Kromě strukturního zobrazování magnetickou rezonancí lze uvažovat o užití funkční magnetické rezonance nebo PET, které by mohly poskytnout další důkazy o reakci organismu na léčbu v kratším čase. Na rozdíl od strukturního zobrazování je však velmi obtížné určit spolehlivost jednotlivých měření na daných modalitách.

Většina současných klinických testů užívá k ověření účinnosti léků měření atrofie celého mozku a nucleus caudatus. Kromě efektivity léků by tyto metody mohly prokázat spojení mezi zpomalením atrofie mozku a klinickým přínosem pro pacienty. (Scahill et al., 2017)

3.2. Transkraniální sonografie

Transkraniální sonografie (TCS) patří mezi neurozobrazovací metody, které dokážou zobrazit intrakraniální struktury pomocí ultrazvukového B obrazu. TCS má stále větší uplatnění v diagnostice a sledování neurodegenerativních onemocnění.

Největší výhodou je reprodukovatelnost vyšetření, a protože pracuje na jiném fyzikálním principu než ostatní zobrazovací metody jako CT nebo MR, poskytuje další informace o patologických intrakraniálních procesech. (Školoudík, 2017)

TCS využívá stejně jako klasická sonografie zobrazování pomocí ultrazvukového vlnění. Při zobrazování struktur mozku je zapotřebí mít ultrazvukový přístroj vybavený transkraniální sondou. Tyto sondy pracují s frekvencemi od 1 do 5 MHz, pro diagnostiku je vhodný rozsah 2 až 4 MHz.

Nelze použít stejné nastavení pro všechny typy TCS, jsou zde odlišnosti v ultrazvukových přístrojích, sondách a následném post-procesingu, jež vedou ke změnám rozlišovacích schopností v různých hloubkách obrazu, jiné světlosti a také kontrastu mezi zobrazovanými strukturami. (Walter et al., 2008; Walter a Školoudík, 2014)

Vyšetření probíhá v poloze na zádech, kdy pacient leží na vyšetřovacím lehátku v takové poloze, aby zabránil pohybům v průběhu vyšetřování. Vyšetřující sonografista sedí nejčastěji za hlavou pacienta, neboť v tomto postavení se nejlépe vyšetřuje přes temporální kostní okno, což je zároveň nejvíce užívaný přístup TCS.

K zobrazení transkraniálních struktur na TCS se v praxi užívají dva přístupy. Transtemporální přístup přes temporální kostní okno a transfrontální přístup skrze frontální kostní okno. Existuje však ještě třetí možnost, a to zobrazení přes okcipitální kostní okno, avšak tento přístup nebyl doposud v žádných studiích testován. (Školoudík, 2017)

3.2.1. Užití transkraniální sonografie u Huntingtonovy nemoci

Transkraniální sonografie se stala spolehlivým a sensitivním nástrojem v diagnostice a hodnocení extrapyramidových poruch hybnosti, a to hlavně v rámci diferenciální diagnostiky parkinsonických syndromů. Přestože nebylo provedeno velké množství studií zkoumajících využití TCS u pacientů s Huntingtonovou nemocí, dosavadní výsledky poukazují na změny v echogenicitě v oblastech bazálních ganglií. (Krogias et al., 2010)

Existuje prokazatelná korelace mezi nálezy na TCS a klinickým stavem pacientů s Huntingtonovou nemocí, včetně motorických a psychiatrických symptomů. Jednoduchost a dostupnost TCS v porovnání s jinými neurozobrazovacími metodami umožňuje sledování progresu onemocnění. (Witkowski et al., 2020)

Nucleus raphe

Nucleus raphe se obvykle zobrazuje jako jasně echogenní proužek ve středové části mozkového kmene, nalézá se lehce kaudálně od substantia nigra.

Hodnocení probíhá semikvantitativně, přičemž echogenicitu hodnotíme ve dvou stupních (0 - normální, 1 – snížená). Je nutné brát zřetel na variabilitu nálezu, neboť hodnocení echogenicity souvisí s nastavením ultrazvukového přístroje a s parametry vyšetření. (Školoudík, 2017)

K hodnocení echogenicity lze využít program pro digitální analýzu obrazu (B-Mode Assist), který pomáhá snížit vliv zkušeností sonografisty na hodnocení echogenicity. (Šilhán et al., 2015)

V porovnání se zdravou kontrolní skupinou byl prokázán úbytek echogenicity v oblasti nucleus raphe u pacientů s Huntingtonovou nemocí. Zatímco nižší echogenita byla určena u 8 % až 15 % subjektů kontrolní skupiny (Kostić et al., 2017; Krogias, 2011), u nemocných pacientů se hypoechogenita potvrdila v 57 % až 67 % případů. Více než 70 % pacientů se současně diagnostikovanou Huntingtonovou nemocí a depresí mělo prokazatelně sníženou echogenicitu. (Krogias, 2011; Witkowski et al., 2020)

Patofyziologie změn v nucleus raphe, jež mají za následek snížení echogenicity, není stále jasná. Avšak dysfunkce serotoninergního systému se neobjevuje pouze u

klinické deprese, ale také u depresivních stavů provázejících neurodegenerativní poruchy. (Becker et al., 1997; Richter et al., 2018; Walter et al., 2007)

Hypoechogenicita nucleus raphe má spojitost s výrazně vyšším rizikem vzniku klinické deprese. Na základě této skutečnosti se lze domnívat, že monitorováním tohoto znaku u pacientů s Huntingtonovou chorobou bychom mohli sledovat progresi depresivních příznaků a vliv potenciální léčby. (Krogias a Walter, 2016; Witkowski et al., 2020)

Substantia nigra

Na TCS se jádro substantia nigra jeví jako nehomogenní tečkovitá, proužkovitá či oválná mírně echogenní struktura v oblasti anechogenního mezencefalu. Na TCS můžeme měřit plochu echogenní části jádra nebo semikvantitativně hodnotit echogenicitu jádra.

Vyšetření se doporučuje provádět s obou stran s tím, že největší klinický přínos poskytuje užití fúzního zobrazení TCS s MR a digitální analýzy obrazu. (Školoudík, 2017)

Prvotní studie u pacientů s Huntingtonovou chorobou, jež měřila rozdíly v echogenicitě v oblasti substantia nigra, prokázala nález hyperechogenicity u 26 % pacientů a pouze 4,4 % pacientů mělo hyperechogenicitu bilaterálně. Počet CAG tripletů a klinický status pacientů prokázal korelaci s hyperechogenicitou v dané oblasti. (Poster et al., 1999)

Další studie udávaly hyperechogenicitu výrazně vyšší, a to až u 41 % pacientů a 10 % pacientů vykazovalo bilaterální hyperechogenicitu, na rozdíl od předchozí studie však nebyla prokázána žádná korelace mezi abnormálními nálezy v substantia nigra a klinickým stavem onemocnění. (Krogias, 2011)

Ve skupině pacientů s hypokinetickými a rigidními symptomy byla prokázána hyperechogenicita u 93,3 % pacientů a 35,7 % pacientů mělo také bilaterální hyperechogenicitu, avšak míra hypokineze nekorelovala se stupněm hyperechogenicity substantia nigra.

Je velmi málo pravděpodobné, že by tento znak mohl být použit jako rizikový faktor u presymptomatických pacientů, nicméně by mohl poskytnout bližší informace o

ukládání železa, což by mohl být vhodný znak k měření efektivnosti neuroprotektivní terapie. (Lambeck et al., 2015)

Ve studii, která se zaměřila i na rozdíly mezi juvenilní a klasickou formou nemoci se prokázala hyperechogenicita ve všech případech pacientů s juvenilní formou, kdežto pouze 29,3 % pacientů s dospělou formou nemoci vykazovalo vyšší echogenicitu v substantia nigra. V této studii byla prokázána korelace mezi hyperechogenicitou a naměřeným bradykinetickým podskóre v rámci UHDRS. (Saft et al., 2015)

Korelaci mezi hyperechogenicitou a zhoršeným stavem motorických funkcí dle UHDRS potvrdila také nejnovější studie, u které se hyperechogenicita potvrdila u 66,4 % pacientů a 17,6 % pacientů mělo potvrzenou bilaterální hyperechogenicitu.

Důvod, proč dochází ke změně echogenicity v substantia nigra, není zcela jasný, ale existují hypotézy, že hyperechogenicita je způsobená abnormální akumulací kovů v bazálních gangliích, přičemž samotná akumulace železa byla již prokázána u pacientů s Huntingtonovou nemocí a koreluje se stavem motorických funkcí. Jiné návrhy spojují změny v substantia nigra se snížením buněčné hustoty a gliózou. (Witkowski et al., 2020)

Průměr třetí komory

Atrofie mozkového parenchymu je jeden z průvodních znaků Huntingtonovy nemoci, což má za následek rozšiřování třetí komory mozkové. Z tohoto důvodu se očekávalo, že bude existovat silná korelace mezi měřitelným průměrem třetí komory na TCS a kognitivním / funkčním poklesem, které je možné hodnotit MMSE testem.

V doložené studii byla prokázána korelace výše zmíněných znaků, avšak ne tak silná, jak se očekávalo, vzhledem k velkému počtu subjektů. (Witkowski et al., 2020)

Jedním z možných vysvětlení tohoto zjištění je, že patologie u Huntingtonovy choroby vede k časně progresi atrofie mozku, která může vyvolat kompenzační mechanismy, jež oddálí klinické projevy kognitivního poklesu. Z tohoto důvodu korelace mezi mozkovou atrofií a kognitivním / funkčním poklesem nemusí být lineární.

Dalším vysvětlením může být vysoká klinická variabilita, která vede k různým projevům onemocnění. U některých pacientů mohou proto být kognitivní funkce delší dobu nezasazeny na rozdíl od ostatních funkčních systémů pacienta. (Tabrizi et al., 2013; Witkowski et al., 2020)

Nucleus lentiformis, nucleus caudatus, thalamus

Echogenicitu nucleus lentiformis, nucleus caudatus a thalamu hodnotíme na TCS v porovnání s okolní bílou hmotou. Hodnotí se známkou 0 – normální echogenicita nebo 1 – hyperechogenicita.

Pouze 6,7 % pacientů s Huntingtonovou nemocí vykázalo zvýšenou echogenicitu v oblasti nucleus lentiformis a 13,3 % pacientů byla zvýšená echogenicita pozorována v oblasti nucleus caudatus. Echogenicita v oblasti thalamu byla v normě v porovnání s kontrolní skupinou. (Krogias, 2010)

U hypokinetických pacientů byl prokázán vysoký výskyt hyperechogenicity v oblasti nucleus lentiformis (53 % pacientů) a nucleus caudatus (80 % pacientů) v porovnání s kontrolní skupinou. (Lambeck et al., 2015)

Byla prokázána korelace mezi zvýšenou echogenicitou v oblasti nucleus caudatus a větší intenzitou signálu na T2 vážených obrazech na magnetické rezonanci. (Postert et al., 1999)

Inzula

Doposud nebyla provedena žádná studie, která by zkoumala změny v oblasti inzuly u Huntingtonovy nemoci užitím transkraniální sonografie. Atrofie této oblasti je spojována s rozpoznávacím deficitem a s horšími emočními projevy v obličejové mimice u pacientů s Huntingtonovou nemocí. (Hennenlotter, 2004; Löffler et al., 2016; Namkung et al., 2017)

V porovnání s jinými metodami jako CT nebo MRI má TCS nižší prostorové rozlišení a je omezeno kvalitou kostního okna a zkušenostmi sonografisty. (Školoudík a Walter, 2010; Walter a Školoudík, 2014) Pokrok v technologiích však tyto nevýhody překonal pomocí fúzního zobrazování (TCS+MRI nebo TCS+CT) s použitím virtuálního navigátoru a digitální analýzy obrazu. (Blahuta et al., 2011; Blahuta et al., 2014; Forzoni et al., 2012; Laganá et al., 2011; Školoudík et al., 2014)

Technické zlepšení umožnilo detekovat dříve špatně hodnotitelné struktury – například oblast inzuly, kterou lze segmentovat pouze s pomocí fúzovaného MR obrazu. (Školoudík et al., 2016)

Tato metoda je dobře reprodukovatelná a poskytuje cenné informace o echogenicitě dané oblasti. Význam zobrazování oblasti inzuly pomocí digitální analýzy fúzního zobrazení TCS s MR byl již prokázán u pacientů s neurologickými chorobami, jako jsou Alzheimerova choroba a další tauopatie, schizofrenie nebo Wilsonovy nemoci. (Školoudík et al., 2016; Školoudík et al., 2020)

3.2.2. Shrnutí dosavadních nálezů transkraniální sonografie u Huntingtonovy nemoci

U pacientů s Huntingtonovou nemocí byla prokázána větší míra echogenicity v oblastech substantia nigra, nucleus caudatus a nucleus lentiformis a nižší echogenicitu v oblasti nucleus raphe v porovnání se zdravou kontrolní skupinou.

Existuje také spojitost s hyperechogenitou substantia nigra a zhoršeným stavem motorických funkcí. Větší zastoupení hyperechogenicity se objevuje u juvenilní formy nemoci a hypokinetických pacientů.

Snížená echogenicitu v nucleus raphe koreluje s psychiatrickými rysy Huntingtonovy nemoci, přičemž dochází k narušení mezencefalických serotonergních obvodů, což má za následek depresivní příznaky u nemoci.

Užití TCS má velmi dobrou shodu s tradičními neurozobrazovacími metodami v měření šířky třetí komory. Byl prokázán kognitivní i funkční pokles související s rozšířením třetí komory.

TCS je běžně dostupný, neinvazivní a levný diagnostický nástroj, který poskytuje spolehlivé informace o morfologii hlubokých struktur mozku u pacientů s Huntingtonovou chorobou. Vyšetření lze provést i u agitovaných pacientů, kteří netolerují jiné zobrazovací techniky. Jsou zapotřebí další neuropatologické a multimodální zobrazovací studie, které by objasnily přesnou morfologickou a patogenetickou příčinu změn v echogenicitě. (Favaretto et al., 2017; Krogias, 2010; Witkowski et al., 2020)

4. Metodika výzkumu

4.1. Výzkumné cíle a hypotézy

Cílem výzkumu je najít znaky v obrazech magnetické rezonance a TCS použitelné v diagnostice Huntingtonovy nemoci, jednotlivé znaky vyhodnotit v kontextu progresu onemocnění a najít korelace mezi patologiemi viditelnými na magnetické rezonanci a transkraniální sonografií.

Dílními cíli jsou:

1. Hodnocení znaků atrofie mozkové tkáně a signálních změn zobrazitelné magnetickou rezonancí u pacientů s Huntingtonovou nemocí.
2. Prokázat korelací mezi znaky zobrazenými na magnetické rezonanci a transkraniální sonografií s klinickými daty.

K uvedeným cílům byly formulovány tyto hypotézy:

Cíl 1:

Hypotéza 1/1: U pacientů s Huntingtonovou nemocí pozorujeme větší atrofické a signální změny v porovnání se zdravou kontrolní skupinou.

Cíl 2:

Hypotéza 2/1: Existuje významná souvislost mezi sledovanými nálezy na magnetické rezonanci a klinickými daty u pacientů s Huntingtonovou nemocí.

Hypotéza 2/2: Existuje korelace mezi nálezy na transkraniální sonografií a klinickými daty u pacientů s Huntingtonovou nemocí.

Hypotéza 2/3: Existuje korelace mezi sledovanými nálezy na magnetické rezonanci a transkraniální sonografií u pacientů s Huntingtonovou nemocí.

4.2. Charakteristika souboru

Soubor vyšetřovaných pacientů obsahoval 25 vyšetření magnetickou rezonancí u pacientů s prokázanou diagnózou Huntingtonovy nemoci, z nichž 21 podstoupilo i vyšetření transkraniálním ultrazvukem. Ženy tvořily 64 % (16 pacientek) a muži 36 % (9 pacientů) v dané skupině. Věkové rozmezí této skupiny se pohybovalo od 21 do 80

let s věkovým průměrem 46,24 let. Pacienti měli stanoveno UHDRS skóre a alelickou kompozici.

Kontrolní skupinu tvořilo 35 zdravých osob bez známé neurologické anamnézy, které podstoupily vyšetření mozku magnetickou rezonancí, z nichž 57,15 % tvořily ženy (celkem 20) a 42,86 % tvořili muži (celkem 15). Věková hranice kontrolní skupiny se pohybovala mezi 19 a 67 lety s věkovým průměrem 44,56 let. Viz tabulka 1.

Tabulka 1 - Klinická a demografická data účastníků výzkumu

Č. pac.	Pohlaví	Věk	UHDRS	Aleická kompozice	Č. kontroly	Pohlaví	Věk	Č. kontroly	Pohlaví	Věk												
1	0	58	44	20/42	1	1	19	26	1	56												
2	1	59	60	nebyla	2	1	20	27	0	60												
3	1	41	36	14/48	3	0	20	28	1	59												
4	1	66	58	23/41	4	1	26	29	1	60												
5	1	76	54	16/40	5	0	29	30	0	60												
6	1	58	55	n/a	6	0	30	31	0	62												
7	1	38	51	17/43	7	1	29	32	1	65												
8	1	48	66	17/45	8	0	31	33	0	65												
9	1	30	66	15/50	9	1	38	34	0	67												
10	0	51	0	17/43	10	1	38	35	1	66												
11	0	21	47	15/58	11	1	39	Data kontrolní skupiny <table border="1"> <tr><td>pohlaví</td><td>Muži:Ženy</td><td>15:20</td></tr> <tr><td>věk</td><td>průměr</td><td>44,77</td></tr> <tr><td></td><td>rozsah</td><td>19-66</td></tr> <tr><td></td><td>SD</td><td>13,79</td></tr> </table>			pohlaví	Muži:Ženy	15:20	věk	průměr	44,77		rozsah	19-66		SD	13,79
pohlaví	Muži:Ženy	15:20																				
věk	průměr	44,77																				
	rozsah	19-66																				
	SD	13,79																				
12	1	30	51	17/51	12	1	40															
13	1	29	56	17/51	13	1	40															
14	1	51	45	17/44	14	1	39															
15	0	80	24	17/40	15	0	41															
16	0	42	35	/51	16	0	42	Data pacientů s HD <table border="1"> <tr><td>pohlaví</td><td>Muži:Ženy</td><td>9:16</td></tr> <tr><td>věk</td><td>průměr</td><td>46,24</td></tr> <tr><td></td><td>rozsah</td><td>27-80</td></tr> <tr><td></td><td>SD</td><td>15,72</td></tr> </table>			pohlaví	Muži:Ženy	9:16	věk	průměr	46,24		rozsah	27-80		SD	15,72
pohlaví	Muži:Ženy	9:16																				
věk	průměr	46,24																				
	rozsah	27-80																				
	SD	15,72																				
17	0	47	28	/37	17	1	44															
18	0	33	26	17/57	18	1	43															
19	0	69	44	16/46	19	0	45															
20	1	28	66	17/38	20	0	44															
21	1	36	26	n/a	21	0	46	Data pacientů s HD <table border="1"> <tr><td>pohlaví</td><td>Muži:Ženy</td><td>9:16</td></tr> <tr><td>věk</td><td>průměr</td><td>46,24</td></tr> <tr><td></td><td>rozsah</td><td>27-80</td></tr> <tr><td></td><td>SD</td><td>15,72</td></tr> </table>			pohlaví	Muži:Ženy	9:16	věk	průměr	46,24		rozsah	27-80		SD	15,72
pohlaví	Muži:Ženy	9:16																				
věk	průměr	46,24																				
	rozsah	27-80																				
	SD	15,72																				
22	0	27	29	15/45	22	0	50															
23	1	35	56	18/42	23	1	49															
24	1	54	35	24/42	24	1	49															
25	1	49	81	16/41	25	1	56															

Data pacientů jsou znázorněna v levé části, data kontrolní skupiny v pravé části tabulky. UHDRS skóre a aleická kompozice byly stanoveny pouze pro pacienty s Huntingtonovou nemocí. Součástí tabulky je přehled průměrného věku, rozsahu a směrodatné odchylky obou skupin.

4.3. Metoda sběru dat

Výzkumné šetření se provádělo pomocí kvantitativního typu výzkumu, jednalo se o retrospektivní analýzu dat. Data byla poskytnuta se souhlasem hlavního řešitele grantového projektu – viz příloha č. 1.

Vyšetření pacientů s Huntingtonovou choreou byla prováděna od roku 2005 do roku 2018 v rámci projektu AZV MZ ČR č. 15-25602A (Biomarkery progresu a terapeutické odpovědi u neurodegenerativních onemocnění). Pacienti byli vyšetřeni na 1.5 T magnetické rezonanci ve Fakultní nemocnici Ostrava (22 pacientů), ve Fakultní nemocnici Olomouc (1 pacient), ve Slezské nemocnici v Opavě (1 pacient) a v Třínecké nemocnici Sosna (1 pacient).

Z toho 20 pacientů podstoupilo i vyšetření transkraniální sonografií v neurosonologické laboratoři Fakultní nemocnice v Ostravě na ultrazvukovém přístroji ESAOTE My Lab Twice (ESAOTE, Janov, Itálie) s transkraniální duplexní fázovou sondou (phased array) s nosnými frekvencemi 1-5 MHz v letech 2015 až 2018.

Nastavení parametrů ultrazvukového přístroje vychází z doporučení dle Waltera a Školoudíka z roku 2014. Pro hloubku zobrazení je doporučeno 14 – 16 cm, s možností úpravy dle potřeby. Dynamický rozsah je mezi 45 a 55 dB. V rámci post-processingu nastavení středního potlačení nízkoechogenních signálů. Pro energetický zisk (takzvaný gain) je vhodné užití standardního nastavení, které lze upravit dle potřeby a kvality kostního okna, s možností využití automatické optimalizace B obrazu. Příjmové zesílení pro jednotlivé hloubky UZ obrazu (TGC) lze nastavit dle standardu. Dále je vhodné používat 1 – 2 fokusy v hloubce 5 – 9 cm, jež můžeme při vyšetření přizpůsobovat hloubce vyšetřované struktury.

Sběr dat z kontrolní skupiny probíhal v letech 2019 a 2020 na 1.5 T magnetické rezonanci ve Fakultní nemocnici Ostrava.

Všechna MRI vyšetření byla uskutečněna na 1.5 T magnetické rezonanci s magnetickým protokolem, který obsahoval sekvence T1 vážené obrazy (T1 v.o. – TR = 500/ TE = 8.7) nebo T2 FLAIR v axiální rovině (T2 FLAIR – TR = 7000/ TE = 81.0; TR = 8000/ TE = 89.0); T2 vážené obrazy v axiální rovině (T2 v.o. – TR = 4900/ TE = 87; TR = 4530/ TE = 93) a T1 vážené obrazy v sagitální rovině (TR = 500/ TE = 8.7); další užití sekvence sloužily pro upřesnění měření. Tloušťka jednoho řezu činila 5 mm.

4.4. Realizace výzkumu

4.4.1 Hodnocení znaků na magnetické rezonanci

Na základě analýzy dohledané literatury a dostupných dat z vyšetření byl stanoven protokol pro hodnocení jednotlivých znaků. Tvorba protokolu byla konzultována se zkušeným neuroradiologem, který zároveň namátkově kontroloval správnost měření.

Samotné měření prováděl autor této práce, který byl před zahájením výzkumu o všech aspektech hodnocení řádně edukován. Pro zachování objektivity byl autor práce seznámen s klinickými daty pacientů až po vyhodnocení všech znaků.

Hodnocené znaky byly rozděleny do dvou skupin. První skupinu znaků tvoří hodnocení atrofie mozku (kortikální, centrální, nucleus caudatus, mezencefala a pontu) a signálních změn v mozku (oblast putamen/ncl. caudatus, léze v bílé hmotě).

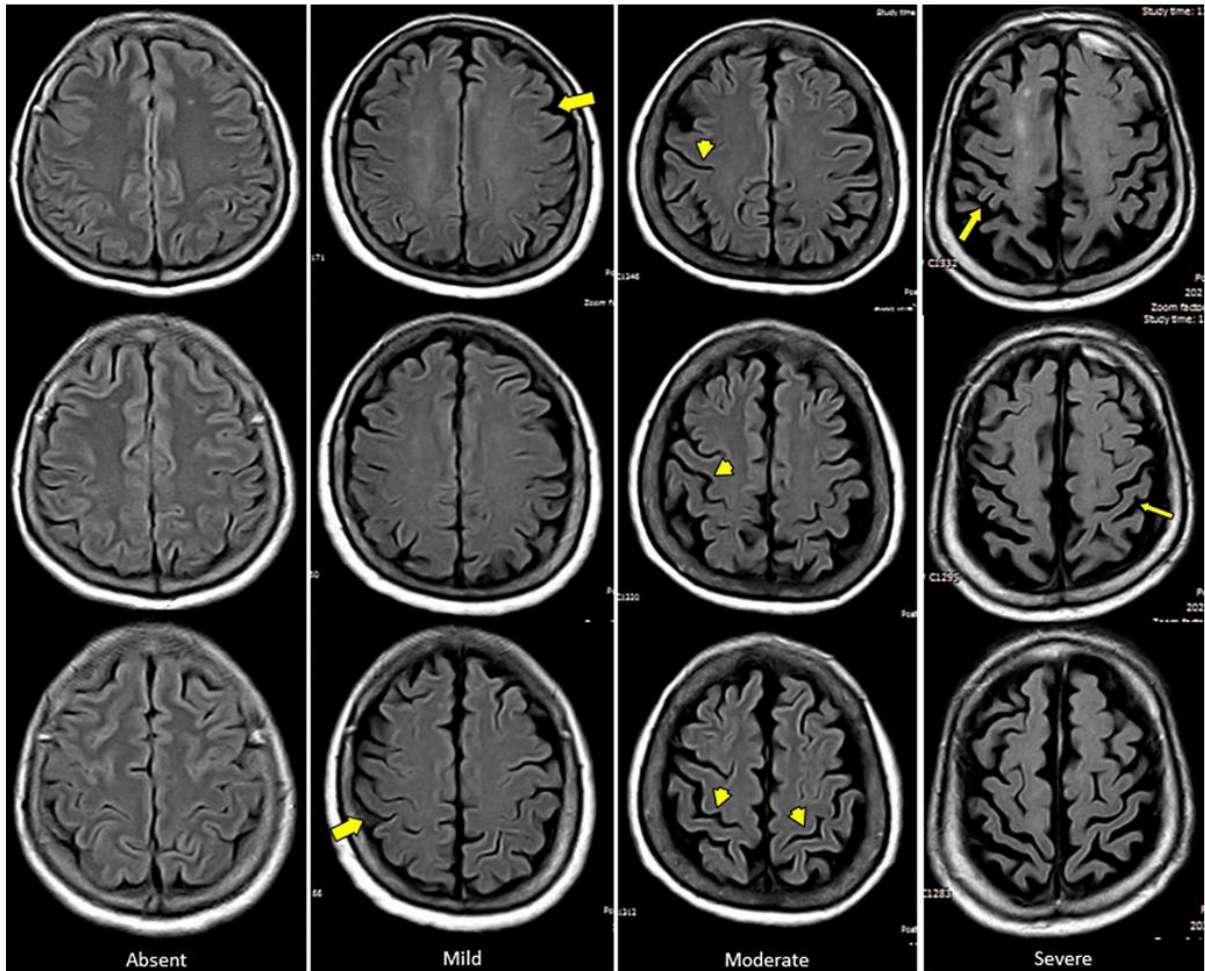
Jednotlivé znaky byly vyhodnoceny třikrát autorem této práce v programu RadiAnt DICOM Viewer. Průměrné hodnoty z těchto měření byly zaneseny do finální tabulky a použity pro statistickou analýzu.

Všechny hodnocené znaky na MR byly provedeny stejnou metodikou a u všech jedinců ze skupiny pacientů s HN i kontrolní zdravé skupiny.

MRI analýza kortikální (korové) atrofie

Vizuální hodnocení atrofie kůry podle GCA skóre (0 až 3). Hodnocena byla atrofie čelního, temenního, spánkového a týlního laloku s okcipitálními kortikálními závitými a zářezy (gyri a sulci) na T1 – vážených obrazech nebo FLAIR obrazech se šířkou vrstvy 5 mm.

Skóre 0 znamená, že nebyla zjištěna žádná atrofie. Skóre 1 značí hraniční nález – mírné rozšíření sulků (zářezů), ale žádná ztráta objemů gyrů (závitů). Skóre 2 značí zjevně rozšířené sulci a mírně či středně snížený objem gyrů. Skóre 3 značí značně rozšířené korové sulci a „čepelovité“ gyri, což znamená, že sulci jsou širší než gyri. (Pasquier et al., 1996)



Obrázek 1. FLAIR MRI (TR 9000/ TE 120/ TI 2500) ukazující míru závažnosti kortikální atrofie podle hodnocení GCA od autorů Pasquiera a kolektivu. V prvním sloupci vidíme mozek bez atrofických změn (0), v druhém sloupci je zobrazena mírná atrofie, kdy lze vidět rozšíření sulků na povrch – vnější část gyru je atrofovaná (1), ve třetím sloupci vidíme střední kortikální atrofii, kdy je patrné rozšíření v celém průběhu sulku (2) a v posledním sloupci je zobrazena těžká atrofie, u které lze vidět přímo zúžení samotného gyru (3).

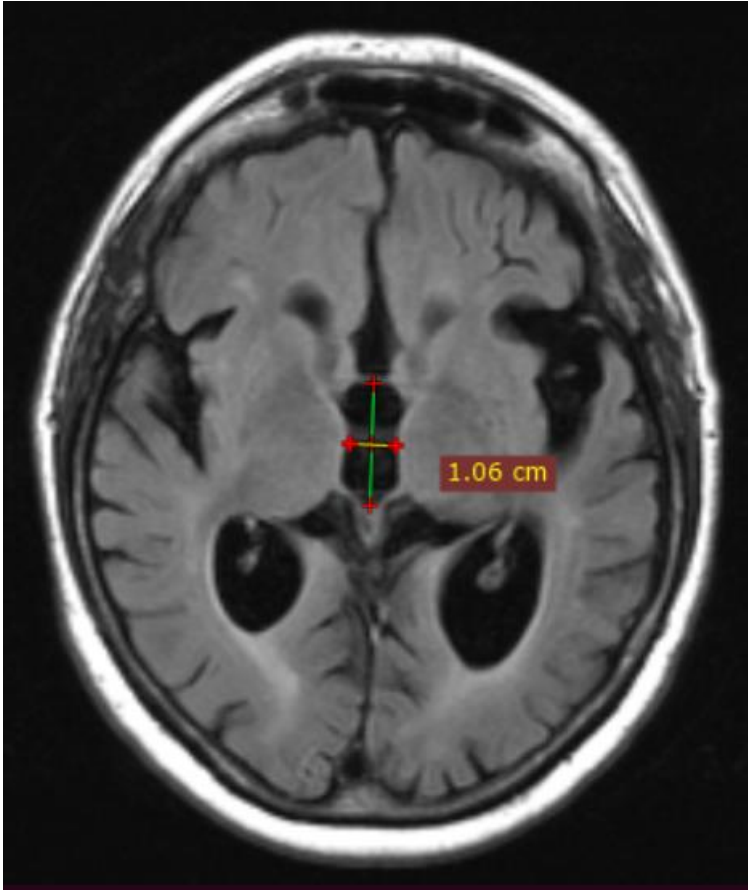
Zdroj: DEL BRUTTO et al., 2015, *Archives of Gerontology and Geriatrics* [online]. 60(1), s. 207, ISSN 01674943. Dostupné z: doi:10.1016/j.archger.2014.09.010

Překlad a úprava: Jiří Kozel

MRI analýza centrální atrofie – šíře třetí mozkové komory

Měření probíhalo na T1 – vážených obrazech nebo FLAIR obrazech se šířkou vrstvy 5 mm. Použila se šířka třetí mozkové komory jako náhradní marker pro centrální atrofii.

Měříme tak, že se nejdříve nakreslí čára v dlouhé ose třetí komory, paralelně s interhemisferickou fisurou v řezu, kde je třetí komora nejlépe zachycena. Poté nakreslíme druhou čáru kolmou k první čáře v jejím středu a změříme její šířku v milimetrech. (Benedict et al., 2004)

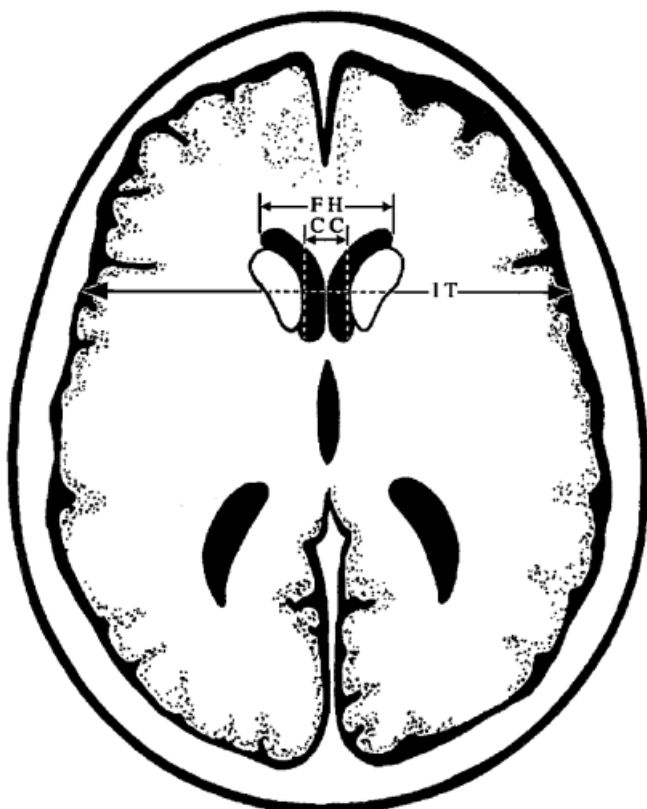


Obrázek 2.: Zobrazení měření šířky třetí komory

Zdroj: Vlastní tvorba

MRI analýza atrofie nucleus caudatus – poměr předního rohu k interkaudální vzdálenosti, včetně poměru interkaudální vzdálenosti k vnitřní šířce kalvy

Měření probíhalo na T1 – vážených obrazech nebo FLAIR obrazech se šířkou vrstvy 5 mm. Byl vybrán ten řez, na kterém byla změřena největší šířka předního rohu nucleus caudatus (FH – frontal horn width) a nejkratší vzdálenost mezi oběma nucleus caudatus (CC – intercaudate distance), zároveň byla změřena vnitřní šířka kalvy ve stejné úrovni jako naměřená vzdálenost mezi oběma nuclei caudati (IT – inner table width = calvarial width). (Ho VB et al., 1995)



Obrázek 3. – Názorný diagram axiálního průřezu na úrovni hlav nuclei caudati, ve kterých měříme nejkratší vzdálenost obou nuclei caudati (CC), šířku předních rohů (FH) a vnitřní šířku kalvy (IT), přičemž šířku IT měříme ve stejné koronální úrovni jako šířku CC.

Zdroj: Ho VB, 1995, AJNR Am J Neuroradiol. **16**(7), s. 1406, PMID: 784624

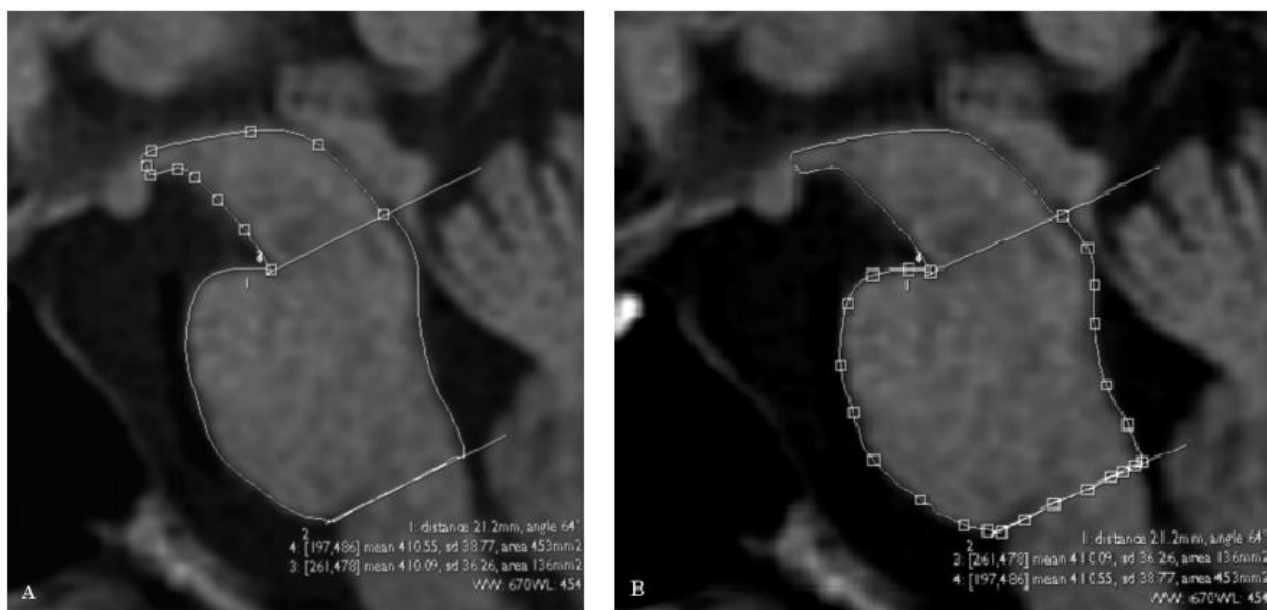
Překlad a úprava: Jiří Kozel

MRI analýza atrofie mezencefala a pontu

Měření probíhalo na T1 vážených obrazech v sagitální rovině s šířkou vrstvy 5 mm. Lze užít i FLAIR sekvenci v sagitální rovině se stejnou šířkou vrstvy.

V prvním kroku bylo potřeba nakreslit dvě rovnoběžné linie. První linie procházela skrze horní zářez pontu, zatímco druhá paralelní linie procházela skrze dolní zářez pontu. Následovalo označení oblasti mezencefala bez oblasti tectum mesencephali. Oblast pontu byla zaznačena mezi dvěma liniemi.

Měření byla provedena třikrát a průměrné hodnoty byly použity do statistické analýzy. (Oba et al., 2005)



Obrázek 4. - obrázek A znázorňuje vyznačenou hodnotící plochu oblasti mezencefala. Obrázek B označuje hodnotící plochu pontu.

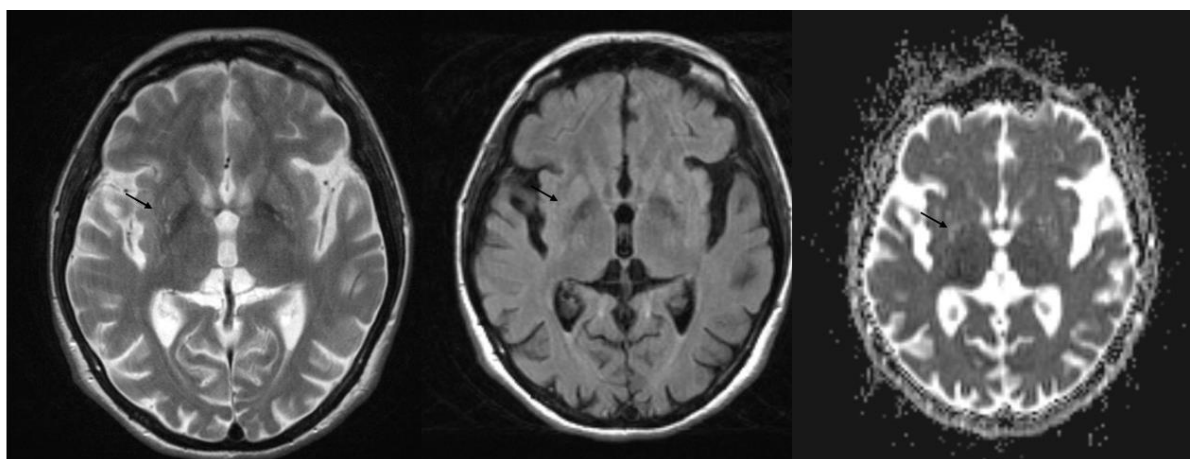
zdroj: OBA et al., 2005. *Neurology [online]*. **64**(12), s. 2052, ISSN 0028-3878. Dostupné z: doi:10.1212/01.WNL.0000165960.04422.D0

Překlad a úprava: Jiří Kozel

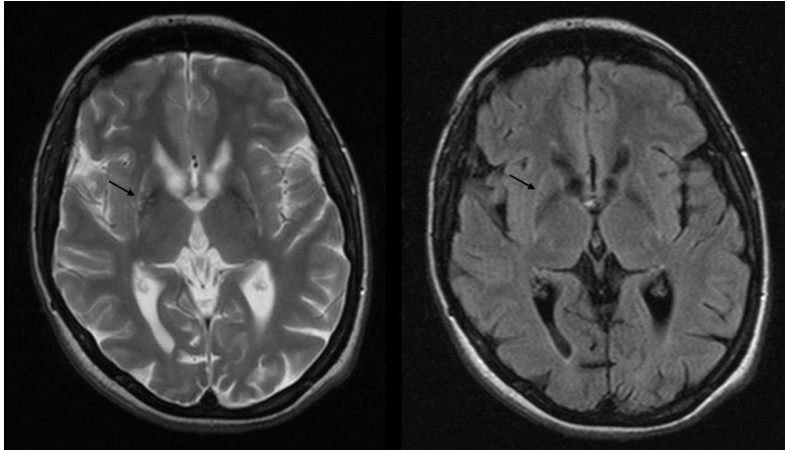
MRI analýza hyperintenzity v putamen a nucleus caudatus

Vizuální hodnocení probíhalo na T2 – vážených obrazech v axiální rovině, bylo doplněno o hodnocení z FLAIR a DWI sekvenec v axiální rovině.

Škála pro určení hyperintenzity v oblasti putamen a nucleus caudatus byla určena stupnicí 0 až 2, přičemž skóre 0 znamená žádnou zvýšenou intenzitu v daných oblastech. Skóre 1 znamená mírné difuzní zvýšení T2 signálu a skóre 2 představuje těžce difuzně zvýšený T2 signál nebo početné bodové T2 hyperintenzity, typicky asociované s atrofií striatu. (Negi et al., 2014)



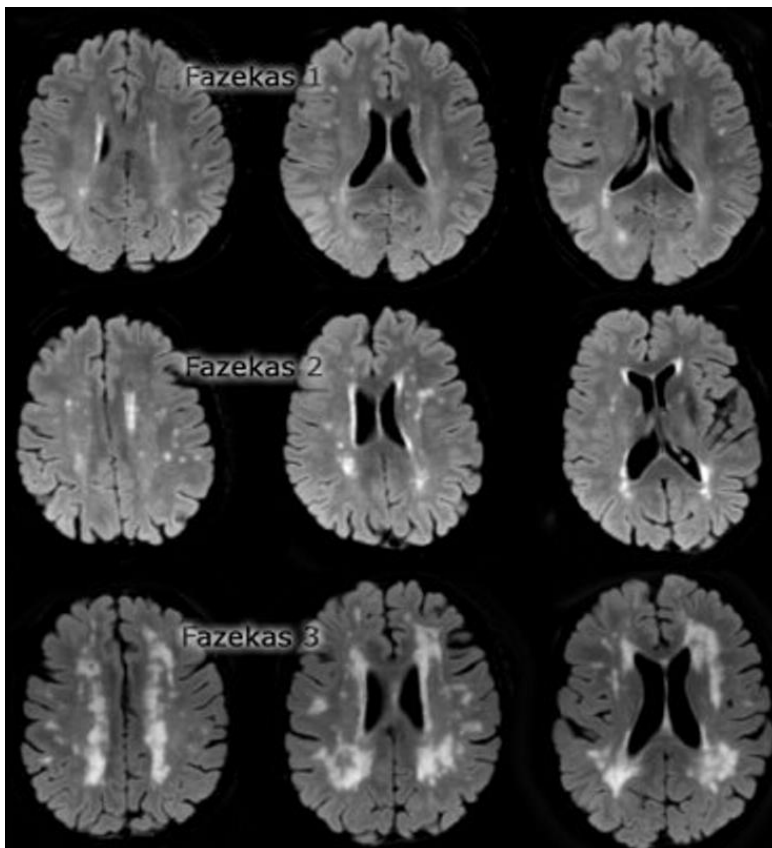
Obrázek 5. - Skóre 1 – mírně difuzně zvýšený signál v putamen v T2 obrazu, zvýšená difuzivita.



Obrázek 6. - Skóre 2 – těžce zvýšený T2 a FLAIR signál v putamen, které je zřetelně atrofické.

MRI analýza hyperintenzity v bílé hmotě

Vizuální hodnocení se uskutečnilo na FLAIR sekvenci v axiálních řezech. Byla použita hodnotící škála dle Fazekase pro hodnocení hyperintenzity v bílé hmotě s rozmezím od 0 do 3, kdy skóre 0 znamená bílou hmotu bez zřetelných bodových lézí. Skóre 1 značí několik bodových lézí. Skóre 2 pak značí počínající splývání některých bodových lézí. Skóre 3 značí velké splývavé léze. (Fazekas et al., 1987)



Obrázek 7. – Klasifikace hyperintenzity v bílé hmotě dle Fazekase

Zdroj: Alkaphoury et al., 2018, s. 13, *Imaging spectrum of small-vessel white matter disease*.

Doi: 10.1594/ecr2018/C-0

Tabulka 2 – MR data pacientů												
Č. pacienta	Atrofie										Signální změny	
	Kortikální	Centrální	FH	CC	IT	FH/CC	CC/IT	Msc.	Pons	Msc. / Pons	Putamen + NC	Léze v bílé hmotě
1	1	6,98	4,07	2,300	12,417	1,770	0,185	1,427	5,769	0,247	1	0
2	2	12,6	4,87	3,280	11,943	1,485	0,275	0,858	4,778	0,180	1	2
3	2	5,28	3,57	2,460	11,160	1,451	0,220	1,430	5,670	0,252	2	1
4	2	8,83	4,10	2,640	11,663	1,553	0,226	1,073	4,631	0,232	2	1
5	3	6,24	3,99	2,110	11,016	1,891	0,192	1,051	4,631	0,227	1	0
6	3	12	5,150	3,440	12,100	1,497	0,284	0,848	5,086	0,167	1	0
7	0	4,950	3,500	1,680	11,315	2,083	0,148	1,709	5,362	0,319	1	0
8	1	12,7	4,240	2,950	12,185	1,437	0,242	1,121	4,960	0,226	2	1
9	2	8,090	3,470	2,410	11,887	1,440	0,203	1,466	5,588	0,262	1	0
10	2	6,870	3,960	2,050	12,423	1,932	0,165	1,341	4,671	0,287	1	0
11	1	5,550	3,730	2,140	11,700	1,743	0,183	1,509	5,309	0,284	1	0
12	1	6,690	3,580	1,800	11,500	1,989	0,157	1,383	5,469	0,253	1	0
13	1	7,990	3,710	1,840	11,043	2,016	0,167	1,387	4,897	0,283	1	0
14	2	10,5	4,160	2,490	11,417	1,671	0,218	1,032	5,838	0,177	1	1
15	3	12,3	4,570	2,920	12,563	1,565	0,232	0,793	5,222	0,152	2	3
16	2	6,890	4,360	2,680	12,953	1,627	0,207	1,016	4,429	0,229	1	0
17	1	6,870	3,730	1,830	12,610	2,038	0,145	1,636	7,280	0,225	1	0
18	2	10,4	4,300	3,190	11,570	1,348	0,276	0,940	4,741	0,198	2	0
19	3	8,980	4,230	2,270	11,947	1,863	0,190	1,013	4,487	0,226	1	1
20	1	5,850	3,870	2,560	11,660	1,512	0,220	1,096	4,168	0,263	2	0
21	1	5,440	3,660	2,050	11,673	1,785	0,176	1,549	5,672	0,273	1	0
22	1	3,850	3,470	2,110	11,187	1,645	0,189	1,398	5,291	0,264	0	0
23	1	4,850	3,200	1,810	11,795	1,768	0,153	1,475	5,194	0,284	1	0
24	1	5,010	3,770	1,760	12,035	2,142	0,146	1,585	5,312	0,298	2	0
25	2	4,570	3,700	1,520	11,835	2,434	0,128	1,804	5,475	0,329	2	1
Průměr	1,64	7,611	3,958	2,332	11,824	1,747	0,197	1,277	5,197	0,245	2	1
Sm. odch.	0,794	2,676	0,45	0,516	0,499	0,265	0,042	0,285	0,617	0,045		

Tabulka 3 – MR data kontrolní skupiny												
Č. kontrola	Atrofie										Signální změny	
	Kortikální	Centrální	FH	CC	IT	FH/CC	CC/IT	Msc.	Pons	Msc. / Pons	Putamen + NC	Léze v bílé hmotě
1	0	1,86	3,48	1,28	11,465	2,719	0,112	2,110	6,307	0,335	0	0
2	0	2,22	3,48	1,2	12,015	2,900	0,100	1,810	5,302	0,341	0	0
3	0	2,3	3,61	1,385	12,42	2,606	0,112	2,434	6,918	0,352	0	0
4	0	2,1	3,345	1,11	11,01	3,014	0,101	1,966	6,094	0,323	0	0
5	0	2,33	3,675	1,175	11,59	3,128	0,101	2,350	6,633	0,354	0	0
6	0	2,6	3,895	1,45	11,59	2,686	0,125	2,061	5,823	0,354	0	0
7	0	2,01	3,2	1,16	11,33	2,759	0,102	1,847	5,977	0,309	0	0
8	0	2,59	3,595	1,3	12	2,765	0,108	2,209	6,963	0,317	0	0
9	0	3,41	3,36	1,31	11,375	2,565	0,115	1,627	5,378	0,302	0	0
10	0	2,3	3,3	1,225	11,465	2,694	0,107	1,837	6,016	0,305	0	0
11	0	2,62	3,165	1,027	11,225	3,082	0,091	1,926	6,532	0,295	0	0
12	0	2,1	3,64	1,11	11,83	3,279	0,094	1,890	5,078	0,372	0	0
13	0	3,4	3,59	1,36	11,875	2,640	0,115	1,841	6,421	0,287	0	0
14	0	3,1	3,5	1,285	11,46	2,724	0,112	1,805	5,634	0,320	0	0
15	1	2,4	3,965	1,305	13,025	3,038	0,100	2,020	6,615	0,305	1	0
16	0	4,5	3,495	1,48	11,65	2,361	0,127	1,844	7,182	0,257	0	0
17	0	2,61	3,618	1,3	11,235	2,783	0,116	1,920	5,718	0,336	1	0
18	1	2,32	3,005	1,07	10,595	2,808	0,101	2,052	5,511	0,372	1	0
19	1	5,12	3,54	1,515	12,295	2,337	0,123	1,745	6,056	0,288	1	0
20	1	5,76	3,705	1,67	11,985	2,219	0,139	1,367	6,110	0,224	0	0
21	0	3,68	3,605	1,455	11,95	2,478	0,122	1,562	5,554	0,281	0	0
22	1	3,55	3,79	1,495	11,985	2,535	0,125	1,797	6,249	0,288	0	0
23	0	4,64	3,415	1,23	11,78	2,776	0,104	1,446	5,750	0,251	0	0
24	0	3,12	3,285	1,105	11,485	2,973	0,096	1,863	6,000	0,311	0	0
25	1	2,86	3,23	1,165	11,505	2,773	0,101	1,872	6,083	0,308	0	0
26	0	3,94	3,36	1,54	11,825	2,182	0,130	1,593	5,636	0,283	0	0
27	1	3,7	3,675	1,23	11,97	2,988	0,103	1,547	5,211	0,297	1	1

Č. kontrola	Atrofie										Signální změny	
	Kortikální	Centrální	FH	CC	IT	FH/CC	CC/IT	Msc.	Pons	Msc. / Pons	Putamen + NC	Léze v bílé hmotě
28	1	5,43	3,59	1,455	12,09	2,467	0,120	1,717	5,384	0,319	1	0
29	0	3,88	3,57	1,64	11,755	2,177	0,140	1,513	6,262	0,242	0	0
30	2	6,84	3,91	1,75	12,925	2,234	0,135	1,578	6,223	0,254	1	0
31	1	7,6	3,77	1,54	11,965	2,448	0,129	1,311	5,666	0,231	1	0
32	1	4,37	3,34	1,41	10,94	2,369	0,129	1,470	5,120	0,287	1	0
33	1	7,4	3,51	1,835	12,13	1,913	0,151	1,481	5,981	0,248	1	0
34	2	6,3	3,54	1,86	12,265	1,903	0,152	1,485	6,559	0,226	0	0
35	2	8,76	3,815	1,765	10,555	2,161	0,167	1,284	4,494	0,286	1	0
Průměr	0,486	3,821	3,531	1,377	11,730	2,614	0,117	1,777	5,955	0,299	1	0
Sm. odch	0,649	1,783	0,218	0,221	0,533	0,337	0,018	0,276	0,578	0,040		

Výsledná měření dat z magnetické rezonance pacientů jsou uvedena v tabulce 2, MR data kontrolní skupiny v tabulce 3.

FH (frontal horns) šíře frontálních rohů, CC (Intercaudate distance) vzdálenost jader nuclei caudati a IT (Inner table width) vnitřní šířka kalvy byly měřeny manuálně v mm. Oblast mezencefala (Msc.) a pontu byla měřena manuálně v cm².

Součástí tabulek je i průměr jednotlivých znaků a jejich směrodatných odchylek.

4.4.2 Hodnocení znaků transkraniální ultrasonografií

Data z TCS byla naměřena zkušeným sonografistou s mnoholetou praxí a následně předána ke zpracování. Hodnoceny byly tyto oblasti: nucleus caudatus (CN), nucleus lentiformis (LN), inzula, substantia nigra (SN) a nucleus raphe – brainstem raphe (BR). Kromě rapheální oblasti mozkového kmene byly všechny oblasti měřeny oboustranně.

Pro hodnocení intrakraniálních struktur byly použity dva transverzální řezy. V transverzálním mezencefalickém řezu byly hodnoceny struktury SN a BR. CN, LN a inzula byly hodnoceny v transverzálním thalamickém řezu. Naměřené hodnoty znázorňují index echogenicity v mm². Měření probíhala s pomocí digitální analýzy s využitím B-More Assist programu.

Tabulka 4 – TCS data pacientů

Č. pac.	CN dx	CN sin	LN dx	LN Sin	Insula Dx	Insula sin	SN dx	SN sin	BR	pozn.
2	43	33	96	84	116	126	25,1	23,5	24,7	
4	82	51	125	115	108	102	33,1	23,8	30,6	
5	56	nelze	112	nelze	60	nelze	nelze	26,4	22,4	suboptimální kostní okno
6	98	81	146	131	159	149	31,7	34,1	25,6	
7	58	48	66	29	56	42	31,1	23,5	30,2	
9	56	53	109	62	81	103	30	18,5	22	
10	54	93	86	138	105	163	26,7	35,8	26,8	
11	48	50	106	108	125	136	28	29,4	18	
12	49	44	71	110	92	146	40,2	26,9	23,8	
13	58	76	97	131	125	144	32,2	36,7	41,2	
14	39	59	59	86	48	84	25,6	17,9	23,1	
15	88	nelze	105	nelze	118	nelze	nelze	24,6	21,7	suboptimální kostní okno
17	69	68	113	90	127	114	26,3	27,1	29,5	
18	73	nelze	150	nelze	183	nelze	23,6	37,1	22,3	suboptimální kostní okno
19	55	50	108	107	123	94	26,1	24	25,3	
21	48	46	82	110	101	117	32	22,5	17,5	
22	39	nelze	121	nelze	97	nelze	nelze	31,8	17,9	suboptimální kostní okno
23	126	78	92	137	101	192	33,9	34,2	28,7	
24	20	38	61	55	70	62	18	18,5	23,9	
25	90	50	82	76	77	54	29,5	37,6	23,1	

CN = caudate nucleus, LN = nucleus lentiformis, SN = substantia nigra, BR = brainstem raphe
 Č. pac. = číslo pacienta, dx. = dextra (vpravo), sin. = sinistra (vlevo)
 Hodnoty jsou uvedeny v mm² a značí index echogenicity.

4.5 Metody zpracování – statistická analýza

Popisná demografická, klinická a MR data měla stanoveny počty subjektů, průměry a statistické odchylky. K porovnání hodnocených znaků na magnetické rezonanci mezi pacienty a kontrolní skupinou byl použit Studentův *t* test a Mannův-Whitneyův U-test, pomocí kterých byla stanovena statistická významnost jednotlivých znaků. Statistická signifikance byla stanovena na 5% hladině významnosti $p < 0,05$.

Korelační koeficienty mezi MR a klinickými daty, TCS a klinickými daty, MR znaky a TCS znaky se testovaly pomocí Spearmanovy korelace, přičemž stupeň závislosti mezi jednotlivými znaky určuje Spearmanův koeficient *r*, jež nabývá hodnot v intervalu $(-1,+1)$, přičemž +1 značí lineární korelaci. Můžeme říci, že existuje určitá míra závislosti znaků, pokud číslo *r* nabývá hodnot $(-1,-0,35)$ nebo $(+0,35,+1)$. Statistické zpracování bylo provedeno pomocí programu IBM SPSS Statistics 23 (SPSS, Chicago, IL, USA).

5. Výsledky výzkumu

V rámci výzkumu bylo vyšetřeno 60 subjektů, 25 z nich byli pacienti s potvrzenou Huntingtonovou nemocí a 35 z nich pak kontrolní zdravé subjekty. V tabulce 1 je souhrnný přehled demografických a klinických dat obou skupin.

5.1. Atrofické a signální změny v mozku na magnetické rezonanci

Obě skupiny pacientů podstoupily vyšetření na 1,5T magnetické rezonanci s aplikací potřebných sekvencí. Přehled dat hodnocených výsledků u pacientů je zobrazen v tabulce 2 a kontrolní skupiny v tabulce 3.

Analýzou těchto dat jsme zjistili statisticky významný rozdíl v těchto znacích mezi pacienty s HN a zdravými kontrolami: kortikální atrofie, centrální atrofie, vzdálenost frontálních rohů postranních komor, vzdálenost jader nucleí caudati, poměr vzdálenosti frontálních rohů ku vzdálenosti jader nucleí caudati, poměr vzdálenosti jader nucleí caudati k vnitřní šířce kalvy, obsah plochy mezencefala, obsah plochy pontu, poměr plochy mezencefala ku pontu a zvýšený T2 signál v oblasti putamen a jader nucleí caudati – viz tabulka 5.

Z toho vyplývá, že míra atrofických změn u pacientů s HN je vyšší než u kontrolní zdravé skupiny a také dochází k prokazatelným signálním změnám v oblasti putamen a nucleus caudatus, byly prokázány také změny v hyperintenzitě bílé hmoty, avšak statistická signifikance byla nižší v porovnání s předchozími znaky. Naopak se nepotvrdil význam v rozdílu pohlaví.

Tabulka 5 – Statistická signifikance P u MR znaků mezi pacienty a kontrolní skupinou

	Pacienti	Kontroly	Statistická signifikance P
Počet; n	25	35	NA
Věk; průměr ± SD (let)	46,2 ± 15,7	44,8 ± 13,8	0,714
Mužské pohlaví; n (%)	16 (64,0)	20 (57,1)	0,599
Kortikální atrofie; průměr; medián (IQR)	1,64; 2 (1-2)	0,49; 0 (0-1)	<0,001
Centrální atrofie; průměr ± SD	7,61 ± 2,68	3,82 ± 1,78	<0,001
Frontal horns (FH); průměr ± SD	3,96 ± 0,45	3,53 ± 0,22	<0,001
Intercaudate distance (CC); průměr ± SD	2,33 ± 0,52	1,38 ± 0,22	<0,001
Inner table width (IT); průměr ± SD	11,82 ± 0,50	11,73 ± 0,53	0,497
FH/CC; průměr ± SD	1,74 ± 0,26	2,61 ± 0,34	<0,001
CC/IT; průměr ± SD	0,20 ± 0,04	0,12 ± 0,02	<0,001
Mezencefalon; průměr ± SD	1,28 ± 0,29	1,78 ± 0,27	<0,001
Pons; průměr ± SD	5,20 ± 0,62	5,96 ± 0,58	<0,001
Msc./Pons; průměr ± SD	0,25 ± 0,05	0,29 ± 0,04	<0,001
Putamen/Ncl. caudatus	1,28; 1 (1-2)	0,31; 0 (0-1)	<0,001
Léze v bílé hmotě	0,44; 0 (0-1)	0,03; 0 (0-0)	0,014

Znaky se statistickou signifikancí $P < 0,001$ jsou statisticky velmi vysoce významné.

Znaky se statistickou signifikancí $P < 0,01$ jsou statisticky vysoce významné.

Znaky se statistickou signifikancí $P < 0,05$ jsou statisticky významné.

5.2. Korelace naměřených hodnot na magnetické rezonanci a klinických dat

Korelace mezi klinickými daty a nálezy atrofie na MR se hodnotily u skupiny pacientů, přičemž celá skupina 25 pacientů měla stanovenou míru korelace mezi MR znaky a věkem. 21 pacientů mělo stanovenou UHDRS skóre, přičemž z toho 3 pacienti neměli stanovené hodnoty alelické kompozice.

Byla prokázána mírná nebo středně silná korelace mezi většinou atrofických změn na MR a věkem. Naopak nebyla prokázána žádná závislost znaků na MR s UHDRS skóre a pouze mírná inverzní korelace byla prokázána mezi počtem repetitivních tripletů CAG a hypersignálními lézemi v bílé hmotě ($r = -0,390$, $p < 0,05$).

Věk koreluje s kortikální atrofií ($r = 0,616$, $p < 0,05$), centrální atrofií ($r = 0,534$, $p < 0,05$), vzdálenosti frontálních rohů postranních komor ($r = 0,620$, $p < 0,05$), inverzně s plochou mezencefala ($r = -0,450$, $p < 0,05$), inverzně s poměrem ploch mezencefala s pontem ($r = -0,512$, $p < 0,05$) a lézemi v bílé hmotě ($r = 0,686$, $p < 0,05$). Výsledky jsou zaneseny do tabulky 6.

Tabulka 6 – korelace MR znaků a klinických dat pacientů

	Věk	UHDRS	CAG Tripletty
Kortikální a.	0,616	0,028	-0,308
Centrální a.	0,534	0,259	-0,002
FH	0,620	0,163	-0,193
CC	0,336	0,177	0,191
IT	0,495	-0,275	-0,373
FH/CC	-0,013	-0,148	-0,340
CC/IT	0,252	0,216	0,262
Mezencefalon	-0,450	-0,143	0,048
Pons	-0,042	-0,187	-0,148
Msc./Pons	-0,512	-0,087	0,132
Putamen + NC	0,288	0,077	-0,080
Léze v b. hm.	0,686	0,046	-0,390

Číslo r udává míru korelace jednotlivých znaků a nabývá hodnot v intervalu $(-1,+1)$, přičemž minimální míra korelace znaků je při $r < -0,35$ nebo $r > 0,35$.

a. = atrofie, FH = Frontal horns, CC = Intercaudate distance, IT = Inner table width, Msc. = Mezencefalon, NC = nucleus caudatus, b. hm. = bílá hmota

5.3. Korelace naměřených hodnot transkraniální sonografie a klinických dat

Z 25 pacientů podstoupilo vyšetření transkraniálním ultrazvukem 21 pacientů, přičemž 1 pacient byl vyřazen z analýzy z důvodu nedostatečného kostního okna při měření z obou stran. U 4 pacientů se z důvodu nedostatečného kostního okna nepodařilo zobrazit téměř polovinu znaků. Viz tabulka 4.

Výsledná analýza klinických hodnot a nálezů na TCS neprokázala žádnou korelaci s věkem nebo počtem repetitivních tripletů CAG. Byla prokázána korelace TCS nálezu v oblasti SN a UHDRS skóre, ostatní znaky s UHDRS skóre nekorelovaly. Přehled výsledků korelací nalezneme v tabulce 7.

Tabulka 7 – Korelace TCS a klinických dat

	Věk	UHDRS	Triplet
CN	0,158	-0,249	-0,125
LN	0,096	-0,045	0,203
Inzula	-0,071	-0,178	0,203
SN	-0,247	-0,521	0,302
BR	0,067	0,132	-0,163

Výsledné hodnoty značí číslo r , jež udává míru korelace mezi znaky.

CN = nucleus caudatus, LN = nucleus lentiformis, SN = substantia nigra, BR = brainstem raphe

5.4. Korelace nálezů na magnetické rezonanci a transkraniální sonografii

Analýzou MR dat (tabulka 2) a TCS dat (tabulka 4) pacientů s HN byla vyhodnocena míra korelace mezi jednotlivými MR a TCS znaky.

Z výsledku vyplývá mírná až středně silná korelace mezi oblastí inzuly měřené transkraniálním ultrazvukem a několika znaky měřenými na magnetické rezonanci, konkrétně s centrální atrofií ($r = 0,458$, $p < 0,05$), vzdálenosti frontálních rohů postranních komor ($r = 0,468$, $p < 0,05$), vzdálenosti dvou nucleí caudati ($r = 0,568$, $p < 0,05$), inverzně v poměru FH/CC ($r = -0,466$, $p < 0,05$), poměru CC/IT ($r = 0,536$, $p < 0,05$), inverzně s plochou mezencefala ($r = -0,410$, $p < 0,05$) a inverzně v poměru ploch mezencefala a pontu ($r = -0,400$, $p < 0,05$).

Mírnou nebo středně silnou korelaci vykazují také oblast LN na TCS s některými znaky na MR, konkrétně s kortikální atrofií ($r = 0,460$, $p < 0,05$), centrální atrofií ($r = 0,375$, $p < 0,05$), vzdálenosti frontálních rohů postranních komor ($r = 0,421$, $p < 0,05$), vzdálenosti dvou nucleí caudati ($r = 0,617$, $p < 0,05$), inverzně v poměru FH/CC ($r = -0,608$, $p < 0,05$), poměru CC/IT ($r = 0,622$, $p < 0,05$), inverzně s plochou mezencefala ($r = -0,486$, $p < 0,05$) a inverzně v poměru ploch mezencefala a pontu ($r = -0,455$, $p < 0,05$). Souhrnný přehled korelací zobrazuje tabulka 8.

Tabulka 8 – Korelace nálezů na MR s TCS daty

	TCS				
	Inzula	CN	LN	SN	BR
Kortikální atrofie	0,239	0,246	0,459	0,011	-0,184
Centrální atrofie	0,458	0,144	0,375	-0,129	0,094
Frontal horns	0,468	0,093	0,421	-0,007	-0,048
Intercaudate distance	0,568	0,156	0,617	-0,040	-0,181
Inner table width	0,312	0,249	0,083	-0,055	-0,086
FH/CC	-0,466	-0,114	-0,608	0,142	0,267
CC/IT	0,536	0,116	0,622	-0,033	-0,175
Mezencefalon	-0,410	-0,118	-0,486	0,068	0,067
Pons	-0,162	-0,045	-0,230	-0,223	-0,072
Mezencefalon/Pons	-0,400	-0,120	-0,455	0,198	0,138

Výsledné hodnoty představují číslo r , jež udává míru korelace mezi znaky.

CN = nucleus caudatus, LN = nucleus lentiformis, SN = substantia nigra, BR = brainstem raphe

6. Diskuze

6.1. Hodnocení znaků na magnetické rezonanci

Z výsledků měření jednotlivých znaků na magnetické rezonanci vyplývá, že u Huntingtonovy nemoci dochází k atrofickým a signálním změnám v oblasti mozku. Tyto změny lze hodnotit pomocí základních nástrojů měření a vizuálního hodnocení.

Kortikální atrofie

V této diplomové práci byla prokázána větší míra kortikální atrofie u pacientu s HN užitím GCA skóre. Jiné výzkumy také potvrzují zvýšenou kortikální atrofii u HN, avšak metodiky výzkumů se různí. (Henley et al., 2006; Tabrizi et al., 2009; Tabrizi et al., 2011; Tabrizi et al., 2012; Tabrizi et al., 2013; Rosas et al., 2002; Rosas et al., 2008) Vizuální hodnocení míry atrofických změn v mozkové kůře je do určité míry ovlivněno zkušeností hodnotitele.

Centrální atrofie

V důsledku progresu centrální atrofie mozku dochází k rozšiřování třetí komory. Z výsledků měření v této práci vyplývá, že lze použít šířku třetí mozkové komory jako náhradní marker pro hodnocení centrální atrofie u HN.

Tato zjištění podporuje nedávný výzkum, jež používal volumetrické měření dané oblasti, přičemž bylo prokázáno, že objem třetí komory byl vyšší až o 47 % u pacientů s HN ve srovnání s kontrolní skupinou. (Müller et al., 2019)

Atrofie nucleus caudatus

Nejvýraznějším a nejznámějším viditelným znakem na magnetické rezonanci u HN je atrofie hlavy nucleus caudatus. Atofické změny ve striatu lze pozorovat již několik let před klinickou manifestací nemoci. (Georgiou-Karistianis et al., 2013; Paulsen et al., 2008; Tabrizi et al., 2009)

V důsledku atrofických změn dochází k dilataci čelních rohů postranních komor, čímž se zvětšuje šíře frontálních rohů a zároveň dochází k redukci objemu tkáně

v oblasti nucleus caudatus, přičemž se zmenšuje šíře vzdálenosti mezi dvěma nucleis caudati.

V této diplomové práci výsledky měření potvrdily tyto změny užitím poměru předních rohů k interkaudální vzdálenosti. K hodnocení lze použít také alternativní variantu, a to měření poměru interkaudální vzdálenosti k vnitřní šířce kalvy. Obě metody mají výhodu dobré reprodukovatelnosti a jednoduchosti měření.

Další studie se shodují s výsledky této práce a potvrzují atrofické změny v oblasti bazálních ganglií, zejména striatu, změny byly velmi dobře zdokumentovány u symptomatických pacientů s HN, přičemž nálezy potvrzují větší míru atrofických změn v dané oblasti u pacientů s HN ve srovnání s kontrolní skupinou. (Aylward et al., 1997; Aylward et al., 2000; Hanley et al., 2009; Harris et al., 1992; Rosas et al., 2001; Rosas et al., 2003; Sánchez-Castañeda et al., 2013; Tabrizi et al., 2009)

Atrofie mezencefala a pontu

Hodnocení obsahu plochy mezencefala a pontu v sagitálních řezech, včetně jejich poměru se prokázalo jako zajímavý nástroj v diferenciaci různých neurologických onemocnění jako je například progresivní supranukleární paralýza, Parkinsonova nemoc, multisystémová atrofie a další. (Oba et al., 2005)

V této diplomové práci byla aplikována stejná metodika u pacientů s HN, přičemž se zjistila větší míra atrofie v těchto oblastech v porovnání s kontrolní skupinou.

Müller et al., (2019) také potvrdili atrofické změny v daných oblastech, a to konkrétně snížení objemu o 3,52 % v oblasti pontu a o 3,73 % v oblasti mezencefala ve srovnání s kontrolní skupinou. V porovnání s výsledky diplomové práce je míra atrofických změn značně menší. Volumetrické měření má však větší výpovědní hodnotu v porovnání s manuálním měřením v daném řezu, z čehož lze usoudit, že atrofické změny budou reálně mnohem méně významné, než ukazují výsledky diplomové práce.

Hyperintenzity v putamen a nucleus caudatus

V této diplomové práci bylo použito vizuální hodnocení hyperintenzity v putamen a nucleus caudatus, které prokázalo větší míru signálu na T2 vážených obrazech u pacientů s HN v porovnání s kontrolní skupinou. Přestože samotné hodnocení závisí

na zkušenosti hodnotitele, rozdělení míry hyperintenzity v daných oblastech ve škále 0 až 2 je dobře reprodukovatelné i pro méně zkušeného hodnotitele.

Jiné studie také zaznamenaly změny signálu v oblasti striatu na T2 vážených obrazech, přičemž hyperintenzita signálu se připisuje ztrátě neuronů a glióze, zatímco akumulace železa způsobuje ztrátu signálu. Hyperintenzita na T2 v.o. byla prokázána u pacientů s rigidní formou HN a u některých pacientů s klasickou hyperkinetickou formou. (Braffman, 2000; Haaga et al., 2009; Oliva et al., 1993; Negi et al., 2014)

Hyperintenzity v bílé hmotě

Výsledky této práce prokázaly u pacientu s HN větší zastoupení hypersignálních změn v bílé hmotě za použití škály dle Fazekase, přičemž statistický význam byl téměř vysoce signifikantní v porovnání s kontrolní skupinou. Hypersignální změny jsou velmi dobře rozpoznatelné a užití této škály je vhodné i pro méně zkušeného hodnotitele.

Stejná metodika nebyla použita v žádném jiném výzkumu u pacientů s HN, avšak více informací o změnách v bílé hmotě poskytly studie užívající volumetrická měření bílé hmoty, jež dokážou prokázat redukci objemu a zvýšenou atrofii v dané oblasti. (Crawford et al., 2013; Hobbs et al., 2010a; Tabrizi et al., 2011; Tabrizi et al., 2012)

V porovnání s makrostrukturálním zobrazováním bílé hmoty u HN se jeví mikrostrukturální zobrazování pomocí difuzního zobrazování jako více přínosné, neboť studium mikrostrukturálních změn přináší stále novější poznatky o patogenezi a progresi onemocnění. (Bae et al., 2020; Casella et al., 2020; Hobbs et al., 2013; Odish et al., 2015; Poudel et al., 2014)

6.2. Korelace naměřených hodnot na magnetické rezonanci a klinických dat

Výsledky této práce potvrzují mírnou nebo středně silnou korelaci mezi atrofickými změnami a hypersignálními lézemi v bílé hmotě u pacientů s HN a jejich věkem. S vyšším věkem se také zvyšuje pravděpodobnost progresu onemocnění, se kterou jsou spojeny strukturální změny v mozkové tkáni.

Kromě změn, jež byly způsobeny vlivem onemocnění, je nutno brát na zřetel i fyziologické stárnutí mozku. U starších jedinců byla prokázána ztráta objemu

v kortikální oblasti okolo 0,5 % ročně. Objemový úbytek byl zaznamenán i v subkortikální oblasti a v oblasti komorových systému kromě oblasti nucleus caudatus a čtvrté komory při měření v rozmezí jednoho roku. (Fjell et al., 2009)

V této diplomové práci nebyla prokázána žádná korelace mezi hodnocenými znaky a UHDRS skóre u pacientů s HN, avšak je důležité zmínit, že byly hledány spojitosti mezi znaky a celkovým skóre UHDRS, a nikoliv mezi jednotlivými podskupinami, které škála nabízí.

Jiné studie naopak potvrzují spojitost mezi atrofickými změnami a vlivem na motorické funkce pacientů s HN, užitím volumetrické měření subkortikálních částí mozku a užití UHDRS-TSM škály. (Aylward et al., 2013; Ginestroni et al., 2010; Jurgens et al., 2008; Paulsen et al., 2010; Ruocco et al., 2006; Van Den Bogaard et al., 2011)

V dalších studiích byla prokázána souvislost mezi atrofií bílé hmoty a funkčními motorickými změnami u pacientů s HN (Jech et al., 2007), kromě atrofických změn byla nalezena spojitost s atypickou konektivitou a mikrostrukturální integritou v bílé hmotě, které korelovaly s kognitivním a motorickým výkonem u Pre-HD a v počátcích HN. (Poudel et al., 2014) Výsledky těchto studií se neshodují s výsledky diplomové práce, neboť kromě odlišné metodiky měření byly jednotlivé znaky spojovány s určitými klinickými znaky nemoci v rámci podškál UHDRS skóre a ne celkovému skóre.

Dále byla v diplomové práci prokázána mírná inverzní korelace mezi délkou CAG repetitivních a hypersignálními změnami v bílé hmotě. Nutno dodat, že při hodnocení korelací mezi alelickou kompozicí a hodnotami znaků z MR nebyla zahrnuta odchylka hodnocení způsobená věkem.

Výsledky tohoto výzkumu nepotvrdili vliv počtu repetitivních na atrofické změny v mozku pacientů s HN, avšak jiná studie od Henley et al. (2009) prokázala významné korelace mezi počtem repetitivních a objemem nucleus caudatus po započítání vlivu věku na výsledné hodnocení. Menší spojitost byla nalezena v redukci objemu v putamen. Podobnou metodiku použili Chen et al. (2020), kteří prokázali spojitost mezi CAG repetitivními a atrofií v nucleus caudatus, putamen, nucleus accumbens, thalamu a celkovému kortikálnímu objemu, přičemž byla zahrnutá věková odchylka pacientů. Jech et al. (2007) uvádějí, že počet CAG tripletů mutované alely inverzně koreloval

s lokálními denzitami v šedé a bílé hmotě. Rozdíl v těchto výsledcích může být způsobem nezahrnutím odchylky hodnocení způsobeným věkem.

6.3. Korelace naměřených hodnot transkraniální sonografie a klinických dat

Naměřená TCS data v diplomové práci neprokázala žádnou významnou korelaci mezi věkem pacientů a měřenými oblastmi. Žádná spojitost nebyla nalezena ani mezi TCS daty a počtem tripletů CAG u pacientů s HN. Měření však prokázala významnou inverzní korelaci mezi naměřenými hodnotami v oblasti SN a celkovým UHDRS skóre. Ostatní měřené oblasti jako CN, LN, inzula a BR neprokázali žádnou spojitost mezi naměřenými hodnotami a klinickými daty pacientů s HN.

Jiné studie použili kromě měření ploch jednotlivých struktur také semikvantitativní hodnocení echogenicity dané oblasti. Poster et al. (1999) prokázali spojitost mezi hyperechogenicitou v SN a klinickým stavem pacientů. Krogias (2011) také zjistil větší hyperechogenicitu v SN, avšak žádná korelace s klinickým stavem pacientů nebyla nalezena.

Novější důkazy ukazují na vztah mezi hyperechogenicitou SN a zhoršeným stavem motorických funkcí. (Witkowski et al., 2020) U juvenilní formy nemoci byly rozdíly v hyperechogenicitě zásadně vyšší, přičemž se potvrdila spojitost s naměřeným bradykinetickým podskóre UHDRS škály. (Saft et al., 2015) Pacienti s hypokinetickými a rigidními symptomy vykazovali také vyšší hyperechogenicitu v oblasti SN, avšak stupeň hypokineze nekoreloval s mírou hyperechogenicity SN. (Lambeck et al., 2015)

Zdá se, že pouze měření indexu echogenicity jednotlivých struktur není dostatečně citlivá metoda k hodnocení daných oblastí u pacientů s HN, k zpřesnění výsledků hodnocení je vhodnější použít kombinaci měření indexu echogenicity a semikvantitativního vizuálního hodnocení echogenicity. Z tohoto důvodu je možné, že výsledky našeho výzkumu se neslučují s výsledky jiných studií, které prokázaly vyšší míru echogenicity i v dalších oblastech jako CN a LN v porovnání s kontrolní skupinou (Krogias, 2010; Lambeck et al., 2015) a nižší míru echogenicity v oblasti nucleus raphe, přičemž hypoechogenicita v nucleus raphe je spojována s klinickou depresí pacientů. (Kostić et al., 2017; Krogias, 2011; Krogias a Walter, 2016; Witkowski et al., 2020)

6.4. Korelace nálezů na magnetické rezonanci a transkraniální sonografii

V této diplomové práci byla prokázána mírná nebo středně silná korelace mezi měřenou oblastí inzuly na TCS s centrální atrofií, šířkou frontálních rohů postranních komor, vzdáleností dvou nucleí caudati a poměrem vzdálenosti dvou nucleí caudati k vnitřní kalvární šířce, inverzně pak byla prokázána korelace v poměru šířky frontálních rohů postranních komor ku vzdálenosti dvou nucleí caudati, ploše mezencefala a poměru ploch mezencefala a pontu, které byly naměřeny na magnetické rezonanci.

Oblast LN měřená pomocí TCS mírně nebo středně silně korelovala s kortikální a centrální atrofií, šířkou frontálních rohů postranních komor, vzdáleností dvou nucleí caudati a poměrem vzdáleností dvou nucleí caudati k vnitřní kalvární šířce, inverzní korelace byla prokázána v poměru vzdálenosti frontálních rohů postranních komor ke vzdálenosti dvou nucleí caudati, ploše mezencefala a poměru ploch mezencefala a pontu, jež byly hodnoceny na magnetické rezonanci.

Poster et al. (1999) zjistili korelaci mezi zvýšenou intenzitou signálu na T2 vážených obrazech a hyperechogenitou v oblastech nucleus caudatus ($r = 0,378$, $p < 0,05$), ostatní měřená bazální ganglia neprokázala žádnou spojitost s nálezy na MR. Výsledky diplomové práce však žádnou korelaci mezi hodnocenou oblastí CN na TCS a znaky na MR nepotvrdila.

Nutno dodat, že některé oblasti, u kterých byla prokázána korelace, spolu pravděpodobně nesouvisí a daná korelace je patrně náhodná. V rámci možného budoucího výzkumu je vhodné užití fúze MR a TCS obrazu, které by měly poskytnout přesnější výsledky, na jejichž základě bude možné stanovit jasné parametry nálezů na TCS pro pacienty s HN.

6.5. Limitace výzkumu

Tento výzkum má několik zásadních limitací. K dispozici byl pouze omezený vzorek pacientů, u níž bylo provedeno vyšetření magnetickou rezonancí i transkraniální sonografií. Většina řezů na magnetické rezonanci měla tloušťku 5 mm, takto silné řezy mohly způsobit odchylky v měření, neboť nemusel být zobrazen ideální řez pro dané

měření, z toho důvodu je lepší hodnotit řezy tenčí. Dalším omezením byla určitá časová prodleva mezi MR vyšetřením a TCS vyšetřením, která mohla způsobit mírné rozdíly v naměřených hodnotách. Existují také obecné limitace TCS vyšetření, kdy kvůli nedostatečnému kostnímu oknu mohou být některé struktury těžko hodnotitelné a spolehlivost nálezů je závislá na kvalitě ultrazvukového přístroje a zkušenostech hodnotitele. Jednotlivé znaky byly hodnoceny pouze jedním hodnotitelem, nejsou tedy k dispozici data, která by srovnala vliv zkušeností více hodnotitelů na dané výsledky, avšak pro snížení odchylky byla většina měření provedena vícekrát. V klinických datech byly uvedeny výsledky pouze celkového UHDRS skóre bez hodnocení jednotlivých podskupin, které by samostatně mohly prokázat korelace s hodnocenými znaky.

6.6. Návrhy pro budoucí výzkumy

Konvenční metody zobrazování magnetickou rezonancí lze doplnit o využití volumetrického měření daných oblastí mozku a difúzního zobrazování tkání, jež by mohly v kombinaci s TCS poskytnout další informace o patologických procesech v mozku pacientů s HN.

Využití TCS u HN je stále velmi málo probádané a nové technologické pokroky umožňují zobrazení mozkových struktur, které dříve byly jen špatně detekovatelné. Zajímavé se jeví i užití fúzního zobrazování magnetickou rezonancí a TCS, což by mohlo přinést přesnější důkazy o souvislostech mezi nálezy na MR a TCS.

Závěr

Role neurovizuálních metod v diagnostice HN má své nenahraditelné místo v monitorování progresu onemocnění a sledování účinku potenciální léčby. Pokrok v zobrazování magnetickou rezonancí stále odhaluje nové poznatky o patofyziologických procesech v mozku pacientů s HN, což hraje zásadní roli v terapii pacientů. Výsadní postavení má v tomto ohledu právě magnetická rezonance, která se jeví jako nejcitlivější zobrazovací metoda ve sledování progresu onemocnění.

V současné chvíli má transkraniální sonografie pouze malý význam v diagnostice HN, avšak technický pokrok a nové metody fúzního zobrazování naznačují, že by TCS mohla v budoucnu nabýt většího významu, než se doposud předpokládalo.

Na základě dohledaných informací a dostupností dat pacientů bylo možné realizovat výzkum a dosáhnout stanovených cílů práce. Byly prokázány atrofické a signální změny na magnetické rezonanci u pacientu s HN v porovnání s kontrolní skupinou a nalezeny spojitosti mezi jednotlivými znaky a klinickými parametry pacientů.

V klinické praxi lze uplatnit hodnocené znaky na magnetické rezonanci v rámci diferenciální diagnostiky HN, pokud není u pacienta předem známá rodinná anamnéza HN a pacient nepodstoupil genetický test. Nicméně zhodnotit klinický stav pacienta na základě nálezu na magnetické rezonanci s určitostí nelze, neboť lidský mozek dokáže velmi dlouho kompenzovat patologické změny v mozku, a proto neexistuje lineární závislost mezi patologickými nálezy a klinickým stavem pacientů s HN.

Dále se potvrdila hypotéza, že některé znaky hodnocené na TCS vykazují souvislost s UHDRS škálou, ovšem nikoliv s genetickými daty a věkem. Podařilo se nalézt korelace mezi hodnocenými znaky na TCS a MR, avšak pro vyhodnocení signifikance těchto zjištění je potřeba dalších studií a výzkumů. Zdá se však, že nálezy na magnetické rezonanci a TCS zobrazují jiné patologické procesy v mozku a jako zobrazovací metody se spíše doplňují.

V rámci budoucího výzkumu je však nutné použít citlivější metody zobrazování, díky kterým budou jasněji definovány nálezy na TCS. Novější poznatky o nálezech na TCS by mohly pomoci k efektivnějšímu sledování progresu onemocnění, neboť TCS je dobře dostupnou, neinvazivní a levnou diagnostickou metodou.

Referenční seznam:

ALKAPHOURY, Muhammad, Mustafa MAFRAJI, Ahmad REFAAT a Hassan ABOUGHALIA, 2018. Imaging Spectrum of Small-vessel White Matter Disease. *European Congress of Radiology (ECR 2018)* [online]. Vienna, Austria, 1-31 [cit. 2021-03-14]. Dostupné z: doi:10.1594/ecr2018/C-0076

AYLWARD, E. H., N. B. ANDERSON, F. W. BYLSMA, et al., 1998. Frontal lobe volume in patients with Huntington's disease. *Neurology* [online]. **50**(1), 252-258 [cit. 2021-04-06]. ISSN 0028-3878. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.50.1.252

AYLWARD, E. H., P. C. NOPOULOS, C. A. ROSS, et al., 2011b. Longitudinal change in regional brain volumes in prodromal Huntington disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [online]. **82**(4), 405-410 [cit. 2021-03-12]. ISSN 0022-3050. Dostupné z: doi:10.1136/jnnp.2010.208264

AYLWARD, Elizabeth H., Ann Marie CODORI, Adam ROSENBLATT, et al., 2000. Rate of caudate atrophy in presymptomatic and symptomatic stages of Huntington's disease. *Movement Disorders* [online]. **15**(3), 552-560 [cit. 2021-04-21]. ISSN 0885-3185. Dostupné z: doi:10.1002/1531-8257(200005)15:3552::AID-MDS10203.0.CO;2-P

AYLWARD, Elizabeth H., Deborah L. HARRINGTON, James A. MILLS, et al., 2013. Regional Atrophy Associated with Cognitive and Motor Function in Prodromal Huntington Disease. *Journal of Huntington's Disease* [online]. **2**(4), 477-489 [cit. 2021-04-16]. ISSN 18796397. Dostupné z: doi:10.3233/JHD-130076

AYLWARD, Elizabeth, James MILLS, Dawei LIU, Peggy NOPOULOS, Christopher A. ROSS, Ronald PIERSON a Jane S. PAULSEN, 2011a. Association between Age and Striatal Volume Stratified by CAG Repeat Length in Prodromal Huntington Disease. *PLoS Currents* [online]. **3** [cit. 2021-03-20]. ISSN 2157-3999. Dostupné z: doi:10.1371/currents.RRN1235

BAE, Han-Gyu, Tai Kyoung KIM, Ho Young SUK, Sangyoung JUNG a Dong-Gyu JO, 2020. White matter and neurological disorders. *Archives of Pharmacal Research* [online]. **43**(9), 920-931 [cit. 2021-03-23]. ISSN 0253-6269. Dostupné z: doi:10.1007/s12272-020-01270-x

BACHOUD-LÉVI, Anne-Catherine, Joaquim FERREIRA, Renaud MASSART, et al., 2019. International Guidelines for the Treatment of Huntington's Disease. *Frontiers in Neurology* [online]. **10** [cit. 2021-03-11]. ISSN 1664-2295. Dostupné z: doi:10.3389/fneur.2019.00710

BALIYAN, Vinit, Chandan J DAS, Raju SHARMA a Arun Kumar GUPTA, 2016. Diffusion weighted imaging: Technique and applications. *World Journal of Radiology* [online]. **8(9)**, 785-798 [cit. 2021-03-18]. ISSN 1949-8470. Dostupné z: doi:10.4329/wjr.v8.i9.785

BARNAT, Monia, Mariacristina CAPIZZI, Esther APARICIO, et al., 2020. Huntington's disease alters human neurodevelopment. *Science* [online]. **369(6505)**, 787-793 [cit. 2021-04-06]. ISSN 0036-8075. Dostupné z: doi:10.1126/science.aax3338

BATES, Gillian P., Ray DORSEY, James F. GUSELLA, et al., 2015. Huntington disease. *Nature Reviews Disease Primers* [online]. **1(1)**, 1-21 [cit. 2021-04-03]. ISSN 2056-676X. Dostupné z: doi:10.1038/nrdp.2015.5

BECKER, T., G. BECKER, J. SEUFERT, et al., 1997. Parkinson's disease and depression: evidence for an alteration of the basal limbic system detected by transcranial sonography. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [online]. **63(5)**, 590-595 [cit. 2021-03-28]. ISSN 0022-3050. Dostupné z: doi:10.1136/jnnp.63.5.590

BENEDICT, Ralph H. B., Bianca WEINSTOCK-GUTTMAN, Inna FISHMAN, Jitendra SHARMA, Christopher W. TJOA a Rohit BAKSHI, 2004. Prediction of Neuropsychological Impairment in Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology* [online]. **61(2)**, 226-230 [cit. 2021-03-08]. ISSN 0003-9942. Dostupné z: doi:10.1001/archneur.61.2.226

BLAHUTA, Jiri, Tomas SOUKUP, Monika JELINKOVA, Petra BARTOVA, Petr CERMAK, Roman HERZIG a David SKOLOUDIČ, 2014. A new program for highly reproducible automatic evaluation of the substantia nigra from transcranial sonographic images. *Biomedical Papers* [online]. **158(4)**, 621-627 [cit. 2021-03-30]. ISSN 12138118. Dostupné z: doi:10.5507/bp.2013.029

BLAHUTA, Jiří, Tomáš SOUKUP a Petr ČERMÁK, 2011. Image processing of medical diagnostic neurosonographical images in MATLAB. In: *Conference: Proceedings of*

the 15th WSEAS international conference on Computers. s. 85-90. ISBN 978-161804019-0.

BRAFFMAN, Bruce H., 2000. The Aging Brain and Neurodegenerative Disorders. ZIMMERMAN, Robert A., Wendell A. GIBBY a Raymond F. CARMODY, ed. *Neuroimaging* [online]. 3. New York, NY: Springer New York, 2000, s. 951-978 [cit. 2021-04-14]. ISBN 978-1-4612-7025-6. Dostupné z: doi:10.1007/978-1-4612-1152-5_26

CASELLA, Chiara, Ilona LIPP, Anne ROSSER, Derek K JONES a Claudia METZLER-BADDELEY, 2020. A Critical Review of White Matter Changes in Huntington's Disease. *Movement Disorders* [online]. **35**(8), 1302-1311 [cit. 2021-03-23]. ISSN 0885-3185. Dostupné z: doi:10.1002/mds.28109

COOK, Claire, Kirsty PAGE, Anne WAGSTAFF, Sheila SIMPSON a Daniela RAE, 2010. *Occupational Therapy for People with Huntington's Disease: Best practice Guidelines*. European Huntington's Disease Network. Dostupné také z: <https://www.huntingtonswa.org.au/resources/OT-for-people-with-HDbest-practice-guideline.pdf>

COPPEN, Emma M., Jeroen van der GROND, Anne HAFKEMEIJER, Jurriaan J. H. BARKEY WOLF a Raymund A. C. ROOS, 2018. Structural and functional changes of the visual cortex in early Huntington's disease. *Human Brain Mapping* [online]. **39**(12), 4776-4786 [cit. 2021-03-27]. ISSN 1065-9471. Dostupné z: doi:10.1002/hbm.24322

CRAWFORD, Helen E., Nicola Z. HOBBS, Ruth KEOGH, et al., 2013. Corpus Callosal Atrophy in Premanifest and Early Huntington's Disease. *Journal of Huntington's Disease* [online]. **2**(4), 517-526 [cit. 2021-03-21]. ISSN 18796397. Dostupné z: doi:10.3233/JHD-130077

CURRIE, Stuart, Nigel HOGGARD, Ian J CRAVEN, Marios HADJIVASSILIOU a Iain D WILKINSON, 2013. Understanding MRI: basic MR physics for physicians. *Postgraduate Medical Journal* [online]. **89**(1050), 209-223 [cit. 2021-03-14]. ISSN 0032-5473. Dostupné z: doi:10.1136/postgradmedj-2012-131342

DE COENE, Beatrice, Joseph V. HAJNAL, Peter GATEHOUSE, et al. MR of the Brain Using Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) Pulse Sequences. *AJNR am J*

neuradiol [online]. November 1992, **13**(6), 1555-1564 [cit. 2021-03-17]. ISSN 1936-959X. Dostupné z: <http://www.ajnr.org/content/ajnr/13/6/1555.full.pdf>

DEL BRUTTO, Oscar H., Robertino M. MERA, Mauricio ZAMBRANO, Francisco SORIANO a Julio LAMA, 2015. Global cortical atrophy (GCA) associates with worse performance in the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). A population-based study in community-dwelling elders living in rural Ecuador. *Archives of Gerontology and Geriatrics* [online]. **60**(1), 206-209 [cit. 2021-03-08]. ISSN 01674943. Dostupné z: doi:10.1016/j.archger.2014.09.010

DOMÍNGUEZ D, Juan F., Gary F. EGAN, Marcus A. GRAY, et al., 2013. Multi-Modal Neuroimaging in Premanifest and Early Huntington's Disease: 18 Month Longitudinal Data from the IMAGE-HD Study. *PLoS ONE* [online]. **8**(9), 1-10 [cit. 2021-03-21]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0074131

DORSEY, E. Ray, 2013. Natural History of Huntington Disease. *JAMA Neurology* [online]. **70**(12), 1520-1530 [cit. 2021-04-04]. ISSN 2168-6149. Dostupné z: doi:10.1001/jamaneurol.2013.4408

DOUAUD, G., V. GAURA, M.-J. RIBEIRO, et al., 2006. Distribution of grey matter atrophy in Huntington's disease patients: A combined ROI-based and voxel-based morphometric study. *NeuroImage* [online]. **32**(4), 1562-1575 [cit. 2021-03-22]. ISSN 10538119. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2006.05.057

FAVARETTO, Silvia, Uwe WALTER, Claudio BARACCHINI, Annachiara CAGNIN a Daniela GALIMBERTI, 2017. Transcranial Sonography in Neurodegenerative Diseases with Cognitive Decline. *Journal of Alzheimer's Disease* [online]. **61**(1), 29-40 [cit. 2021-03-29]. ISSN 13872877. Dostupné z: doi:10.3233/JAD-170382

FAZEKAS, F, JB CHAWLUK, A ALAVI, HI HURTIG a RA ZIMMERMAN, 1987. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *American Journal of Roentgenology* [online]. **149**(2), 351-356 [cit. 2021-03-09]. ISSN 0361-803X. Dostupné z: doi:10.2214/ajr.149.2.351

FERDA, Jiří, Hynek MÍRKA, Jan BAXA a Alexander MALÁN, 2015. *Základy zobrazovacích metod*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7492-164-3.

FJELL, A. M., K. B. WALHOVD, C. FENNEMA-NOTESTINE, L. K. MCEVOY, D. J. HAGLER, D. HOLLAND, J. B. BREWER a A. M. DALE, 2009. One-Year Brain Atrophy

Evident in Healthy Aging. *Journal of Neuroscience* [online]. **29**(48), 15223-15231 [cit. 2021-04-15]. ISSN 0270-6474. Dostupné z: doi:10.1523/JNEUROSCI.3252-09.2009

FORZONI, Leonardo, Sara D'ONOFRIO, Stefano De BENI, Maria M. LAGANÀ, David SKOLOUDIK, Giuseppe BASELLI a Pietro CECCONI, 2012. Virtual Navigator Registration Procedure for Transcranial Application. In: *Biomedical Engineering / 765: Telehealth / 766: Assistive Technologies* [online]. Calgary, AB, Canada: ACTAPRESS, 2012, s. - [cit. 2021-03-30]. ISBN 978-0-88986-909-7. Dostupné z: doi:10.2316/P.2012.764-158

GEORGIU-KARISTIANIS, Nellie, Rachael SCAHILL, Sarah J. TABRIZI, Ferdinando SQUITIERI a Elizabeth AYLWARD, 2013. Structural MRI in Huntington's disease and recommendations for its potential use in clinical trials. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* [online]. **37**(3), 480-490 [cit. 2021-03-20]. ISSN 01497634. Dostupné z: doi:10.1016/j.neubiorev.2013.01.022

GHOSH, Rhia a Sarah J. TABRIZI, 2018. Huntington disease. *Neurogenetics, Part I* [online]. 147. Elsevier, 2018, s. 255-278 [cit. 2021-04-04]. Handbook of Clinical Neurology. ISBN 9780444632333. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-444-63233-3.00017-8

GINESTRONI, A., M. BATTAGLINI, S. DICHIOTTI, et al., 2010. Magnetization Transfer MR Imaging Demonstrates Degeneration of the Subcortical and Cortical Gray Matter in Huntington Disease. *American Journal of Neuroradiology* [online]. **31**(10), 1807-1812 [cit. 2021-04-16]. ISSN 0195-6108. Dostupné z: doi:10.3174/ajnr.A2225

HAACKE, E.M., S. MITTAL, Z. WU, J. NEELAVALLI a Y.-C.N. CHENG, 2009. Susceptibility-Weighted Imaging: Technical Aspects and Clinical Applications, Part 1. *American Journal of Neuroradiology* [online]. **30**(1), 19-30 [cit. 2021-03-18]. ISSN 0195-6108. Dostupné z: doi:10.3174/ajnr.A1400

HAAGA, J.R., V.S. DOGRA, M. FORSTING, R.C. GILKENSON, H.K. HA a M. SUNDARAM, 2009. CT and MRI of the Whole Body, 5th ed, 2-Vol. set. *American Journal of Neuroradiology* [online]. **30**(7), e103-e104 [cit. 2021-04-14]. ISSN 0195-6108. Dostupné z: doi:10.3174/ajnr.A1609

HARRINGTON, Deborah L., Dawei LIU, Megan M. SMITH, James A. MILLS, Jeffrey D. LONG, Elizabeth H. AYLWARD a Jane S. PAULSEN, 2014. Neuroanatomical

correlates of cognitive functioning in prodromal Huntington disease. *Brain and Behavior* [online]. **4**(1), 29-40 [cit. 2021-03-22]. ISSN 2162-3279. Dostupné z: doi:10.1002/brb3.185

HARRIS, Gordon J., Godfrey D. PEARLSON, Carol E. PEYSER, Elizabeth H. AYLWARD, Joy ROBERTS, Patrick E. BARTA, Gary A. CHASE a Susan E. FOLSTEIN, 1992. Putamen volume reduction on magnetic resonance imaging exceeds caudate changes in mild Huntington's disease. *Annals of Neurology* [online]. **31**(1), 69-75 [cit. 2021-04-21]. ISSN 0364-5134. Dostupné z: doi:10.1002/ana.410310113

HEEMSKERK, A-W a R A C ROOS, 2010. Causes of death in Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [online]. **81**(Suppl 1), A22.2-A22 [cit. 2021-03-10]. ISSN 0022-3050. Dostupné z: doi:10.1136/jnnp.2010.22638.4

HENLEY, S.M.D., C. FROST, D. G. MACMANUS, T. T. WARNER, N. C. FOX a S. J. TABRIZI, 2006. Increased rate of whole-brain atrophy over 6 months in early Huntington disease. *Neurology* [online]. **67**(4), 694-696 [cit. 2021-04-06]. ISSN 0028-3878. Dostupné z: doi:10.1212/01.wnl.0000230149.36635.c8

HENLEY, S. M. D., E. J. WILD, N. Z. HOBBS, et al., 2009. Relationship between CAG repeat length and brain volume in premanifest and early Huntington's disease. *Journal of Neurology* [online]. **256**(2), 203-212 [cit. 2021-03-20]. ISSN 0340-5354. Dostupné z: doi:10.1007/s00415-009-0052-x

HENNENLOTTER, A., 2004. Neural correlates associated with impaired disgust processing in pre-symptomatic Huntington's disease. *Brain* [online]. **127**(6), 1446-1453 [cit. 2021-03-29]. ISSN 1460-2156. Dostupné z: doi:10.1093/brain/awh165

HOBBS, Nicola Z., James H. COLE, Ruth E. FARMER, et al., 2013. Evaluation of multi-modal, multi-site neuroimaging measures in Huntington's disease: Baseline results from the PADDINGTON study. *NeuroImage: Clinical* [online]. **2**, 204-211 [cit. 2021-03-23]. ISSN 22131582. Dostupné z: doi:10.1016/j.nicl.2012.12.001

HOBBS, Nicola Z., Amy V. PEDRICK, Miranda J. SAY, et al., 2011. The structural involvement of the cingulate cortex in premanifest and early Huntington's disease. *Movement Disorders* [online]. **26**(9), 1684-1690 [cit. 2021-03-22]. ISSN 08853185. Dostupné z: doi:10.1002/mds.23747

HOBBS, N.Z., J. BARNES, C. FROST, et al., 2010. Onset and Progression of Pathologic Atrophy in Huntington Disease: A Longitudinal MR Imaging Study. *American Journal of Neuroradiology* [online]. **31**(6), 1036-1041 [cit. 2021-03-21]. ISSN 0195-6108. Dostupné z: doi:10.3174/ajnr.A2018

HOBBS, N. Z., S. M. D. HENLEY, G. R. RIDGWAY, et al., 2010. The progression of regional atrophy in premanifest and early Huntington's disease: a longitudinal voxel-based morphometry study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [online]. **81**(7), 756-763 [cit. 2021-03-22]. ISSN 0022-3050. Dostupné z: doi:10.1136/jnnp.2009.190702

HO, Vincent B, H. Sylvester CHUANG, Miguel J. ROVIRA a Betty KOO, 1995. Juvenile Huntington Disease: CT and MR Features. *AJNR am J neuradiol* [online]. August 1995, **16**(7), 1405-1412 [cit. 2021-03-13]. ISSN 0195-6108. Dostupné z: PMID: 7484624

CHAGANTI, Sai S., Elizabeth A. MCCUSKER a Clement T. LOY, 2017. What do we know about Late Onset Huntington's Disease? *Journal of Huntington's Disease* [online]. **6**(2), 95-103 [cit. 2021-04-05]. ISSN 18796397. Dostupné z: doi:10.3233/JHD-170247

CHEN, Szu-Ju, Bo-Chin LEE, Ni-Chung LEE, Yin-Hsiu CHIEN, Wuh-Liang HWU a Chin-Hsien LIN, 2020. Clinical, radiological, and genetic characteristics in patients with Huntington's disease in a Taiwanese cohort. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* [online]. **183**(6), 352-359 [cit. 2021-04-18]. ISSN 1552-4841. Dostupné z: doi:10.1002/ajmg.b.32810

JECH, Robert, Jiří KLEMPÍŘ, Josef VYMAZAL, Jana ŽIDOVSKÁ, Olga KLEMPÍŘOVÁ, Evžen RŮŽIČKA a Jan ROTH, 2007. Variation of selective gray and white matter atrophy in Huntington's disease. *Movement Disorders* [online]. **22**(12), 1783-1789 [cit. 2021-04-16]. ISSN 08853185. Dostupné z: doi:10.1002/mds.21620

JOHNSON, Eileanoir B., Elin M. REES, Izelle LABUSCHAGNE, et al., 2015. The impact of occipital lobe cortical thickness on cognitive task performance: An investigation in Huntington's Disease. *Neuropsychologia* [online]. **79**, 138-146 [cit. 2021-03-21]. ISSN 00283932. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuropsychologia.2015.10.033

JURGENS, Caroline K., Lotte WIEL, Ad C. G. M. ES, Yvette M. GRIMBERGEN, Marie-Noëlle W. WITJES-ANÉ, Jeroen GROND, Huub A. M. MIDDELKOOP a Raymund A. C. ROOS, 2008. Basal ganglia volume and clinical correlates in 'preclinical' Huntington's disease. *Journal of Neurology* [online]. **255**(11), 1785-1791 [cit. 2021-04-16]. ISSN 0340-5354. Dostupné z: doi:10.1007/s00415-008-0050-4

KAY, Chris, Michael R. HAYDEN a Blair R. LEAVITT, 2017. Epidemiology of Huntington disease. *Huntington Disease* [online]. Elsevier, 2017, s. 31-46 [cit. 2021-03-11]. Handbook of Clinical Neurology. ISBN 9780128018934. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-801893-4.00003-1

KIPPS, C M, 2005. Progression of structural neuropathology in preclinical Huntington's disease: a tensor based morphometry study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [online]. **76**(5), 650-655 [cit. 2021-03-20]. ISSN 0022-3050. Dostupné z: doi:10.1136/jnnp.2004.047993

KOSTIĆ, Milutin, Ana MUNJIZA, Danilo PESIC, Amir PELJTO, Ivana NOVAKOVIC, Valerija DOBRICIC, Dusica Lecic TOSEVSKI a Milija MIJAJLOVIC, 2017. A pilot study on predictors of brainstem raphe abnormality in patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders* [online]. **209**, 66-70 [cit. 2021-03-28]. ISSN 01650327. Dostupné z: doi:10.1016/j.jad.2016.11.034

KOZEL, Jiří, 2019. *Neurozobrazovací metody v diferenciální diagnostice demence*. Olomouc. Bakalářská práce. Univerzita Palackého v Olomouci. Vedoucí práce Prof. MUDr. David Školoudík, Ph.D., FESO, FEAN.

KROGIAS, Christos, 2011. Depression in patients with Huntington disease correlates with alterations of the brain stem raphe depicted by transcranial sonography. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* [online]. **36**(3), 187-194 [cit. 2021-03-28]. ISSN 11804882. Dostupné z: doi:10.1503/jpn.100067

KROGIAS, Christos, Jens EYDING a Thomas POSTERT, 2010. Transcranial Sonography in Huntington's Disease. *Transcranial Sonography in Movement Disorders* [online]. Elsevier, 2010, s. 237-257 [cit. 2021-03-28]. International Review of Neurobiology. ISBN 9780123813305. Dostupné z: doi:10.1016/S0074-7742(10)90017-2

KROGIAS, Christos a Uwe WALTER, 2016. Transcranial Sonography Findings in Depression in Association With Psychiatric and Neurologic Diseases: A Review. *Journal of Neuroimaging* [online]. **26**(3), 257-263 [cit. 2021-03-28]. ISSN 10512284. Dostupné z: doi:10.1111/jon.12328

KUCHARÍK, Maritn, Jiří KLEMPÍŘ a Jan ROTH, 2009. Huntingtonské fenokopie dospělého věku. *Neurol. pro praxi*. **10**(3), 180-183. ISSN 1803-5280.

LAGANA, Maria Marcella, Leonardo FORZONI, Stefano VIOTTI, Stefano DE BENI, Giuseppe BASELLI a Pietro CECCONI, 2011. Assessment of the cerebral venous system from the transcondylar ultrasound window using virtual navigator technology and MRI. In: *2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* [online]. IEEE, 2011, s. 579-582 [cit. 2021-03-30]. ISBN 978-1-4577-1589-1. Dostupné z: doi:10.1109/IEMBS.2011.6090108

LAMBECK, Johann, Wolf-Dirk NIESEN, Reinhard MATTHIAS, Cornelius WEILLER, Dose MATTHIAS a Zucker BIRGIT, 2015. Substantia nigra hyperechogenicity in hypokinetic Huntington's disease patients. *Journal of Neurology* [online]. **262**(3), 711-717 [cit. 2021-03-29]. ISSN 0340-5354. Dostupné z: doi:10.1007/s00415-014-7587-1

LIBIGER, Jan, 2004. Psychóza a její příznaky u neurologických onemocnění. *Neurologie pro praxi*. **7**(4), 200-204. ISSN 1803-5280.

LÖFFLER, Leonie A.K., Sina RADKE, Carmen MORAWETZ a Birgit DERNTL, 2016. Emotional dysfunctions in neurodegenerative diseases. *Journal of Comparative Neurology* [online]. **524**(8), 1727-1743 [cit. 2021-03-29]. ISSN 00219967. Dostupné z: doi:10.1002/cne.23816

MAJID, D.S. Adnan, Adam R. ARON, Wesley THOMPSON, et al., 2011. Basal ganglia atrophy in prodromal Huntington's disease is detectable over one year using automated segmentation. *Movement Disorders* [online]. **26**(14), 2544-2551 [cit. 2021-03-20]. ISSN 08853185. Dostupné z: doi:10.1002/mds.23912

MCCOLGAN, P. a S. J. TABRIZI, 2018. Huntington's disease: a clinical review. *European Journal of Neurology* [online]. **25**(1), 24-34 [cit. 2021-04-03]. ISSN 13515101. Dostupné z: doi:10.1111/ene.13413

MESTRE, Tiago A., Maria João FORJAZ, Philipp MAHLKNECHT, et al., 2018. Rating Scales for Motor Symptoms and Signs in Huntington's Disease: Critique and

Recommendations. *Movement Disorders Clinical Practice* [online]. **5**(2), 111-117 [cit. 2021-03-24]. ISSN 2330-1619. Dostupné z: doi:10.1002/mdc3.12571

MÜLLER, Hans-Peter, Hans-Jürgen HUPPERTZ, Jens DREYHAUPT, et al., 2019. Combined cerebral atrophy score in Huntington's disease based on atlas-based MRI volumetry: Sample size calculations for clinical trials. *Parkinsonism & Related Disorders* [online]. **63**, 179-184 [cit. 2021-04-13]. ISSN 13538020. Dostupné z: doi:10.1016/j.parkreldis.2019.02.004

NAMKUNG, Ho, Sun-Hong KIM a Akira SAWA, 2017. The Insula: An Underestimated Brain Area in Clinical Neuroscience, Psychiatry, and Neurology. *Trends in Neurosciences* [online]. **40**(4), 200-207 [cit. 2021-03-29]. ISSN 01662236. Dostupné z: doi:10.1016/j.tins.2017.02.002

NANA, Alissa L., Eric H. KIM, Doris C.V. THU, et al., 2014. Widespread Heterogeneous Neuronal Loss Across the Cerebral Cortex in Huntington's Disease. *Journal of Huntington's Disease* [online]. **3**(1), 45-64 [cit. 2021-03-27]. ISSN 18796397. Dostupné z: doi:10.3233/JHD-140092

NEGI, R.S., K.L. MANCHANDA a Sunil SANGA, 2014. Imaging of Huntington's disease. *Medical Journal Armed Forces India* [online]. **70**(4), 386-388 [cit. 2021-03-09]. ISSN 03771237. Dostupné z: doi:10.1016/j.mjafi.2012.08.002

NOPOULOS, Peggy C., Elizabeth H. AYLWARD, Christopher A. ROSS, et al., 2010. Cerebral cortex structure in prodromal Huntington disease. *Neurobiology of Disease* [online]. **40**(3), 544-554 [cit. 2021-03-27]. ISSN 09699961. Dostupné z: doi:10.1016/j.nbd.2010.07.014

OBA, H., A. YAGISHITA, H. TERADA, et al., 2005. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *Neurology* [online]. **64**(12), 2050-2055 [cit. 2021-03-08]. ISSN 0028-3878. Dostupné z: doi:10.1212/01.WNL.0000165960.04422.DO

ODISH, Omar F. F., Alexander LEEMANS, Robert H.A.M. REIJNTJES, et al., 2015. Microstructural brain abnormalities in Huntington's disease: A two-year follow-up. *Human Brain Mapping* [online]. **36**(6), 2061-2074 [cit. 2021-03-22]. ISSN 10659471. Dostupné z: doi:10.1002/hbm.22756

OLIVA, D., F. CARELLA, M. SAVOJARDO, et al., 1993. Clinical and Magnetic Resonance Features of the Classic and Akinetic-Rigid Variants of Huntington's

Disease. *Archives of Neurology* [online]. **50**(1), 17-19 [cit. 2021-04-14]. ISSN 0003-9942. Dostupné z: doi:10.1001/archneur.1993.00540010013010

PAGAN, Fernando, Yasar TORRES-YAGHI a Marcelle ALTSHULER, 2017. The diagnosis and natural history of Huntington disease. *Huntington Disease* [online]. Elsevier, 2017, s. 63-67 [cit. 2021-04-02]. Handbook of Clinical Neurology. ISBN 9780128018934. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-801893-4.00005-5

PAPOUTSI, Marina, Izelle LABUSCHAGNE, Sarah J. TABRIZI a Julie C. STOUT, 2014. The cognitive burden in Huntington's disease: Pathology, phenotype, and mechanisms of compensation. *Movement Disorders* [online]. **29**(5), 673-683 [cit. 2021-04-04]. ISSN 08853185. Dostupné z: doi:10.1002/mds.25864

PASQUIER, Florence, Didier LEYS, Jan G.E. WEERTS, Francois MOUNIER-VEHIER, Frederik BARKHOF a Philip SCHELTENS, 1996. Inter-and Intraobserver Reproducibility of Cerebral Atrophy Assessment on MRI Scans with Hemispheric Infarcts. *European Neurology* [online]. **36**(5), 268-272 [cit. 2021-03-08]. ISSN 0014-3022. Dostupné z: doi:10.1159/000117270

PAULSEN, Jane S., Peggy C. NOPOULOS, Elizabeth AYLWARD, et al., 2010. Striatal and white matter predictors of estimated diagnosis for Huntington disease. *Brain Research Bulletin* [online]. **82**(3-4), 201-207 [cit. 2021-03-22]. ISSN 03619230. Dostupné z: doi:10.1016/j.brainresbull.2010.04.003

PAULSEN, J S, D R LANGBEHN, J C STOUT, et al., 2008. Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the Predict-HD study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [online]. **79**(8), 874-880 [cit. 2021-03-19]. ISSN 0022-3050. Dostupné z: doi:10.1136/jnnp.2007.128728

PLOTKIN, Joshua L a D James SURMEIER, 2015. Corticostriatal synaptic adaptations in Huntington's disease. *Current Opinion in Neurobiology* [online]. **33**, 53-62 [cit. 2021-04-03]. ISSN 09594388. Dostupné z: doi:10.1016/j.conb.2015.01.020

POSTERT, T., B LACK, W KUHN, et al., 1999. Basal ganglia alterations and brain atrophy in Huntington's disease depicted by transcranial real time sonography. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [online]. **67**(4), 457-462 [cit. 2021-03-29]. ISSN 0022-3050. Dostupné z: doi:10.1136/jnnp.67.4.457

POUDEL, Govinda R., Julie C. STOUT, Juan F. DOMÍNGUEZ D, Louisa SALMON, Andrew CHURCHYARD, Phyllis CHUA, Nellie GEORGIU-KARISTIANIS a Gary F. EGAN, 2014. White matter connectivity reflects clinical and cognitive status in Huntington's disease. *Neurobiology of Disease* [online]. **65**, 180-187 [cit. 2021-03-21]. ISSN 09699961. Dostupné z: doi:10.1016/j.nbd.2014.01.013

QUAID, Kimberly A., 2017. Genetic testing for Huntington disease. *Huntington Disease* [online]. Elsevier, 2017, s. 113-126 [cit. 2021-03-13]. Handbook of Clinical Neurology. ISBN 9780128018934. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-801893-4.00010-9

RAWLINS, Michael D., Nancy S. WEXLER, Alice R. WEXLER, Sarah J. TABRIZI, Ian DOUGLAS, Stephen J.W. EVANS a Liam SMEETH, 2016. The Prevalence of Huntington's Disease. *Neuroepidemiology* [online]. **46**(2), 144-153 [cit. 2021-04-04]. ISSN 0251-5350. Dostupné z: doi:10.1159/000443738

REETZ, Kathrin, Cornelius Johannes WERNER a Johannes SCHIEFER, 2015. Clinical diagnosis and management in early Huntington's disease: a review. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease* [online]. 37-50 [cit. 2021-04-05]. ISSN 1179-9900. Dostupné z: doi:10.2147/DNND.S49135

RICHTER, Daniel, Dirk WOITALLA, Siegfried MUHLACK, Ralf GOLD, Lars TÖNGES a Christos KROGIAS, 2018. Brainstem Raphe Alterations in TCS: A Biomarker for Depression and Apathy in Parkinson's Disease Patients. *Frontiers in Neurology* [online]. **9** [cit. 2021-03-28]. ISSN 1664-2295. Dostupné z: doi:10.3389/fneur.2018.00645

ROSAS, H. D., N. D. HEVELONE, A. K. ZALETA, D. N. GREVE, D. H. SALAT a B. FISCHL, 2005. Regional cortical thinning in preclinical Huntington disease and its relationship to cognition. *Neurology* [online]. **65**(5), 745-747 [cit. 2021-03-27]. ISSN 0028-3878. Dostupné z: doi:10.1212/01.wnl.0000174432.87383.87

ROSAS, H. Diana, Stephanie Y. LEE, Alexander C. BENDER, et al., 2010. Altered white matter microstructure in the corpus callosum in Huntington's disease: Implications for cortical "disconnection". *NeuroImage* [online]. **49**(4), 2995-3004 [cit. 2021-03-21]. ISSN 10538119. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2009.10.015

ROSAS, H. D., W. J. KOROSHETZ, Y. I. CHEN, et al., 2003. Evidence for more widespread cerebral pathology in early HD: An MRI-based morphometric analysis.

Neurology [online]. **60**(10), 1615-1620 [cit. 2021-03-22]. ISSN 0028-3878. Dostupné z: doi:10.1212/01.WNL.0000065888.88988.6E

ROSAS, H. D., A. K. LIU, S. HERSCH, et al., 2002. Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology* [online]. **58**(5), 695-701 [cit. 2021-04-11]. ISSN 0028-3878. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.58.5.695

ROSAS, H. D., D. H. SALAT, S. Y. LEE, et al., 2008. Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: complexity and heterogeneity. *Brain* [online]. **131**(4), 1057-1068 [cit. 2021-03-27]. ISSN 0006-8950. Dostupné z: doi:10.1093/brain/awn025

ROSENBLATT, A., K. -Y. LIANG, H. ZHOU, M. H. ABBOTT, L. M. GOURLEY, R. L. MARGOLIS, J. BRANDT a C. A. ROSS, 2006. The association of CAG repeat length with clinical progression in Huntington disease. *Neurology* [online]. **66**(7), 1016-1020 [cit. 2021-04-04]. ISSN 0028-3878. Dostupné z: doi:10.1212/01.wnl.0000204230.16619.d9

ROSS, Christopher A., Elizabeth H. AYLWARD, Edward J. WILD, et al., 2014. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nature Reviews Neurology* [online]. **10**(4), 204-216 [cit. 2021-03-12]. ISSN 1759-4758. Dostupné z: doi:10.1038/nrneurol.2014.24

ROSS, Christopher A a Sarah J TABRIZI, 2011. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *The Lancet Neurology* [online]. **10**(1), 83-98 [cit. 2021-04-03]. ISSN 14744422. Dostupné z: doi:10.1016/S1474-4422(10)70245-3

ROTH, Jan, 2012. Juvenilní forma Huntingtonovy nemoci. *Neurologie pro praxi*. **13**(3), 131-134. ISSN 1803-5280.

ROTH, Jan, 2010. Huntingtonova nemoc. *Cesk Slov Neurol N*. **73/106**(2), 107-123. ISSN 1802-4041.

RUOCCO, H.H., I. LOPES-CENDES, L.M. LI, M. SANTOS-SILVA a F. CENDES, 2006. Striatal and extrastriatal atrophy in Huntington's disease and its relationship with length of the CAG repeat. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* [online]. **39**(8), 1129-1136 [cit. 2021-03-22]. ISSN 0100-879X. Dostupné z: doi:10.1590/S0100-879X2006000800016

SAFT, Carsten, Rainer HOFFMANN, Katrin STRASSBURGER-KROGIAS, Thomas LÜCKE, Saskia H. MEVES, Gisa ELLRICHMANN a Christos KROGIAS, 2015. Echogenicity of basal ganglia structures in different Huntington's disease phenotypes. *Journal of Neural Transmission* [online]. **122**(6), 825-833 [cit. 2021-03-29]. ISSN 0300-9564. Dostupné z: doi:10.1007/s00702-014-1335-7

SÁNCHEZ-CASTAÑEDA, Cristina, Andrea CHERUBINI, Francesca ELIFANI, Patrice PÉРАН, Sara OROBELLO, Giovanni CAPELLI, Umberto SABATINI a Ferdinando SQUITIERI, 2013. Seeking huntington disease biomarkers by multimodal, cross-sectional basal ganglia imaging. *Human Brain Mapping* [online]. **34**(7), 1625-1635 [cit. 2021-03-22]. ISSN 10659471. Dostupné z: doi:10.1002/hbm.22019

SCAHILL, Rachael I., Ralph ANDRE, Sarah J. TABRIZI a Elizabeth H. AYLWARD, 2017. Structural imaging in premanifest and manifest Huntington disease. *Huntington Disease* [online]. Elsevier, 2017, s. 247-261 [cit. 2021-03-13]. Handbook of Clinical Neurology. ISBN 9780128018934. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-801893-4.00020-1

SEIDL, Zdeněk, 2012. *Radiologie pro studium i praxi*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-4108-6.

SEIDL, Zdeněk a Manuela VANĚČKOVÁ, 2007. *Magnetická rezonance hlavy, mozku a páteře*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-1106-5.

SOLBERG, Olga Karin, Petra FILKUKOVÁ, Jan C. FRICH a Kristin J. Billaud FERAGEN, 2018. Age at Death and Causes of Death in Patients with Huntington Disease in Norway in 1986–2015. *Journal of Huntington's Disease* [online]. **7**(1), 77-86 [cit. 2021-03-10]. ISSN 18796397. Dostupné z: doi:10.3233/JHD-170270

SORENSEN, S A a K FENGER, 1992. Causes of death in patients with Huntington's disease and in unaffected first degree relatives. *Journal of Medical Genetics* [online]. **29**(12), 911-914 [cit. 2021-03-10]. ISSN 1468-6244. Dostupné z: doi:10.1136/jmg.29.12.911

STOFFERS, D., S. SHELDON, J. M. KUPERMAN, J. GOLDSTEIN, J. COREY-BLOOM a A. R. ARON, 2010. Contrasting gray and white matter changes in preclinical Huntington disease: An MRI study. *Neurology* [online]. **74**(15), 1208-1216 [cit. 2021-03-21]. ISSN 0028-3878. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.0b013e3181d8c20a

ŠILHÁN, Petr, Monika JELÍNKOVÁ, Uwe WALTER, Ján PAVLOV PRAŠKO, Roman HERZIG, Kateřina LANGOVÁ a David ŠKOLOUDÍK, 2015. Transcranial sonography of brainstem structures in panic disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging* [online]. **234**(1), 137-143 [cit. 2021-03-30]. ISSN 09254927. Dostupné z: doi:10.1016/j.pscychresns.2015.09.010

ŠKOLOUDÍK, David, 2017. Using Transcranial Sonography to Display Intracranial Structures in the B-mode. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* [online]. **80/113**(1), 8-23 [cit. 2021-03-30]. ISSN 12107859. Dostupné z: doi:10.14735/amcsnn20178

ŠKOLOUDÍK, David, Jana MAŠKOVÁ, Petr DUŠEK, Jiří BLAHUTA, Tomáš SOUKUP, Andrea BURGETOVÁ a Petra BÁRTOVÁ, 2020. Digitized Image Analysis of Insula Echogenicity Detected by TCS-MR Fusion Imaging in Wilson's and Early-Onset Parkinson's Diseases. *Ultrasound in Medicine & Biology* [online]. **46**(3), 842-848 [cit. 2021-03-30]. ISSN 03015629. Dostupné z: doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2019.12.013

ŠKOLOUDÍK, David a Uwe WALTER, 2010. Method and Validity of Transcranial Sonography in Movement Disorders. *Transcranial Sonography in Movement Disorders* [online]. Elsevier, 2010, s. 7-34 [cit. 2021-03-30]. International Review of Neurobiology. ISBN 9780123813305. Dostupné z: doi:10.1016/S0074-7742(10)90002-0

ŠKOLOUDÍK, D., P. BÁRTOVÁ, J. MAŠKOVÁ, P. DUŠEK, J. BLAHUTA, K. LANGOVÁ, U. WALTER a R. HERZIG, 2016. Transcranial Sonography of the Insula: Digitized Image Analysis of Fusion Images with Magnetic Resonance. *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound* [online]. **37**(06), 604-608 [cit. 2021-03-29]. ISSN 0172-4614. Dostupné z: doi:10.1055/s-0042-111822

ŠKOLOUDÍK, D., M. JELÍNKOVÁ, J. BLAHUTA, P. ČERMÁK, T. SOUKUP, P. BÁRTOVÁ, K. LANGOVÁ a R. HERZIG, 2014. Transcranial Sonography of the Substantia Nigra: Digital Image Analysis. *American Journal of Neuroradiology* [online]. **35**(12), 2273-2278 [cit. 2021-03-30]. ISSN 0195-6108. Dostupné z: doi:10.3174/ajnr.A4049

TABRIZI, Sarah J, Douglas R LANGBEHN, Blair R LEAVITT, et al., 2009. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *The Lancet Neurology* [online]. **8**(9),

791-801 [cit. 2021-03-19]. ISSN 14744422. Dostupné z: doi:10.1016/S1474-4422(09)70170-X

TABRIZI, Sarah J, Ralf REILMANN, Raymund AC ROOS, et al., 2012. Potential endpoints for clinical trials in premanifest and early Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 24 month observational data. *The Lancet Neurology* [online]. **11**(1), 42-53 [cit. 2021-03-12]. ISSN 14744422. Dostupné z: doi:10.1016/S1474-4422(11)70263-0

TABRIZI, Sarah J, Rachael I SCAHILL, Alexandra DURR, et al., 2011. Biological and clinical changes in premanifest and early stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: the 12-month longitudinal analysis. *The Lancet Neurology* [online]. **10**(1), 31-42 [cit. 2021-03-20]. ISSN 14744422. Dostupné z: doi:10.1016/S1474-4422(10)70276-3

TABRIZI, Sarah J, Rachael I SCAHILL, Gail OWEN, et al., 2013. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data. *The Lancet Neurology* [online]. **12**(7), 637-649 [cit. 2021-03-29]. ISSN 14744422. Dostupné z: doi:10.1016/S1474-4422(13)70088-7

TESTA, Claudia M. a Joseph JANKOVIC, 2019. Huntington disease: A quarter century of progress since the gene discovery. *Journal of the Neurological Sciences* [online]. **396**, 52-68 [cit. 2021-03-23]. ISSN 0022510X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jns.2018.09.022

VAN CAUTER, Sofie, Mariasavina SEVERINO, Rosamaria AMMENDOLA, Brecht VAN BERKEL, Hrvoje VAVRO, Luc VAN DEN HAUWE a Zoran RUMBOLDT, 2020. Bilateral lesions of the basal ganglia and thalami (central grey matter)—pictorial review. *Neuroradiology* [online]. **62**(12), 1565-1605 [cit. 2021-03-27]. ISSN 0028-3940. Dostupné z: doi:10.1007/s00234-020-02511-y

VAN DEN BOGAARD, Simon J. A., Eve M. DUMAS, Tanka P. ACHARYA, et al., 2011. Early atrophy of pallidum and accumbens nucleus in Huntington's disease. *Journal of Neurology* [online]. **258**(3), 412-420 [cit. 2021-03-22]. ISSN 0340-5354. Dostupné z: doi:10.1007/s00415-010-5768-0

VOMÁČKA, Jaroslav, 2015. *Zobrazovací metody pro radiologické asistenty*. Druhé, doplněné vydání. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci. ISBN 978-80-244-4508-3.

VONDRÁČKOVÁ, Zdeňka, Monika BAXA a Zuzana MAUROVÁ, 2014. *Život s Huntingtonovou chorobou: Huntingtonova choroba - základní informace pro rodiny*. [Praha]: Společnost pro pomoc při Huntingtonově chorobě. ISBN 978-80-904199-4-0.

WALTER, U. a D. ŠKOLOUDÍK, 2014. Transcranial Sonography (TCS) of Brain Parenchyma in Movement Disorders: Quality Standards, Diagnostic Applications and Novel Technologies. *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound* [online]. **35**(04), 322-331 [cit. 2021-03-30]. ISSN 0172-4614. Dostupné z: doi:10.1055/s-0033-1356415

WALTER, Uwe, Dirk DRESSLER, Thomas PROBST, Alexander WOLTERS, Mazen ABU-MUGHEISIB, Matthias WITTSTOCK a Reiner BENECKE, 2007. Transcranial Brain Sonography Findings in Discriminating Between Parkinsonism and Idiopathic Parkinson Disease. *Archives of Neurology* [online]. **64**(11), 1635-1640 [cit. 2021-03-28]. ISSN 0003-9942. Dostupné z: doi:10.1001/archneur.64.11.1635

WALTER, Uwe, Martin KANOWSKI, Jörn KAUFMANN, Annette GROSSMANN, Reiner BENECKE a Ludwig NIEHAUS, 2008. Contemporary ultrasound systems allow high-resolution transcranial imaging of small echogenic deep intracranial structures similarly as MRI: A phantom study. *NeuroImage* [online]. **40**(2), 551-558 [cit. 2021-03-30]. ISSN 10538119. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2007.12.019

WILD, Edward J., Susie M.D. HENLEY, Nicola Z. HOBBS, Chris FROST, David G. MACMANUS, Roger A. BARKER, Nick C. FOX a Sarah J. TABRIZI, 2010. Rate and acceleration of whole-brain atrophy in premanifest and early Huntington's disease. *Movement Disorders* [online]. **25**(7), 888-895 [cit. 2021-03-20]. ISSN 08853185. Dostupné z: doi:10.1002/mds.22969

WITKOWSKI, Grzegorz, Katarzyna JACHINSKA, Iwona STEPNIAK, Karolina ZIORA-JAKUTOWICZ a Halina SIENKIEWICZ-JAROSZ, 2020. Alterations in transcranial sonography among Huntington's disease patients with psychiatric symptoms. *Journal of Neural Transmission* [online]. **127**(7), 1047-1055 [cit. 2021-03-28]. ISSN 0300-9564. Dostupné z: doi:10.1007/s00702-020-02187-x

WOLF, Robert C., Fabio SAMBATARO, Nenad VASIC, et al., 2014. Visual system integrity and cognition in early Huntington's disease. *European Journal of Neuroscience* [online]. **40**(2), 2417-2426 [cit. 2021-03-27]. ISSN 0953816X. Dostupné z: doi:10.1111/ejn.12575

WOLF, Robert C., Nenad VASIC, Carlos SCHÖNFELDT-LECUONA, Daniel ECKER a Georg Bernhard LANDWEHRMEYER, 2009. Cortical dysfunction in patients with Huntington's disease during working memory performance. *Human Brain Mapping* [online]. **30**(1), 327-339 [cit. 2021-03-22]. ISSN 10659471. Dostupné z: doi:10.1002/hbm.20502

ZUCCATO, Chiara, Marta VALENZA a Elena CATTANEO, 2010. Molecular Mechanisms and Potential Therapeutical Targets in Huntington's Disease. *Physiological Reviews* [online]. **90**(3), 905-981 [cit. 2021-03-10]. ISSN 0031-9333. Dostupné z: doi:10.1152/physrev.00041.2009

Seznam zkratek

B. hm. = bílá hmota
BR = brainstem raphe
CAG = cytosin-adenin-guanin
CC = intercaudate distance
CN = nucleus caudatus
CT = Computed tomography
Dx = dextra (pravá strana)
DWI = diffusion – weighted imaging
FH = frontal horn width
FLAIR = fluid – attenuated inversion recovery
GCA = global cortical atrophy
GE = gradient echo
Htt = Huntingtin (IT-15)
HN = Huntingtonova nemoc
IT = inner table width – calvarial width
LN = nucleus lentiformis
MMSE = Mini Mental State Exam
MR = magnetická rezonance
MRI = magnetic resonance imaging
Msc. = Mezencefalon
NA = not available (nedostupné)
Ncl. = nucleus
Pre-HD = premanifest Huntington disease
SE = spin-echo
Sin = sinistra (levá strana)
Sm. odch.; SD = Směrodatná odchylka
SN = substantia nigra
SPHCH = Společnost pro pomoc při Huntingtonově chorobě
STIR = short time inversion recovery
SWI = susceptibility weighted imaging
TCS = transkraniální sonografie
TE = Echo time

TR = Repetition time

UHDRS = Unified Huntington's Disease Rating Scale

UHDRS -TSM = Unified Huntington's Disease Rating Scale -Total Motor Score

V.o. = vážené obrazy

Seznam příloh

Příloha 1. – Souhlas řešitele grantové soutěže

Projekt AZV MZ ČR č. 15-25602A

Souhlas se zpracováním dat

Souhlasím, aby pan Jiří Kozel, narozený 24. 3. 1996, bytem Sedliště 72, 739 36, okres Frýdek – Místek, student Fakulty zdravotnických věd University Palackého v Olomouci, zpracovával anonymně data nasbíraná v rámci projektu AZV MZ ČR č. 15-25602A (Biomarkery progrese a terapeutické odpovědi u neurodegenerativních onemocnění) v rámci své diplomové práce, vedené spoluřešitelem grantu Prof. MUDr. Davidem Školoudíkem Ph.D., FESO, FEAN.

Student se zavazuje zachovat veškerá pravidla etiky vědecké práce.

Výsledky diplomové práce budou poskytnuty řešitelskému týmu grantu.

Dne 15.5.2020

MUDr. Petr Dušek Ph.D.

Řešitel grantu



Předání dat a souhlas s podmínkami.

Dne 16.5.2020

Jiří Kozel