



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Katedra biomedicínské techniky

**Souvislost úbytku dopaminergních neuronů
se zhoršením pohybových parametrů v
presymptomatické a manifestní fázi
Parkinsonovy nemoci**

**Consequence of the decreasing of
dopaminergic neurons and movement
parameters in the presymptomatic and
manifest phase of Parkinson's disease**

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika
Studijní obor: Přístroje a metody pro biomedicínu

Autor diplomové práce: Bc. Martin Bejtíc
Vedoucí diplomové práce: Mgr. Radim Krupička Ph.D

Kladno 2019

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Bejtíc** Jméno: **Martin** Osobní číslo: **478550**
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**
Garantující katedra: **Katedra přírodovědných oborů**
Studijní program: **Biomedicínská a klinická technika**
Studijní obor: **Přístroje a metody pro biomedicínu**

II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

Souvislost úbytku dopaminergních neuronů se zhoršením pohybových parametrů v presymptomatické a manifestní fázi Parkinsonovy nemoci

Název diplomové práce anglicky:

Consequence of the decreasing of dopaminergic neurons and movement parameters in the presymptomatic and manifest phase of Parkinson's disease

Pokyny pro vypracování:

Cílem diplomové práce je kvantifikovat množství dopaminergních neuronů a jejich úbytek porovnat s parametry pohybu u pacientů v presymptomatické a manifestní fázi Parkinsonovy nemoci. V práci se seznámte s metodikou zpracování SPECT snímků a kvantifikace množství neuronů. Kromě SPECT snímků budou k dispozici MRI sekvence T1 a T2. Pomocí knihovny SPM12 vytvořte a implementujte metodiku zpracování SPECT snímků pro kvantifikaci množství dopaminergních neuronů. Výsledky porovnejte s parametry popisující "finger tapping" test, který byl snímán a analyzován pomocí přístroje BradyKAN. Úspěšná realizace práce přispěje k porozumění patofyziologie Parkinsonovy nemoci a zlepšení včasné diagnostiky.

Seznam doporučené literatury:

- [1] Pyatigorskaya N.; Gallea C.; Garcia-Lorenzo D.; Vidailhet M.; Lehericy S., A review of the use of magnetic resonance imaging in Parkinson's disease, Therapeutic Advances in Neurological Disorders, ročník 7, číslo 4, 2014
- [2] Krupička, R.; Vítečková, S.; Čejka, V.; Klempíř, O.; Szabó, Z.; Ruzicka, E., BradyKAN: A motion capture system for objectification of hand motor tests in Parkinson Disease, E-Health and Bioengineering Conference (EHB, ročník 1, číslo 1, 2017

Jméno a příjmení vedoucí(ho) diplomové práce:

Mgr. Radim Krupička, Ph.D.

Jméno a příjmení konzultanta(ky) diplomové práce:

MUDr. Petr Dušek, Ph.D.

Datum zadání diplomové práce: **19.02.2019**

Platnost zadání diplomové práce: **18.09.2020**



doc. Ing. Lenka Lhotská, CSc.
podpis vedoucí(ho) katedry



prof. MUDr. Ivan Dylevský, DrSc.
podpis děkana(ky)

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem Souvislost zhoršení pohybových parametrů s úbytkem dopaminergních neuronů v presymptomatické a manifestní fázi Parkinsonovy nemoci vypracoval samostatně a použil k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k diplomové práci.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 Zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

V Kladně 16.5.2019

.....

Bc. Martin Bejtík

PODĚKOVÁNÍ

Rád bych poděkoval svému vedoucímu práce, Mgr. Radimu Krupičkovi Ph.D., za vedení diplomové práce, čas strávený při konzultacích a podnětnou pomoc při řešení problematiky.

ABSTRAKT

Souvislost úbytku dopaminergních neuronů se zhoršením pohybových parametrů v presymptomatické s manifestní fází Parkinsonovy nemoci

Parkinsonova choroba je dlouhodobá degenerativní porucha centrálního nervového systému. Toto onemocnění koreluje s poklesem dopaminergních neuronů. Diplomová práce se zaměřuje na kvantifikaci množství dopaminergních neuronů a následné porovnání tohoto úbytku s parametry pohybů u pacientů trpících Parkinsonovu chorobou v presymptomatické a manifestní fází. Cílem bylo v SPM12 vytvořit metodiku zpracování SPECT snímků a kvantifikovat množství dopaminergních neuronů a následná korelace s finger tapping testem z BradyKAN. K těmto úkonům bylo potřeba získat dostatečné množství probandů RBD (REM sleep behavior disorder) a PD (Parkinson's disease) probandů. Získáno bylo 24 probandů trpících PD $64,36 \pm 7,74$ let. V této zkoumané skupině trpících RBD se nacházelo 33 probandů s věkem $65,65 \pm 5,55$ let. Nejprve byly zpracovány surové obrazy T1, SPECT, CT. Postupně byly změřené vazebné indexy jednotlivých probandů v obou skupinách, u probandů trpících manifestní fází Parkinsonovy nemoci dosahovaly vazebné indexy u levé caudaty $3,08 \pm 0,68$, u levého putamenu $1,77 \pm 0,54$, u pravé caudaty $3,04 \pm 0,58$ a u pravého putamenu $1,61 \pm 0,46$. U probandů nacházejících se v presymptomatické fází Parkinsonovy nemoci dosahovaly vazebné indexy u levé caudaty $4,44 \pm 1,03$, u levého putamenu $4,03 \pm 1,1$, u pravé caudaty $4,07 \pm 1,07$ a u pravého putamenu $4,27 \pm 1$. Dalším výsledkem jsou jednotlivé parametry pro levou a pravou ruku, kdy byly použity parametry poklesu amplitudy spojování prstů, frekvence spojování prstů, rychlosti spojování prstů a AngMean10 u jednotlivých probandů. Posledním krokem bylo zjištění, jestli korelují výše zmíněné parametry s vazebnými indexy. Korelační koeficienty u skupiny probandů RBD jsou velmi blízké nuly, což potvrzuje p-hodnota, tudíž lze prohlásit, že tyto parametry s vazebným indexem nekorelují. Ve skupině PD se vyskytují parametry (*AmpDec*, *Frq*, *AngMean10*) u levé caudaty, které korelují s úbytkem dopaminergních neuronů, u levého putamenu a parametru *AmpDec* korelace, stejně tomu je u pravé caudaty, což potvrzuje p-hodnota. Je zde patrné, že navržená cesta pro RBD nebude fungovat ideálně, ale u probandů s PD je tato situace lepší. Tento projekt by mohl vést lepší porozumění tohoto komplikovaného onemocnění.

Klíčová slova

SPECT, dopaminergní neurony, putamen, caudata, finger tapping, BradyKAN

ABSTRACT

Consequence of the decreasing of dopaminergic neurons and movement parameters in the presymptomatic and manifest phase of Parkinson's disease

Parkinson's disease is a long-term central nervous system disorder. This disease correlates with a decrease in dopaminergic neurons. The thesis focuses on the quantification of dopaminergic neurons. Comparing these a SPECTs to patients with Parkinson's disease in the presymptomatic and manifestation phase. The aim was to create a SPECT image processing methodology in SPM12 and quantify the amount of dopaminergic neurons and the correlation of finger tapping test by BradyKAN. For this purpose, a sufficient number of RBD probands (a REM sleep disorder) and PD (Parkinson's disease) probands could be used. There were 24 probands with PD an age of 64.36 ± 7.74 years. There were 33 probands with an age of 65.65 ± 5.55 years in this study group of RBDs. First, raw images of T1, SPECT, CT were processed. Procedures that have been altered in different groups in probands suffering from manifest phases of Parkinson's disease reach 3.08 ± 0.68 for left caudate, 1.77 ± 0.54 for left putamen, 3.04 ± 0 for right caudate, 58 and 1.61 ± 0.46 for the right putamen. In probands, in the presymptomatic phase of Parkinson's disease, the binding indices of the left caudate reach 4.44 ± 1.03 , in the left putamen 4.03 ± 1.1 , in the right caudate, 4.07 ± 1.07 and 4.27 ± 1 . Another result is the individual parameters for the left and right hand, using the parameters of the amplitude decrement finger tapping, average frequency, velocity of tapping, and *AngMean10* for each proband. The final step was to find the data with *BasGan* indexes. In the PD group, there are parameters (*AmpDec*, *Frq*, *AngMean10*) in the left caudate, which correlate with the loss of dopaminergic neurons, in the left putamen and the *AmpDec* parameter, the same is true for the right caudate, as confirmed by the p-value. It is obvious that the proposed route for RBD will not work ideally, but this situation is better for PDs. This project could better understand this complicated disease.

Keywords

SPECT, DATSCAN, dopaminergic neurons, putamen, caudata, finger tapping, BradyKAN

Obsah

Seznam symbolů a zkratk	9
1 Úvod	10
1.1 Přehled současného stavu.....	10
1.1.1 Parkinsonova nemoc.....	10
1.1.2 Etiologie	11
1.1.3 Patologie	12
1.1.4 MRI.....	13
1.1.5 DaTScan.....	14
1.1.6 Finger tapping.....	15
1.1.7 Nucleus caudatus a Putamen	18
1.2 Cíle práce.....	21
2 Metody	22
2.1 BGV2	22
2.2 MATLAB a SPM	26
2.2.1 Proces zpracování dat	27
2.3 Protokoly pro MRI a DaTScan.....	33
2.4 Výzkumný vzorek	34
2.5 Základní statistické charakteristiky	34
3 Výsledky	36
3.1 Zpracování SPECT snímků pomocí SMP12.....	36
3.2 Statistické zpracování jednotlivých parametrů z BradyKAN	43
3.3 Korelace úbytku dopaminergních neuronů a parametru z BradyKAN.....	49
4 Diskuse	54
5 Závěr	57
Seznam použité literatury	58
Seznam obrázků	63
Seznam grafů	64
Seznam tabulek	64
Seznam grafů v příloze A	65
Příloha A: Grafy závislosti vazebného indexu a jednotlivých parametrů	67

Příloha B: Obsah přiloženého DVD 79

Seznam symbolů a zkratek

Seznam symbolů

Symbol	Jednotka	Význam
<i>Velo</i>	m/s	Rychlost otevírání prstů finger tappingu
<i>Frq</i>	Hz	Průměrná frekvence finger tappingu
<i>Velc</i>	m/s	Rychlost zavírání prstů
<i>AmpDec</i>	-	Pokles amplitudy při finger tappingu
<i>AngMean10</i>	-	

Seznam zkratek

Zkratka	Význam
PD	Parkinsonova choroba (<i>Parkinson's disease</i>)
PS	Parkinsonův syndrom
MSA	Multisystémová atrofie
DLB	Demence Lewyho tělísek
AD	Vázaná autozomálně dominantně
AR	Vázaná autozomálně recesivně
LB	Lewyho tělísko (<i>Lewy Bodies</i>)
PARK	Parkin gen
SNC	Substantia nigra compacta
MRI	Magnetická rezonance (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
SPECT	Jednofotonová emisní vypočetní tomografie (<i>Single Photon Emission Tomography</i>)
SPM	Statistical parametr mapping
RFT	Rapid finger tapping
CV	computer-vision
UPDRS-FT	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
AVRFRQ	Průměrná frekvence
AMPDEC	Pokles amplitudy
VELO	Rychlost otevírání prstů finger tappingu
VELC	Rychlost zavírání prstů při finger tappingu
FMRI	Funkční magnetická rezonance
DWI	Difuzně vážené obrazy (<i>Diffusion Weighted Imaging</i>)
RAM	Random-Access-Memory
ROI	Oblast zájmu (<i>Region Of Interest</i>)
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
PET	Pozitronová emisní tomografie (<i>Positron Emission Tomography</i>)
CT	Výpočetní tomografie (<i>Computed Tomography</i>)
TE	Time to echo
TR	Time to repeat
TI	Time to inverse

1 Úvod

Tato diplomová práce se zabývá problematikou souvislosti úbytku dopaminergních neuronů a pohybových parametrů v presymptomatické a manifestní fázi Parkinsonovy choroby. Parkinsonova choroba je velice nepříjemné a diskomfortní onemocnění, které poskytuje nejčastěji lidem nad 50 let, ale je možné, že se může objevit kolem 40 let. V České republice touto nemocí trpí zhruba kolem 10000-15000 lidí. U tohoto onemocnění je důležitá včasná diagnostika, aby pacient mohl začít s vhodnou léčbou a co nejdéle oddalovat ty nejhorší projevy tohoto onemocnění. Tato práce se snaží pomocí dostupných dat najít vhodnou možnost diagnostiky za využití finger tapping testu.

První část práce je zaměřena na zpracování surových dat ze SPECT, MRI. K tomuto kroku je využit program MATLAB s využitím knihovny SPM12. Kdy bude vypracována vhodná cesta úpravy obrazu. Využity budou snímky T1, SPECT a CT, kdy postupnými kroky se od surových dat, která budou získány z klinického pracoviště, až k obrazu, na kterém bude možné kvantifikovat množství dopaminergních neuronů. Ta část bude aplikována na 57 probandů, kteří se budou nacházet v presymptomatické a manifestní fázi Parkinsonovy choroby, 24 probandů v době provádění snímků čistě Parkinsonovu chorobou v manifestní fázi, 33 probandů trpělo RBD (REM sleep behavior disorder), u RBD je velmi pravděpodobné, že v budoucnu mohou trpět Parkinsonovou chorobou.

V druhé části budou analyzovány parametry finger tappingu, které byly naměřeny pomocí kamerového systému Optitrack a následně zpracovány pomocí softwaru BradyKAN. Tato data budou poskytnuta od týmu pana doktora Krupičky. Analyzována budou data od přesně stejných probandů jako v první části.

Třetí část práce se bude zabývat nalezením korelačních koeficientů pro jednotlivé parametry finger tappingu, zda-li koreluje s úbytkem dopaminergních neuronů.

1.1 Přehled současného stavu

Tato kapitola se zabývá popisem současného stavu řešené problematiky. V první kapitole je popsána obecně Parkinsonova nemoc, následující kapitola 1.1.2 se věnuje etiologii Parkinsonovy nemoci, kapitola 1.1.3 se věnuje patologii tohoto onemocnění. V kapitole 1.1.4 využití MRI při diagnostice PD, kapitola 1.1.5 se věnuje využití DaTScanu při PD. Poslední kapitola 1.1.6 se zabývá problematikou finger tappingu a využití softwaru BradyKAN.

1.1.1 Parkinsonova nemoc

Parkinsonova nemoc (PD) patří mezi tzv. synukleinopatie. To znamená proteinopatie, které se vyznačují patologickým ukládáním proteinu α -synukleinu v neuronech a

buňkách glie ve specifických oblastech kůry a podkoří. Mezi tato onemocnění se řadí Parkinsonova nemoc (PD), demence s Lewyho tělísky (DLB), multisystémová atrofie (MSA) a Hallervorden–Spatz. [1]Protein α -synuklein je u těchto nemocí obsažen v Lewyho tělískách (patologický marker pro diagnózu PD a DLB), dystrofických Lewyho neuritech a/nebo v neuronálních a gliových inkluzích.

Parkinsonova nemoc není onemocnění projevující se pouze hybnými příznaky nazývaným klasická trias: tremor, bradykineze a rigidita, ale na kvalitě života a funkčnosti stavu pacientů se výrazně podílejí i další nemotorické symptomy. A v neposlední řadě i pozdní hybné a psychické komplikace vlastní léčby. Parkinsonova nemoc (PD) je tedy neurodegenerativní onemocnění, které postihuje 100 až 150 pacientů na 100 000 obyvatel [2]. Z celkového počtu, onemocní asi 1 % osob starších 60 let. [3] [4] [5]

1.1.2 Etiologie

Již řadu let se vedou diskuse o degeneraci neuronů v důsledku oxidativního stresu. Mohlo by se jednat o důsledek složitého procesu s poruchou metabolismu železa, jehož koncentrace v substantia nigra je vysoká. Defekt je vyhledán i na mitochondriální úrovni. Hereditární teorie etiologie PD ustupuje do pozadí, avšak genetický faktor nebyl dodnes zcela vyloučen.[2]

V literatuře se uvádí, že 5–15 % rodin má více nežli jednoho člena postiženého PD. Je tedy možné, že riziko vzniku PD je podmíněno multigeneticky – existence susceptibilních genů, které se podílejí na rozvoji PD. Rozsáhlé epidemiologické studie u dvojčat, poukazují na to, že by genetická etiologie mohla hrát významnější roli u onemocnění, které vzniklo před 50 rokem života (tzv. young onset). U velmi malého procenta pacientů je PD způsobena mutací jednoho genu a je vázaná autosomálně dominantně (AD) či recesivně (AR). Prvním objeveným genetickým lokusem byl PARK 1; PD je způsobena mutací genu pro α -synuklein (chromozom 4q21). Patologicky je vedle nigrální degenerace charakteristická přítomnost LB. Počátek vzniku je ve 4. dekádě a progresse rychlejší nežli u sporadických případů PN. PARK 2 je genový lokus pro AR juvenilní parkinsonismus (AR–JP). Je způsobený mutací genu pro Parkin (chromozom 6q25). Klinicky parkinsonský syndrom (PS) začíná ve 2. dekádě. Pacienti dobře odpovídají na L–dopa, ale velmi časně nastupují hybné komplikace, především dyskinezy. Typická je diurnální fluktuace symptomatiky, kdy dochází ke zhošení v pozdních odpoledních hodinách. K dalším atypickým příznakům patří zvýšení proprioceptivních reflexů na dolních končetinách a dystonie v počátku onemocnění, které byli zaznamenány u některých jedinců. [3][4]

Patologicky nacházíme selektivní těžkou degeneraci dopaminergních buněk v substantia nigra, ale bez přítomnosti LB. K dalším vzácným genovým lokusům pro PN patří PARK 3 (AD dědičnost, počátek vzniku PN v 6. dekádě, patologicky se jedná

o nigrální degeneraci s LB, neuritickými plaky a neurofibrilárními klubky), PARK 4 (AD dědičnost, počátek vzniku ve 3. dekádě), UCH-L1 (mutace genu pro ubiquitin-C-hydrolázu L1, AD dědičnost, počátek v 5. dekádě), PARK 5 a PARK 6. Parkinsonova nemoc je heterogenní onemocnění z hlediska neuropatologického, genetického i klinického obrazu. Stále je hledán vnější etiologický faktor, tedy teorie exotoxická, která se prokázala u některých onemocnění, která se projevují parkinsonským syndromem, ale uvažuje se o ní i ve vztahu k idiopatické Parkinsonově chorobě. Již dlouho je znám parkinsonský syndrom u horníků manganových dolů a u jedinců po otravě CO. V r. 1983 byl objeven parkinsonský účinek MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin). Jedná se o látku izolovanou ze syntetického heroínu poté, co parkinsonský syndrom byl ve vysoké míře pozorován u mladých narkomanů. MPTP, resp. jeho deriváty, jsou neurotoxiny selektivně destrující substantia nigra. Další specifický neurotoxin byl objeven na některých tichomořských ostrovech, kde se vyskytují cykasy.[5] Domorodci pravidelně konzumují jejich plody a v místech pravidelné konzumace jich mimořádně mnoho trpí onemocněním blízkým Parkinsonově chorobě. Zastánci exotoxické teorie soudí, že toto onemocnění se vyskytuje u těch jedinců, kteří zmíněné plody konzumují ve větším množství, a tak se neurotoxický účinek toxinu sčítá. Přirozeně se vyskytující exotoxin, který by mohl být příčinou většiny případů Parkinsonovy nemoci, však zatím nalezen nebyl. [1] [2]

1.1.3 Patologie

Parkinsonský syndrom je převážně, i když ne výlučně, zapříčiněn poruchou dopaminergní inervace striata. Vede k poruše funkce zpětnovazebních okruhů zvaných extrapyramidový systém. U Parkinsonovy choroby je konstantním nálezem zánik neuronů a makroskopicky zřejmá depigmentace v substantia nigra pars compacta. Neurony, které přežívají obsahují málo nebo žádný melanin. Parkinsonova nemoc patří mezi tzv. synukleinopatie, tj. proteinopatie, které se vyznačují patologickým ukládáním proteinu α -synukleinu v neuronech a buňkách glie ve specifických oblastech kůry a podkoří. [5]

Mezi synukleinopatie se řadí Parkinsonova nemoc (PD), demence s Lewyho tělísky (DLB), multisystémová atrofie (MSA) a onemocnění Hallervorden-Spatz. Protein α -synuklein je u těchto onemocnění obsažen v Lewyho těliscích (patologický marker pro diagnózu PD a DLB), dystrofických Lewyho neuritech a/nebo v neuronálních a gliových inkluzích. Nejvýznamnějším biochemickým nálezem je snížení obsahu dopaminu v bazálních gangliích, zejména ve striatu, které je důsledkem atrofie pigmentových neuronů v substantia nigra. Dopamin je totiž transmitters nigrastriální dráhy.[3] [6]

Deficit dopaminu je příčinou hlavních parkinsonských syndromů, což je podkladem léčebného účinku farmakologického posílení dopaminergního systému. Ve striatu vzniká také relativní hyperfunkce cholinergních neuronů. Jejichž terapeutická korekce anticholinergiky byla zavedena již v předminulém století jako první racionální terapie

parkinsonského syndromu. Naproti tomu u části pacientů, u nichž se vedle parkinsonské symptomatiky vyskytuje i demence, byla zjištěna degenerace cholinergních neuronů v substantia innominata (nucleus basalis Meynerti). Jiná situace se vyskytuje u parkinsonského syndromu v rámci jiného onemocnění. Například v rámci skupiny Parkinson plus, u níž je příčinou dopaminergní hypofunkce degenerace neuronů přímo ve striatu, tedy porucha je lokalizovaná na postsynaptické straně nigrostriatální dráhy. [4]

1.1.4 MRI

Parkinsonova nemoc (PN) je charakterizována progresivní degenerací neuronů obsahujících melanin v substantia nigra pars compacta (SNC). Patologická změna nebyla zjištěna neuroimagingem techniky u pacientů s PD in vivo. Bylo vyšetřeno 80 pacientů s PD k určení, zda se jedná o degeneraci SNC, což je detekovatelné in vivo pomocí MRI. Ve věkové shodě odpovídající pacientům s PD bylo vyšetřeno 54 pacientů, kteří prodělali akutní ischemickou mrtvici. Axiální T1-vážené snímky magnetické rezonance byly získány pomocí 3-Tesla MRI skeneru. Hranice oblasti citlivé na neuromelanin v SNC byla na těchto snímcích dělána ručně, objem této oblasti byl vypočten. Průměrné objemy pro levou a pravou SNC byly významné u pacientů s PN v porovnání s kontrolní skupinou zdravých pacientů. Ztráta objemu korelovala s dobou trvání PN a závažností tohoto onemocnění. Neuromelaninová magnetická rezonance může být považována za biomarker nigrální degenerace u pacientů s PN. [8] [9] [10]

Další studie zabývající se problematikou PN a neuromelaninem:

Neuromelanin-sensitive MRI je možné využít při diagnostice Parkinsonovy nemoci (PN), která je důsledkem ztráty buněk produkujících dopamin v substantia nigra pars compacta (SNC). V této studii se autoři zaměřili na aplikaci 3D sekvence turbo field echo (TFE) pro neuromelanin sensitive MRI a vyhodnocení diagnostické výtěžnosti poloautomatizované metody pro měření objemu SNC u pacientů s PN. Touto metodou bylo vyšetřeno 18 PN pacientů a 27 zdravých dobrovolníků (kontrolní subjekty). Pro Neuromelanin-sensitive MRI bylo využito 3T skeneru a byla použita 3D TFE technika. Objem SNC byl poloautomaticky měřen technikou rozrůstání při různých prahových hodnotách (v rozmezí od 1,66 do 2,48), přičemž signály byly měřeny ve vztahu ke brachium conjunctivum. Při všech prahových hodnotách byla provedena analýza provozní charakteristiky přijímače (ROC). Možná reprodukovatelnost byla hodnocena korelačním koeficientem intraclass (ICC). [11] [12]

Průměrný objem SNC v PN skupině byl výrazně menší než u kontrolních skupin při všech prahových hodnotách ($P < 0,01$, t-test). Při vyšších prahových hodnotách ($> 2,0$) se zvýšila plocha pod křivkou ROC (Az) (0,88). Navíc byla pozorována vyvážená citlivost a specificita (0,83 a 0,85). Při nižších prahových hodnotách se zvýšila citlivost, ale

specificita se snížila ve srovnání s vyšší prahovou hodnotou. Hodnota ICC byla větší než 0,9, když byla prahová hodnota vyšší než 1,86. [11] [12]

Touto metodou lze rozlišovat skupinu PN od kontrolní skupiny s vysokou citlivostí a specificitou, hlavně při počáteční fázi Parkinsonovy nemoci. [11] [12]

1.1.5 DatScan

V této kapitole bych se chtěl věnovat japonské studii, autorů Kosuke Hida¹, Masanari Nonokuma, Yasuo Kuwabara, Tomonobu Tani, Koichi Takano, Kengo Yoshimitsu. Tato studie byla vydána v roce 2015 a akceptována v roce 2016. [14]

Cílem této studie bylo vytvořit nové šablony pro anatomickou normalizaci I-123 FP-CIT SPECT snímků Japonců s možností hodnocení zobrazení dopaminového transporteru. [14]

Studie zahrnovala 16 zdravých kontrolních subjektů (5 žen a 11 mužů, průměrný věk \pm směrodatná odchylka, $51,6 \pm 9,5$ let, v rozmezí od 25 do 62 let) a 21 pacientů trpících Parkinsonovou chorobou (7 žen a 14 mužů; věk \pm směrodatná odchylka, $70,7 \pm 9,4$ let, v rozmezí od 49 do 85 let). 16 zdravých subjektů a 21 pacientů s parkinsonismem prošlo MRI. Celkem 148 MBq I-123 FPCIT bylo injikováno intravenózně jako bolus a SPECT skenování bylo zahájeno o 4 hodiny později [16]. Data byla analyzována pomocí Statistického parametrického mapovacího softwaru 8 (SPM8). Nejprve, I-123 obrazy FP-CIT SPECT byly registrovány k MRI snímkům a snímky MRI byly normalizovány do Montreal Neurological Institute (MNI) pomocí šablony gray.nii templatu. Společně registrované snímky I-123 FP-CIT SPECT byly normalizované pomocí předem stanovených normalizačních parametrů pro snímky MRI [17]. Potom se anatomicky normalizují I-123 FP-CIT SPECT snímky, které jsou rozděleny podle background (pozadí), počítají se individuálně, měří pomocí ROI nastavených na mozkové úrovni kortik. I-123 FP-CIT šablona byla vytvořena zprůměrováním normalizovaných obrazů SPECT 16 zdravých subjektů [18]. Poté byly zaznamenány průměrné snímky MRI, které byly vytvořeny z 16 normálních kontrolních objektů.

Vizuální prohlídka ukázala, že neexistuje žádný zjevný rozdíl mezi obrazy I-123 FP-CIT podrobenými oběma metodami anatomické normalizace u zdravých subjektů. Srovnání skupin pomocí spárovaného t-testu pomocí SPM8 bylo zjištěno, že I-123 FP-CIT vazba byla signifikantně vyšší v substriální a temporální oblasti, v I-123 FP-CIT snímcích se normalizovaly přímo s I-123 FP-CIT templatu než v těch normalizovaných předem stanovenými parametry pomocí MRI, zatímco v bilaterálních frontálních kortikálních oblastech byla vyšší ve druhém než v předchozích obrázcích. [14]

Tato studie úspěšně vytvořila I-123 FP-CIT template pro obyvatele Japonska. Tento template je užitečný a spolehlivý pro statistickou analýzu I-123 FP-CIT snímků, ačkoli

některé problémy existují v hodnocení parkinsonských pacientů. Výsledky párovaného t-testu pomocí SPM naznačují, že by bylo vhodné použít stejnou normalizační metodu v analýze statistických snímků. [14]

1.1.6 Finger tapping

Rapid finger tapping (RFT) je důležitou metodou pro klinické hodnocení pohybu i při hodnocení Parkinsonovy choroby (PD). V klinické praxi se provádí hodnocení pouhým okem. RFT vede k hrubému posouzení skóre symptomů. Tato studie představuje novou metodu computer-vision (CV) ke kvantifikaci tapping symptomů pomocí analýzy pohybu indexových prstů. Metoda je jedinečná, používá funkce obličejů pro kalibraci amplitudy odboček pro normalizaci odchylek vzdáleností mezi kamerou a subjektem. [19]

Studie zahrnuje 387 videozáznamů RFT zaznamenaných u 13 pacientů s diagnózou pokročilé PD. „Tappingový“ výkon v těchto videích hodnotili dva lékaři podle stupně závažnosti ("0: normální" až "3: závažné") a použili jednotné motorické vyšetření pro hodnocení Parkinsonovy nemoci (UPDRS-FT). Další soubor záznamů v této studii se skládá z 84 videí RFT, který byl zaznamenan u 6 zdravých jedinců. Tato videa byla zpracována algoritmem CV, který sleduje pohyb indexových prstů mezi videozařizeními za účelem vytvoření časové řady tappingu. Různé funkce vypočítané z této časové řady pro odhad rychlosti, amplitudy, rytmu a únavy při finger tappingu. [19]

Výsledky: Nový reprezentativní rys rytmu odběru, "vzájemná korelace mezi normalizovaným vrcholy "vykazovaly silnou Guttmanovu korelaci ($\mu_2 = -0,80$) s klinickými hodnoceními. Klasifikace tappingu na funkce pomocí klasifikačního stroje podporujícího vektoru a 10krát křížové validace kategorizované vzorky pacientů mezi úrovněmi UPDRS-FT s přesností 88%. Stejně klasifikační schéma rozlišuje mezi RFT vzorky zdravých lidí a pacientů s PD s přesností 95%. [19]

Závěr: Práce poukazuje na proveditelnost této metody při monitoring PN v domácím prostředí. Systém nabízí výhody oproti jiným technologiím (např. snímače, akcelerometry atd.), které byly dříve vyvinuty pro objektivní posouzení finger tappingu. [19]

BradykAN

Tým okolo pana doktora Radima Krupičky vyvinul softwarový program BradykAN, jenž vypočítává pohybové charakteristiky a zpracovává data z kompaktního optického systému pro zachycení pohybu (MoCap), v tomto případě se jednalo o přístroj Optitrack V120: Trio, který poskytuje přesné a snadno získatelné informace o 3-dimenzionálním pohybu. BradykAn má implementované algoritmy a protokoly pro hodnocení nejvíce využívané hodnotící stupnice UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale).

[20]BradykAn byl validován na finger tapping testu pro pacienty s Parkinsonovou chorobou, kde se zaměřili na parametry frekvence, amplitudy spojovaných prstů a také na rychlost opakovaného spojování prstů. [21] [22]

Včasná detekce a precizní hodnocení motorické dysfunkce je předpokladem pro včasnou diagnózu a perspektivní hodnocení neurodegenerativních onemocnění, zejména s ohledem na postupující neuroprotektivní terapie. Dříve se hodnocení pohybových poruch provádělo například pomocí UPDRS, zde ale velmi záleželo na zkušenostech lékaře a jeho subjektivním úsudku. UPDRS obsahuje 3 testy, využívající pohyb prstů, případně zápěstí. [23]

Systém BradykAn se skládá z optického zařízení pro zachycování pohybu, protokolu měření a softwaru BradyAn. Optitrack Trio bylo vyvinuto společností NaturalPoint, toto zařízení je rychlé (120Hz) a také je již komerčně dostupné. (Viz Obrázek 1-1) [22].



Obrázek 1-1: Optitrack V120 Trio s přidanou HD kamerou, převzato z [22] .

Dřívější studie hojně využívaly akcelerometry, případně gyroskopy, jenže zde se vyskytuje problém, protože mechanická zařízení způsobují zkreslení nálezů kvůli hmotnosti akcelerometru, nepřírozená forma a připojené vodiče, které mohou celý proces rušit. Toto zařízení je podporováno softwarem BradykAn, tento software načítá 446 poloh trojrozměrných značek umístěných na ruce podle zkušebního protokolu, software vykresluje charakteristiky pohybu a počítá s různými pohybovými parametry. Software následně změřená data exportuje pomocí USB ve formátu videa do počítače. [24]

Vyvinutý software BradykAn získává 3D polohu značek v reálném čase ze systému MoCap a mohou se měřit tři následující úlohy. [22]

První úlohou je klasický finger tapping, kdy pacient poklepává ukazováčkem na palec co nejrychleji a také v co nejširším možném rozsahu. Značku jsou umístěny v prvním distálním kloubu palce či ukazováku. [22]

Druhou úlohou je pronace a supinace. Pacient střídavě otáčí dlaní nahoru a dolů, nejrychleji jak může. Značky jsou umístěny na náramku ve vzdálenosti 20 cm. Zaznamenán a následně znázorněn je úhel rotace. [22]

Třetí úlohou je zatínání pěsti, v co nejkratším možném čase, značky jsou umístěny na laterální straně malíku. Zaznamenána je vzdálenost mezi značkami (Viz Obrázek 1-2). [22]



Obrázek 1-2: Pozice značek, při finger tappingu, pronaci a supinaci, zatínání pěsti, převzato z [22].

Software BradykAn vypočítá parametry jako jsou frekvence, rychlost, amplituda. Pohyb a parametry je možné exportovat do textu, Excelu případně do csv. Software umožňuje současné nahrávání z běžné HD kamery připojené k počítači přes USB.

Optitrack V120 byl použit pro zachycení pohybu prstů a dalších charakteristik. Systém poskytuje prostorové souřadnice reflexní značky umístěné na definovaných místech prstů. Optitrack byl umístěn 1m od zkoumané ruky a nastavení frekvence bylo 120 Hz. Byly změřeny následující parametry: průměrná frekvence ($AvrFrq$) a její odchylka, maximální hodnota amplitudy ($AmpDec$), otevírací rychlost ($VelO$), uzavírací rychlost ($VelC$) a doba tappingu ($TapT$). Tyto parametry a jejich modifikace lze využít u UPDRS. [20]

Průměrná frekvence ($AvrFrq$) je definována jako počet spojení prstů za 1 s.

$$AvrFrq = \frac{\text{počet spojení prstů}}{\text{délka nahrávání}} [Hz] \quad (1)$$

Maximální hodnota amplitudy ($AmpDec$) je definována jako

$$AmpDec = \frac{1 - \min(P)}{\max_5(P)} [-] \quad (2)$$

Kde P je vektor maximálních vzdáleností prstů při spojování prstů filtrované středním filtrem 3. \max_5 je maximální hodnota P, který se skládá z prvních 5 hodnot spojování prstů a. Min je definován jako minimum hodnoty P. [22]

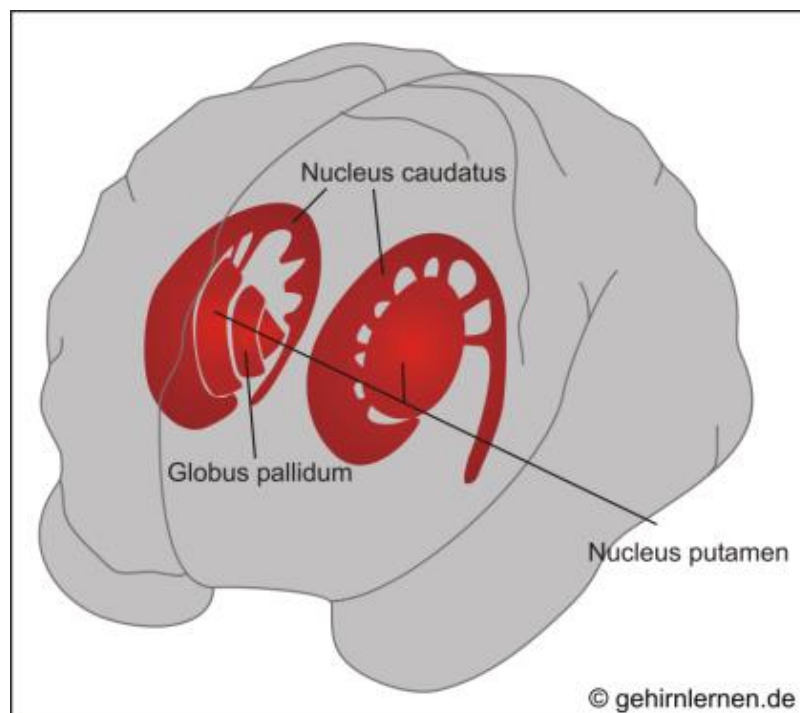
Maximální otevírací rychlost (*VelO*) [m/s], maximální zavírací rychlost (*VelC*) [m/s], tyto hodnoty jsou definovány jako medián maxim otevíracích/zavíracích rychlostí ve všech cyklech tappingu. Medián byl použit z důvodu odstranění extrémů v pohybu. [22] [21]

Doba tappingu (*TapT*) [s] je medián času, kdy prsty byly spojeny. [22]

Tým okolo pana doktora Krupičky dále nově vytvořil další parametr analýzy finger tappingu, tento článek bude v blízké budoucnosti publikován. Parametr *AngMean10* je definován pomocí maximální otevírací rychlosti a poklesu amplitudy. Maximální otevírací rychlost a pokles amplitudy při finger tappingu (FT) jsou nezávislé parametry měření bradykinezy u Parkinsonovy choroby (PD). Zatímco pokles amplitudy charakterizuje sekvenční efekt, otevírací rychlost odpovídá zpomalení motorického systémů. K určení tohoto parametru se využil finger tapping pro zdravé probandy a pro probandy trpící PD. Určily se úhly poklesu amplitudy a maxima otevírací rychlosti, *AngMean10* je kombinací těchto dvou nezávislých parametrů, tento parametr dobře rozlišoval zdravé probandy a probandy trpící PD.

1.1.7 Nucleus caudatus a Putamen

Je nutné definovat hlavní anatomické struktury, kde jsou v této práci stěžejní, Jedná se o nukleus caudatus a nukleus putamen. Vyobrazení těchto struktur jen na obrázku 1-3.



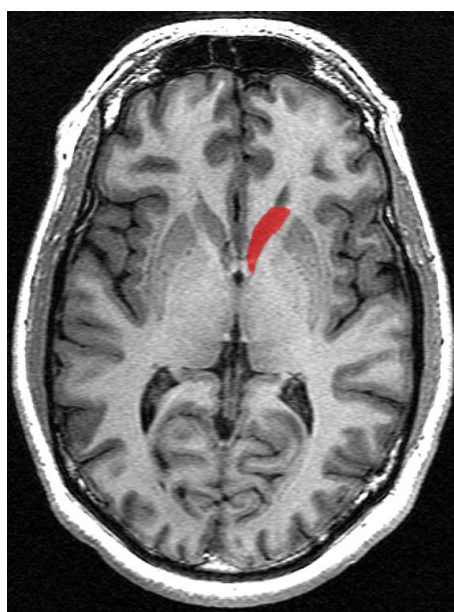
Obrázek 1-3: Mozek s vyobrazením nucleus caudatus, nucleus putamen a globus pallidum, dostupné na: <https://www.gehirnlernen.de/gehirn/das-gro%C3%9Fhirn/die-basalganglien/>.

Nucleus caudatus

Nucleus caudatus je jednou ze struktur, které tvoří dorzální striatum, které je součástí bazálních ganglií. (Viz Obrázek 1-4) Tato struktura je již dlouho dobu spojována s motorickými procesy, hraje velmi velkou roli u Parkinsonovy choroby, dále hraje důležitou roli v různých jiných nemotorických funkcích. Jako jsou procedurální učení, asociativní učení atd. [25] Nucleus caudatus je také jednou z mozkových struktur, která je součástí kortiko – bazální – thalamické smyčky. [25]

Spolu s putamen, tvoří caudatus nukleus dorzální striatum, které je považováno za jednu funkční strukturu. Anatomicky jsou putamen a caudatus od sebe odděleny substantií alba. Někdy jsou také tyto struktury označovány jako střední dorzální striatum (nucleus caudatus) a postranní dorzální striatum (putamen). [25]

Nucleus caudatus je umístěn velice blízko středu mozku, sed obkročmo na thalamu. V každé hemisféře našeho mozku se nachází jeden nucleus caudatus. Někdy tato struktura velmi připomíná písmeno C, kdy má o širší hlavu (v latině caput) u frontální části, pak se začíná zužovat k tělu (v latině corpus) a až přechází do ocasu (v latině cauda). Hlava nucleu caudatu přijímá krevní zásobení z lentikulární tepny, zatímco ocas přijímá krev z arteria chorioidea anterior. [25]



Obrázek 1-4: Transverzální řez mozku se zvýrazněním nucleu caudatu, dostupné na: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/fe/Caudate_Nucleus_Structural_MRI.png.

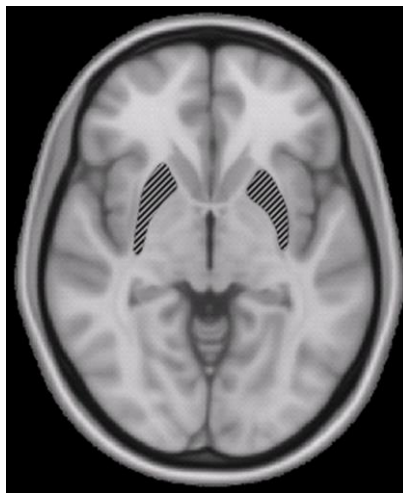
Nucleus caudatus je vysoce inervována dopaminovými neurony, které pocházejí z substantia nigra pars compacta, tato struktura je lokalizována ve středním mozku a obsahuje buněčné spojení ke caudatě i putmenu. Levý nucleus caudatus se podílí na

pohybu pravých končetin. Pravý nucleus caudatus se podílí na pohybu levých končetin. [25]

Putamen

Putamen je kulovitá struktura umístěna na bázi telecephalonu. (Viz Obrázek 1-5) Putamen spolu s nucleus caudatus tvoří dorzální striatum. Je také jednou ze struktur, které jsou obsazeny v bazálních gangliích. Putamen je prostřednictvím různých cest připojen k substantia nigra, globu pallidu, claustru a thalamu, kromě těchto struktur je napojen také k dalším oblastím v mozkové kůře. [26] Primární funkcí putamenu je regulovat pohyby v různých fázích a ovlivňovat různé typy učení. Putamen také hraje roli v neurodegenerativních onemocněních, jako je například Parkinsonova choroba. [27]

Až donedávna se většina výzkumů MRI soustředila široce na bazální ganglia jako celek, a to z různých důvodů (např. rozlišení obrazu, vzácnost izolovaného infarktu nebo krvácení v putamenu atd.). Mnoho studií však bylo provedeno na bazálních gangliích a relevantních vztazích mezi mozkiem a chováním. V sedmdesátých letech byly provedeny první záznamy jednotlivých jednotek s opicemi, které sledovaly aktivitu palidálního neuronu související s pohybem. Od té doby byly vyvinuty rozsáhlejší neuronální sledovací, stimulační a zobrazovací výzkumné metody (např. FMRI, DWI), které umožňují výzkum putamenu. Levý putamen se podílí na pohybu pravých končetin. Pravý putamen se podílí na pohybu levých končetin. [26]



Obrázek 1-5: MRI snímek se zvýrazněným outamen, dostupné: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/a/aa/Putamen.jpg>.

1.2 Cíle práce

Cílem diplomové práce je kvantifikovat množství dopaminergních neuronů a jejich úbytek porovnat s parametry pohybu u pacientů v presymptomatické a manifestní fázi Parkinsonovy nemoci. V práci se seznámte s metodikou zpracování SPECT snímků a kvantifikace množství neuronů. Kromě SPECT snímků budou k dispozici MRI sekvence T1 a T2. Pomocí knihovny SPM12 vytvořte a implementujte metodiku zpracování SPECT snímků pro kvantifikaci množství dopaminergních neuronů. Výsledky porovnejte s parametry popisující "finger tapping" test, který byl snímán a analyzován pomocí přístroje BradyKAN. Úspěšná realizace práce přispěje k porozumění patofyziologie Parkinsonovy nemoci a zlepšení včasné diagnostiky

2 Metody

Tato kapitola se zabývá popisem použitých metod. První kapitola se zabývá programem BGV2, který je použit pro prvotní zjištění vazebných indexů. V kapitole 2.2 se nachází využití MATLABu a SPM12, kde je navržena celá cesta úpravy obrazových dat. Kapitola 2.3 se věnuje základním použitým statistickým metodám. Kapitola 2.4 se zabývá protokoly použitými při zhotovení snímků z MRI a SPECT. Kapitola 2.5 popisuje výzkumné vzorky.

2.1 BGV2

Tento program byl vyvinut italskou společností AIMN, tento program byl použit pouze pro orientační zjištění, jelikož cílem této diplomové práce je, vyvinout podobný systém, který by pracoval v MATLABu a SPM12.

Aby mohl být využit tento program na vazebných indexů v levém a pravém putamenu a levém a pravém caudatě, musel být nejprve nainstalován program Oracle VM VirtualBox. Do tohoto programu byl poté nainstalován virtuální počítač s Windows XP se Service Packem 2. Nevýhodou tohoto programu je, že s ním nelze pracovat na novějších operačních systémech.

Program byl stažen z webových stránek <https://www.aimn.it/site/page/gds/gds-5>.

Prvním krokem je otevřít zazipovaný soubor s názvem BGV2, vybrané složky zkopírovat na disk C do složky Program Files, zde najít soubor BGV2.exe, na tento soubor dvakrát kliknout. Následně se začnou zobrazovat tři zprávy, na každé zprávě kliknout na tlačítko OK. [28]

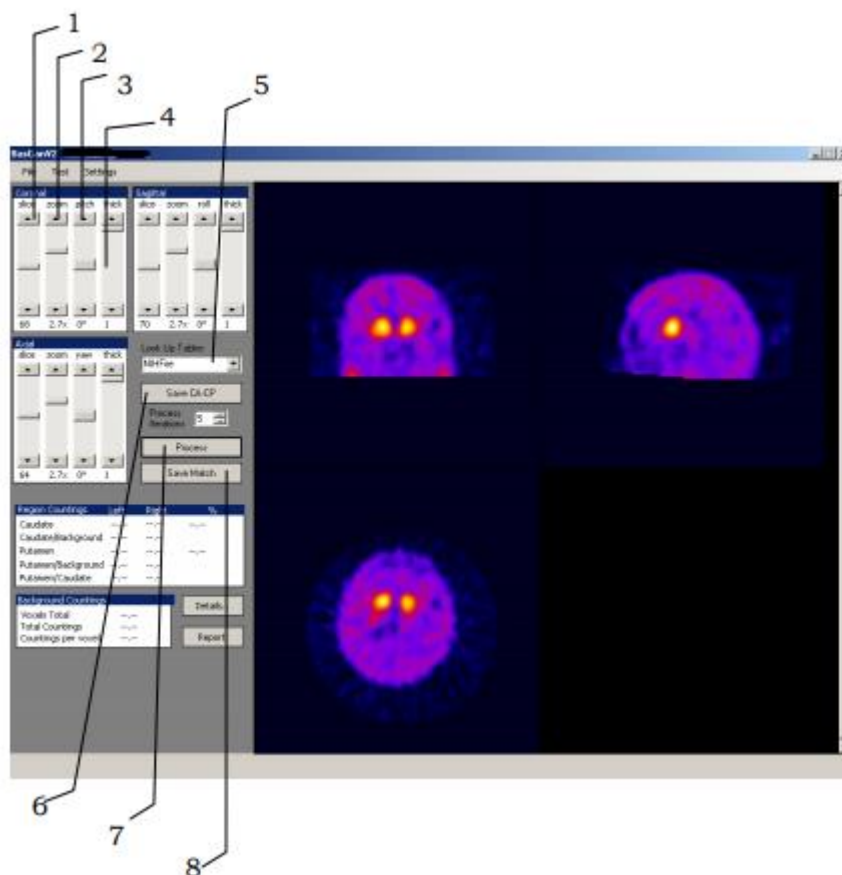
Poté byl spuštěn program. Jako první krok je třeba provést nastavení počtu pixelů, zde byl zvolen počet 128x128, protože toto rozlišení pro zobrazení mozku nejlépe vyhovuje. Následně se zadává pohlaví pacienta, poté jméno studie. [28]

Aplikace obsahuje sadu grafických rozhraní, které uživatelům poskytují přístup k následujícím funkcím:

- Načítání dat pomocí rozbalovací nabídky FILE a příkazu OPEN.
- Export výsledků pro zpracované případy ve formátu Excel.
- Přeorientování dříve načtených případů ve směru CA-CP, v přímém nebo sekvenčním režimu.
- Umístění ROI v automatickém nebo ručním režimu.
- Změna parametrů umístění ROI.
- Zobrazení výsledků.

- Možnost vytváření přehledů.

Následně byly načtení jednotliví probandi, které byl importovány do programu, kde byla potřeba mírně poupravit orientaci (Viz Obrázek 2-1), jednotlivé možnosti jsou popsány pod obrázkem 2-1.



Obrázek 2-1: Zapnuté BGV2 s označením důležitých funkcí.

Důležité funkce zmíněné na Obrázku 2-1:

1. Procházení řezů samostatně ve třech rovinách: koronální, sagitální a axiální.
2. Zvětšení během zpracování.
3. Orientace snímků podle nejvhodnějšího PITCH, ROLL a YAW.
4. Sumace několika řezů ve stejné rovině.
5. Z 21 možností bylo vybranou jako nejlepší NIHFire
6. Příkaz SAVE CA-CP uloží přeorientování obrazu.
7. Příkaz PROCESS umožňuje použití orientace úpravy obrázků a aplikace objemového ROI

Následně byla poupravena poloha ROI pomocí bílého rámečku na samotném obrázku. Po tom ručním přesunutí, bylo kliknuto na tlačítko PROCESS. [28].

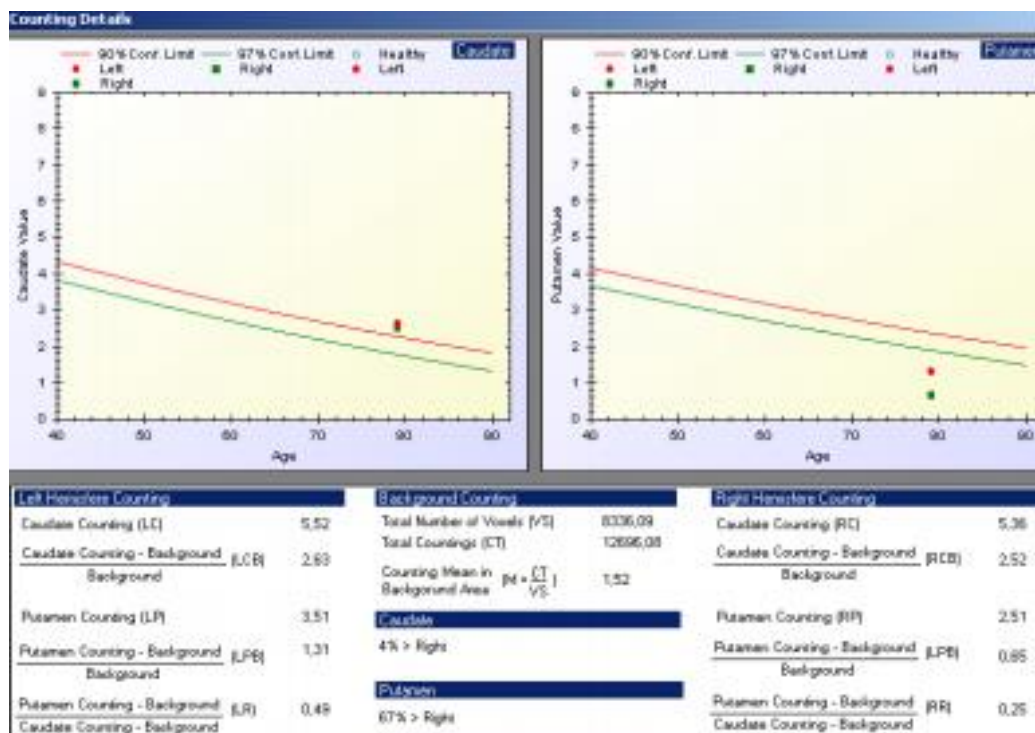
Kliknutím na tlačítko PROCESS se zobrazí zpracovaný obrázek a aplikace ROI a také se zobrazí celá řada užitečných údajů na levé straně obrazovky: (Viz Obrázek 2-2) [28]

Region Countings			
	Left	Right	%
Caudate	5,36	5,52	4% > Right
Caudate/Background	2,52	2,63	
Putamen	2,51	3,51	67% > Right
Putamen/Background	0,65	1,31	
Putamen/Caudate	0,25	0,49	

Background Countings	
Voxels Total	8336,09
Total Countings	12696,08
Countings per voxel	1,52

Obrázek 2-2: Naměřené hodnoty u pacienta.

Kliknutím na položku DETAILY se zobrazí následující obrazovka obsahující grafy vykreslování věku na ose x a caudate (vpravo a vlevo označené dvěma různými symboly) a putamen (vpravo a vlevo označené dvěma různými symboly) na ose y. (Viz Obrázek 2-3) [28]



Obrázek 2-3: Grafy, které jsou získány z programu BGV2. Obsahují veškerá důležitá data.

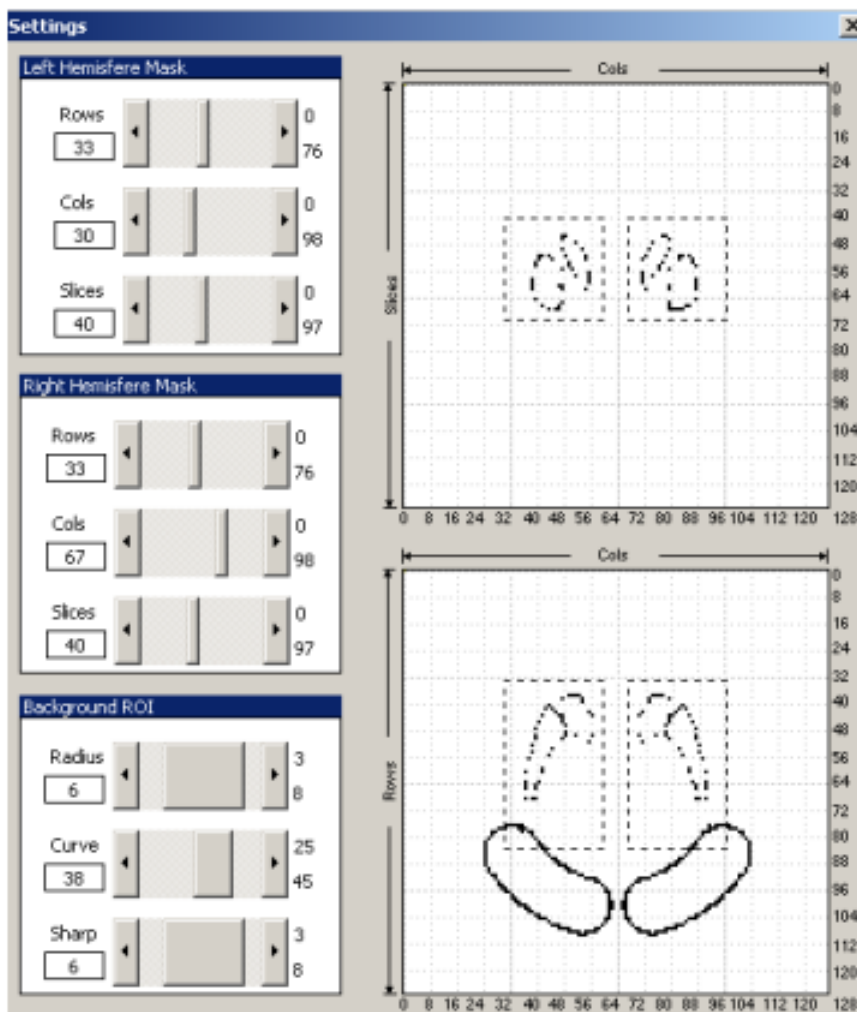
Poté pomocí kliknutím na REPORT se zobrazí okno, kde čísla představují axiální řezy, které mají být zahrnuty do zprávy. Uživatel si vybere odpovídající axiální řezy, potom klikne na tlačítko PŘIDAT VYBRANÉ nebo REMOVE SELECTED. Následně vše uložit v programu Acrobat nebo Word. [28]

Kromě informací týkajících se hodnot caudát a putamenů, jsou zde také obrazy dříve vybraných axiálních řezů.

8. Příkaz SAVE MATCH umožňuje odpovídající snímky uložit. Při kliknutí na SAVE MATCH pro zobrazení se následně na obrazovce zobrazí detaily pacienta a použité úhly natočení během fáze přeorientování, vypočítání pozadí a vypočítání vazebného indexu v ROI.

Poté lze vybrat jednu z možností SELECTED PATIENTS a získat odpovídající informace v panelu okna. Kromě dat pacienta, okno obsahuje data týkající se úhlu přeorientování snímků pacienta, caudata, putamen a počet impulsů v pozadí. Uživatel může použít LOAD / MODIFY CA-CP a příkazy LOAD / MODIFY MATCH pro pouze jeden soubor a MATCH příkaz pro více souborů současně. [28]

Při kliknutí na panelu nástrojů na příkaz SETTING --- EDIT je zobrazeno toto okno: (Viz Obrázek 2-4)



Obrázek 2-4: Okno umožňující umístování ROI.

Toto okno zobrazuje automatické umístování ROI do koronální oblasti a axiálních rovin. Dále je zde možnost upravení polohy ROI pomocí přiléhajících možností (příkazů). Příkaz COLS přesune ROI doprava nebo doleva. ROWS příkaz přesune dopředu nebo dozadu. Příkaz SLICES přesune v kraniálně-kaudálním směru. Pokud jde o pozadí ROI, program umožňuje její tloušťku, zakřivení a ostrost, která má být změněna. [28]

2.2 MATLAB a SPM

Pro zpracování DaTScanu a MRI snímků jsme využili program MATLAB od společnosti MathWorks. Jedná se o programové prostředí a skriptovací programovací jazyk. Hlavní datovou strukturou jsou v tomto programu matice. Jako doplněk tohoto programu, který umožňuje zpracování MRI a DaTScan snímků v našem případě slouží knihovna SPM12 (Statistical Parametric Mapping). Jedná se o volně stažitelný software

vyvinutý pro analyzování obrazových dat mozku pocházejících z různých zobrazovacích modalit nebo různého času.

Zkombinováním těchto dvou modalit jsme dosáhli toho, že jsou současně zpracovány celé sady snímků pocházejících od různých pacientů. To napomáhá rychlejšímu a jednoduššímu zpracování většího objemu dat. Samotnou práci se snímky provádí knihovna SPM, příkazy určující pořadí a systém práce se snímky jsou realizovány skripty napsanými v programu MATLAB.

Sady snímků, které obdržíme z klinického pracoviště, obsahuje sekvenci T1, T2, DaTScan. T1 a T2 jsou standardními MRI snímky. DaTScan pochází z oddělení nukleární medicíny a jedná se SPECT snímek mozku s přesně definovaným protokolem. Každý pacient před vyšetřením podepsal informovaný souhlas. Data pacientů jsou pro účely naší práce anonymizována a nemůže dojít k žádnému zneužití nebo neoprávněnému nakládání s nimi.

2.2.1 Proces zpracování dat

Úprava primárních dat

Obdržená data je nejprve nutné převést do formátu kompatibilního pro SPM a MATLAB. Každá složka dat konkrétního pacienta obsahuje adresáře ve formátu .tar. V těchto adresářích se nacházejí jednotlivé snímky z MRI v DICOM formátu (Digital Imaging and Communications in Medicine). V prvním kroku zpracování dat je nutné .tar adresáře rozbalit. K tomu slouží skript 01untar. Tento skript vytvoří novou složku IMA. Do této složky se rozbalí všechny soubory.

Volně přístupné snímky ve formátu DICOM je nyní nutné převést do formátu kompatibilního s SPM knihovnou, jedná se o formát nifti (.nii). Tento krok je proveden pomocí skriptu 02IMAToNII. Skript vytvoří novou složku PRENMI. Do této složky jsou uloženy nově vytvořené soubory .nii. Výsledkem je, že místo velkého množství jednotlivých řezů, jeden soubor obsahující všechny řezy a veškerá technická data.

Třetím krokem přípravy snímků je jejich přejmenování a zjednodušení adresářové struktury. Tento krokem provedeme pomocí skriptu 03Rename, skript vytvoří novou složku NMI, vloží do ní adresáře pro jednotlivé pacienty a do těchto složek vloží přejmenované soubory. Dostáváme taky soubory T1 a T2, obsahující sekvence celého mozku.

Získaná data z DaTScanu jsou ve formátu DICOM, jsou převedena pomocí GUI dcm2niiGUI.exe do formátu .nii. Následně jsou vloženy do složky NMI.

Další data získaná z CT jsou také ve formátu DICOM, proto je nutné tato data převést do nifti formátů, k tomuto kroku slouží GUI dcm2niiGUI.exe. Následně jsou všechny soubory vloženy do složky NMI.

Realigh

V dalším kroku se musí snímky T1, SPECT, CT zarovnat. K tomu slouží ve SPM12 možnost Realigh, kdy se zarovná časová řada všech obrazů pořízených pomocí přístupu nejmenších čtverců a prostorová transformace s 6 parametry (rigid body).

První obrázek v seznamu se použije jako odkaz, na který budou všechny následující skeny zarovnány. Referenční sken nemusí být první chronologicky a je vhodné zvolit jiný sken. [29]

Cílem je především odstranit pohybový artefakt v časových řadách fMRI a PET. Záhlaví jsou upravena pro každý vstupní obraz. Odrážejí relativní orientaci dat. Podrobnosti transformace jsou zobrazeny v okně výsledků jako grafy a rotace. Sada parametrů přeuspořádání jsou uloženy pro každou relaci s názvem `rp_*.txt`. Po přeuspořádání jsou obrazy takto upraveny a odpovídají prvnímu obrázku vybranému voxel od voxelu. Nové obrázky jsou pojmenovány stejně jako originály, kromě toho, že obsahují předponou „r“. [29]

Důležité je vybrat nová data. Jedná se o snímky T1, SPECT a CT. V kroku Koregistrace se relace nejprve navzájem upraví, tak, že se zarovná podle prvního skenu. Následně jsou všechny další skeny zarovnány s prvním skenem celé relace. Tímto způsobem se provádí odhad parametrů, protože se předpokládá (správně nebo ne), že v obrazech mohou být systematické rozdíly v mezi jednotlivými daty.

Segmentace

Dalším krokem je segmentace T1. Segmentace, korekce zkreslení a prostorová normalizace - to vše ve stejném modelu. Algoritmus je v podstatě stejný jako algoritmus popsáný v Unified Segmentation Paper [29] s výjimkou mírně odlišného zpracování směšovacích poměrů, použití zdokonaleného registračního modelu, schopnost používat spektrální data, rozšířená sada map pravděpodobnosti tkáně, která umožňuje odlišnost voxelů mimo mozek. [29]

Tyto funkce segmenty, zkreslení koriguje a prostorově normalizuje – to vše ve stejném modelu.

DATA

Je-li skenování různých kontrastů pro každý z předmětů, pak je možné kombinovat informace z nich s cílem zlepšit přesnost segmentace. Všimněte si, že pouze první kanál dat je použit pro počáteční afinní registraci s mapami pravděpodobnosti tkáně. [29]

Channel-kanál dat

Je zde zadáno, která data budou segmentována, v tom to případě se jedná o data T1. Odlišné kanály mohou být zpracovány odlišně z hlediska korekce nehomogenity atd.

Vyberte skenování z tohoto kanálu pro zpracování. Pokud je použito více kanálů (např. T1 a T2), musí být zadáno stejné pořadí předmětů pro každý kanál a musí být v registru (stejná pozice, velikost, voxel dims atd.). [29]

Bias regularizace

MR obrazy jsou obvykle poškozeny hladkým, prostorově se měnícím artefaktem, který moduluje intenzity obrazu (zkreslení). Tyto artefakty, i když obvykle nejsou problémem pro vizuální kontrolu, mohou bránit automatizovanému zpracování obrazu. Důležitá otázka se týká rozlišování mezi změnami intenzity, které vznikají, protože vlivem fyziky MR skenování a ty, které vznikají v důsledku různých vlastností tkáně. Cílem je modelovat tyto pomocí různých tříd tkáně při modelování dřívější se zkresleným polem. A priori víme, že změny intenzity v důsledku fyziky MR mají tendenci být prostorově hladké, zatímco ty, které jsou způsobeny různými typy tkání, mají tendenci obsahovat více informace o frekvenci. Přesnější odhad pole předpětí lze získat zahrnutím předchozího znalosti o distribuci polí, s nimiž se pravděpodobně setkává korekční algoritmus. Například, pokud je známo, že existuje malá nebo žádná intenzita nestejnomyšlnosti, pak by to byla penalizace velkých hodnot pro parametry nestejnomyšlnosti intenzity. Tato regularizace může být umístěna v bayesovském kontextu, přičemž vzniklý trest je záporný logaritmus a předchozí pravděpodobnost pro jakýkoli konkrétní vzor nerovnoměrnosti. Vědět, co funguje nejlépe, by mělo být otázkou empirického zkoumání. Například, pokud data mají velmi malou artefaktovou intenzitu, pak by měla být zvýšena zkreslená regularizace. To efektivně říká algoritmu, že ve vašich datech je velmi málo zkreslení, takže ano není potřeba je modelovat. [29]

Bias FWHM

FWHM Gaussovy hladkosti zkreslení. Pokud je intenzita nerovnoměrná, pak zvolte velký FWHM. To zabrání algoritmu se pokusit modelovat odchylky intenzity v důsledku různých typů tkání, model pro nestejnomyšlnost intenzity je Gaussovský šum, který byl vyhlazen určité množství. Hladší pole zkreslení potřebují méně parametrů. To znamená, že algoritmus je rychlejší pro hladší intenzitu nestejnomyšlnosti. [29]

Uložit zkreslení

Možnost uložit verzi vašich snímků z tohoto kanálu nebo odhadovaných zkreslení pole. MR obrazy jsou obvykle poškozeny hladkým, prostorově se měnícím artefaktem, který moduluje intenzity obrazu (zkreslení). Tyto artefakty obvykle nejsou problémem pro vizuální kontrolu, může bránit automatizovanému zpracování obrazu. [29]

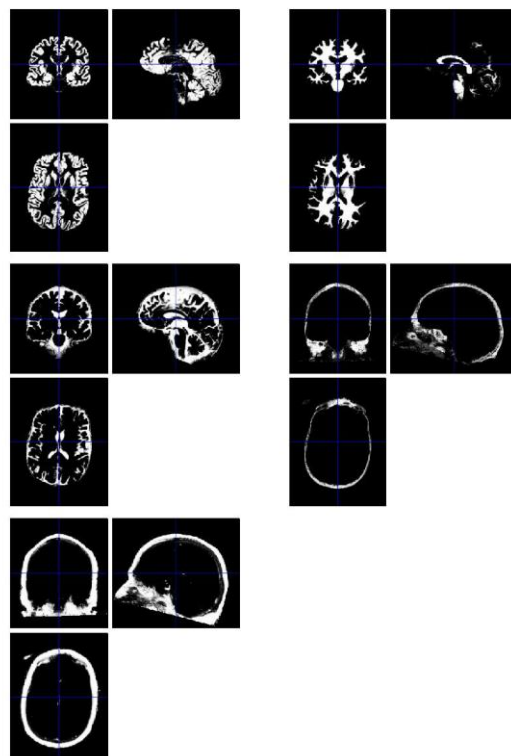
Tkáně

Data pro každý subjekt jsou rozdělena do řady různých typů tkání. Typy tkání jsou definovány podle map pravděpodobnosti tkání, které definují předchozí pravděpodobnost nalezení a v určitém místě. Typicky, pořadí tkání je šedá hmota, bílá hmota, CSF, kostí, měkkých tkání a vzduchu / pozadí (při použití tpm / TPM.nii). [29]

Pro každou tkáň je k dispozici celá řada možností. Možná budete chtít uložit obrázky některých tkáně, ale ne jiné. Pokud plánujete použít Dartel, pak se ujistěte, že jste vytvořili „importovanou“ tkáň obrázky třídy šedé a bílé hmoty (a možná i jiné). Různé počty Gaussů mohou být potřebné pro modelování rozložení intenzity různých tkání. [29]

Mapa pravděpodobnosti tkáně

Měly by to být mapy např. šedé hmoty, bílé hmoty nebo pravděpodobnosti mozkomíšního moku. A nelineární deformační pole se odhaduje tak, že nejlépe překrývá mapy pravděpodobnosti tkáně na jednotlivých subjektech. Spíše než předpokládat stacionární předchozí pravděpodobnosti založené na směšovacích poměrech, další na základě mozkových obrazů jiných subjektů. Priority jsou obvykle generovány registrace velkého počtu subjektů dohromady, přiřazení voxelů různým typům tkání a průměrování tříd tkáně nad subjekty. Používají se tři tkáňové třídy: šedá hmota, bílá hmota a mozkomíšní mok. Také se používá čtvrtá třída, což je prostě jedna minus suma součtu první tři. Tyto mapy dávají předchozí pravděpodobnost, že jakýkoli voxel v registrovaném obrazu bude mít libovolný počet tříd tkáně – bez ohledu na její intenzitu. Model je dále zdokonalen umožněním deformace map pravděpodobnosti tkáně k souboru odhadovaných parametrů. To umožňuje prostorovou normalizaci a segmentaci do stejného modelu. (Viz Obrázek 2-7) [29]

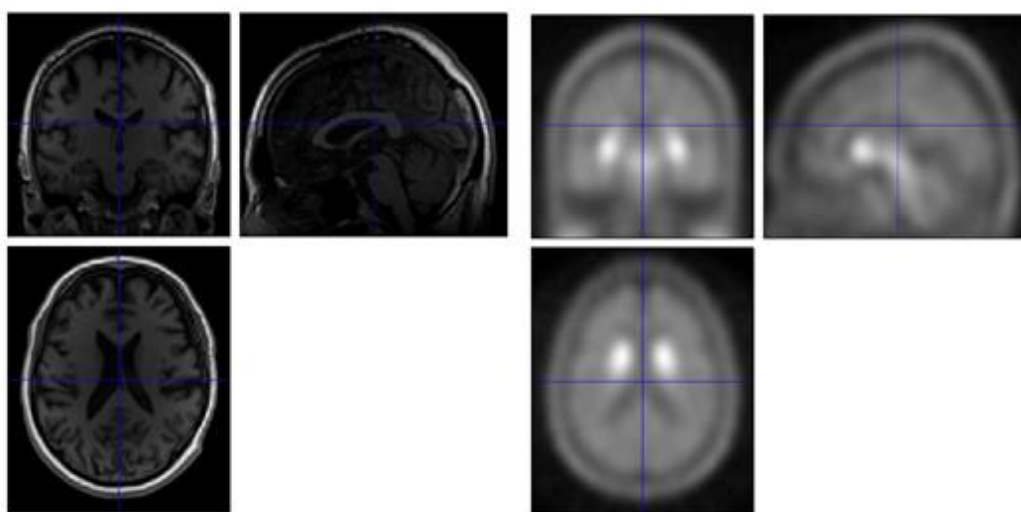


Obrázek 2-5: Segmentace T1 pomocí pravděpodobností mámi TPM.nii.

Nejdůležitější složkou toho kroku je získání inverzní deformační matice a dopředné deformační matice. Tyto matice se uloží jako `iy_t1` nebo `y_t1` ve formátu `nifti`, `iy_t1` je inverzní deformace a `y_t1` je dopředná deformace. (Viz Obrázek 2-8)

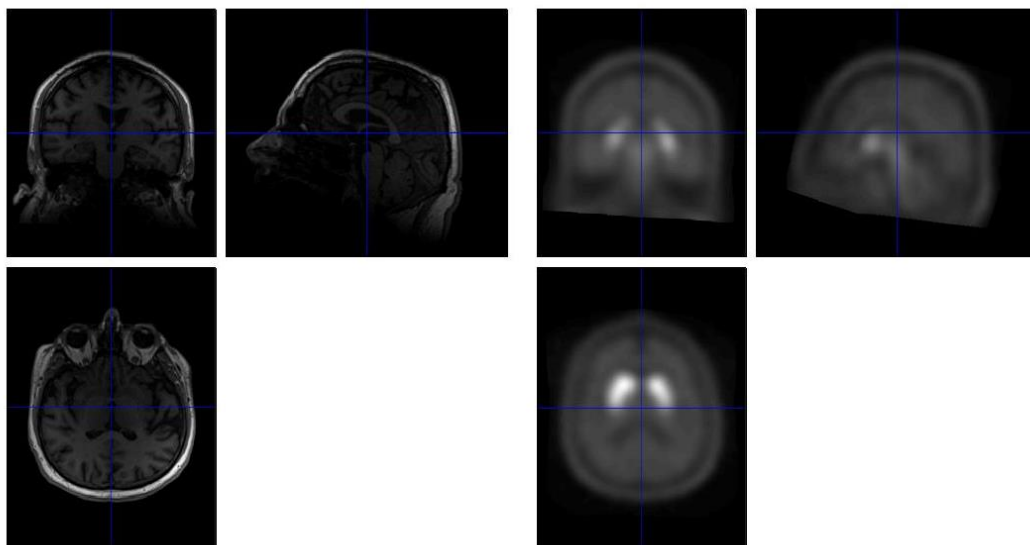
Dalším krokem je provedení deformace. Nejprve je provedena deformace dopředná, která je realizována na `t1.nii`, kdy sledujeme, zdali se shodují anatomické struktury v `t1` obraze

a v šabloně, která je více popsána v následujícím odstavci. To vše za vzniku nové `t1` obrazu `nt1.nii`, která má stejnou dimenzi obrazu jako šablona. (Viz Obrázek 2-9)



Obrázek 2-6: Porovnání `sTmpl` od Garcii a deformaované T1

Poté je provedena inverzní deformace, která je realizována na SPECT šabloně `sTmpl.nii`, kterou byla vytvořena týmem španělských vědců kolem Garcii-Gomeze z fakultní nemocnice Virgen Macarena. [30] Tato šablona je dostupná zde: <https://www.nitrc.org/projects/spmtemplates>. Po dopředné deformaci vzniká nový obraz `wsTmpl`. Tato deformovaná šablona má stejnou dimenzi jako `t1.nii`. K těmto krokům je napsán skript, `RBDdeformation`, který deformuje obě modalilty zároveň. (Viz Obrázek 2-10)



Obrázek 2-7: Porovnání T1 s deformovanou šablonou do Garcii.

Koregistrace s použitím modelu s pevným tělem a ořezáním obrazu. Metoda registrace použitá zde je založena na práci Collignona et al. Originální Interpolační metoda popsaná v tomto dokumentu byla změněna, aby se dosáhlo hladší minimalizační funkce. Snímky jsou také mírně vyhlazené, stejně jako histogram. To je vše, aby funkce minimalizace byla co nejhladší, aby se dosáhlo rychlejší konvergence a menší šance místních minim. Na konci koregistrace se zobrazí spolu s maticí pro transformaci voxel-to-voxel s histogramy pro obrazy v původní orientaci a konečné orientaci. [29]

Parametry registrace jsou uloženy v záhlaví "zdrojového" a "jiného" obrazu. Tyto obrazy jsou také upraveny tak, aby odpovídaly zdrojovému obrazu voxel-for-voxel. Obrazy, které byly znovu koregistrovány, jsou označeny stejně jako originály, kromě toho, že mají předponou „r“. [29]

Referenční obrázek

Jedná se o obraz, u kterého se předpokládá, že zůstane nepohyblivý (někdy označovaný jako cíl nebo šablona), zatímco zdrojový obrázek je přesunut tak, aby odpovídal, tomu, čeho chceme dosáhnout. [29]

Objektivní funkce

Registrace zahrnuje nalezení parametrů, které maximalizují nebo minimalizují některé objektivní funkce. Pro intermodální registraci použijte vzájemné informace [31], normalizované vzájemné informace nebo koeficient korelace entropie [32]. V rámci modality můžete také použít normalizovanou křížovou korelaci [33].

Oddělení

Průměrná vzdálenost mezi vzorkovanými body (v mm). Může to být vektor umožňující hrubou registraci následovanou stále jemnějšími.

Interpolace

Metoda, pomocí které jsou obrazy vzorkovány při zápisu v jiném prostoru.

Nejbližší soused je nejrychlejší, ale obvykle se nedoporučuje. To může být užitečné pro přesměrování při zachování původních intenzit (např. obrazu tvořeného štitky).

Interpolace je v pořádku pro PET, nebo přepracován a re-sliced fMRI. Je-li předmět pohybu (z fMRI časové řady) je součástí transformací, pak může být lepší použít vyšší stupeň přístupu. Všimněte si, že vyšší stupeň B-spline interpolace [34] je pomalejší, protože používá více sousedů.

Maskování

Kvůli pohybu objektu, různé obrazy mají pravděpodobně různé vzory nuly, odkud nebylo možné odebírat data. Při zapnutém maskování program prohledá celé časové řady, hledá voxely, které musí být vzorkovány z vnějšku originálních obrazů. Tam, kde k tomu dojde, je tento voxel nastaven na nulu pro celou sadu obrázků (pokud není formát obrázku mohou představovat NaN, kde se tam, kde je to možné, používají NaN. [29]

V tomto případě je koregistrován wsTmpl se SPECT snímkem. Díky tomu dostává SPECT obraz ve stejné dimenzi jako je původní T1. [29]

Po těchto krocích je možné přistoupit k hodnocení vazebného indexu, případně objemu ve vybraných strukturách. Tyto struktury musely být mírně poupraveny, protože byly vzaty z anatomického atlasu neseděly do dimenzí T1 obrazu. K této úpravě byla využita inverzní deformační matice, kterou jsem dříve již použil při úpravě šablony do Garcii. K hodnocení putamenu a caudaty byl napsán skript, který dokázal vypočítat objem, vazebný index a vysegmentovat jednotlivé struktury. [29]

2.3 Protokoly pro MRI a DaTScan

T1w MRI: 3D T1-vážená magnetizace Přípravená rychlá gradace (MPRAGE; opakovací čas (TR) = 2200 ms; echo čas (TE) = 2,43 ms; doba inverze (TI) = 900 ms; úhel otočení (FA) = 8 ° rozlišení voxelu = 1 × 1 × 1 mm³, 176 řezů, doba skenování 4:16 min)

MRI citlivá na neuromelanin: 2D GRE s pulzem přenosu magnetizace (TR = 394 ms; TE = 2,7 ms; FA = 40 °; rozlišení voxelu = 0,5x0,5x3 mm³; 14 řezů umístěných kolmo na hřbetní okraj mozkového kmene při středové linii pokrývající pons a mesencephalon, 7 měření, celková doba skenování = 12:43 min).

DaTscan: transportér zpětného vychytávání dopaminu (DAT) - jednorázová fotonová emisní počítačová tomografie (SPECT) byla provedena s použitím [123I] -2-b-karbomethoxy-3b- (4-jodfenyl) -N- (3-fluorpropyl) nortropanu ([123I]) Tracer FP-CIT, DaTSCAN®, GE Healthcare). Intravenózně bylo injikováno přibližně 185 MBq [123I] FP-CIT. Testy byly získány 3 hodiny po injekci traceru na dvouhlavém kamerovém systému (Siemens). Parametry akvizice byly následující: poloměr otáčení 13-15 cm, matice 128 × 128, úhlový vzorkování s 120 projekcemi v intervalu 3 ° a 40 sekund na zobrazení, zoom 1,3, peak 159 ± 10% keV. Rekonstrukce surových SPECT projekčních dat byla provedena pomocí algoritmu OSEM (seřazené podmnožiny očekávání) s 10 iteracemi a 10 podmnožinami včetně korekce útlumu ($\mu = 0,11 \text{ cm}^{-1}$) a post-filtrace 3D Butterworth s FWHM = 8 mm.

2.4 Výzkumný vzorek

RBD

Pro tuto diplomovou práci bylo vybráno 33 probandů trpících problémy spojenými s RBD (REM sleep behavior disorder). V této zkoumané skupině se nacházelo 33 probandů s věkem 65,65±5,55 let. Genderově je tento vzorek nevyvážený, testování finger tappingu, vyšetření na magnetické rezonanci a SPECTu se zúčastnilo 28 mužů s věkem 65,06±5,52 let, žen se zúčastnilo 5 ve věku 69,6±3,92. Veškeré měření probíhalo na Neurologickém oddělení Všeobecná fakultní nemocnice v Praze.

PD

Pro tuto diplomovou práci bylo vybráno 24 probandů trpících Parkinsonovou chorobou. V této skupině se nacházelo 24 probandů s průměrným věkem 64,36±7,74 let. Genderově je vzorek opět nevyvážený, jelikož se ho zúčastnilo pouze 5 žen a 19 mužů.

2.5 Základní statistické charakteristiky

Pro statistické zpracování byli probandi rozděleni podle fáze Parkinsonovy nemoci na probandy s RBD (presymptomatická fáze) a probandy s PD (manifestní fáze)

Data jsou statisticky zpracována v programu MATLAB R2018a. Prvním krokem zpracování dat byla jejich vizualizace pomocí UnivarScatter grafů. Prostřední čára v boxu označuje medián, nad ním je šedým obdélníkem ohraničen 3. kvartil a spodní část šedého obdélníku je 1. kvartil. Jednotlivé barevné body zobrazují skutečné hodnoty daného parametru jednotlivých probandů.

Byly stanoveny následující předpoklady:

- Střední hodnota vazebných indexů se mezi probandy s PD a RBD statisticky liší.

- Střední hodnota *AmpDec*, *Frq*, *Velo*, *AngMean10* se mezi probandy s PD a RBD statisticky liší
- Zobrazení závislosti vazebných indexů a jednotlivých parametrů z finger tappingu

Analyzována data budou nejprve testována na normalitu použitím jednovýběrového Kolmogorova–Smirnova testu. V MATLABu k tomu slouží funkce `kstest`. Pokud budou mít data normální rozdělení, bude použit párový nebo dvouvýběrový t-test. Pokud data neodpovídají Gaussovu normálnímu rozdělení, pak budou testována Mannovým–Whitneyovým U-testem. Pro dvouvýběrové neparametrické testy platí, že nulová hypotéza definuje, že medián studovaného parametru obou skupin probandů je shodný. Alternativní hypotéza je, že se mediány liší. Parametrické testy testují rovnost středních hodnot. Výstupem této funkce je hodnota h , která je buď 1, nebo 0. Pokud $h=1$ můžeme zamítnout nulovou hypotézu na předem definované hladině významnosti (automaticky testy počítají s hladinou významnosti $p = 0,05$). Pokud $h=0$, nelze nulovou hypotézu zamítnout na dané hladině významnosti. V MATLABu k tomu slouží funkce `ttest2` pro normální rozdělení, pro nenormální rozdělení se použije `ranksum`.

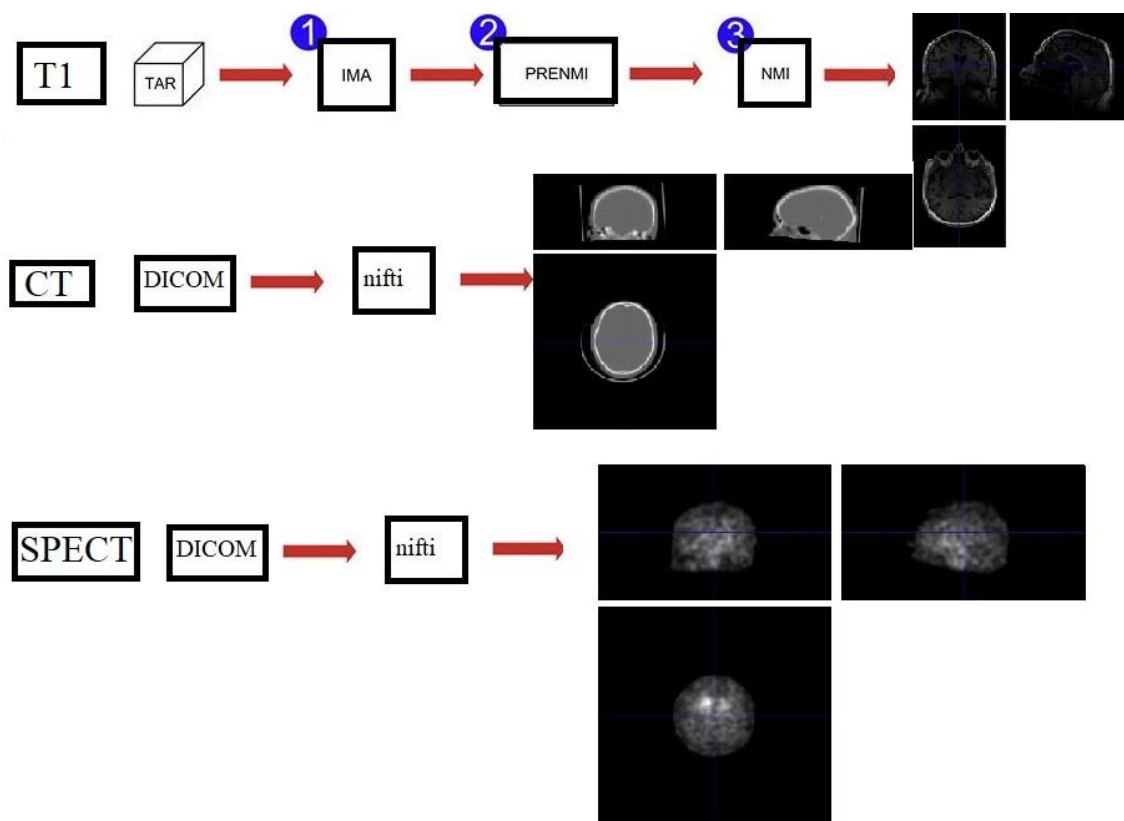
Pro zobrazení závislosti vazebných indexů a jednotlivých parametrů z finger tappingu je využita korelace. Pro zhodnocení korelace je vypočítán Spearmanův korelační koeficient ρ , která určuje sílu závislosti porovnávaných dat. Tato závislost je definována hodnotou ležící v intervalu $\langle -1, 1 \rangle$. Pokud je hodnota -1 nebo 1, data jsou závislá. Pokud je hodnota rovná 0, pak data závislá nejsou.

3 Výsledky

V následujících kapitolách jsou zaznamenány výsledky této diplomové práce. V kapitole 3.1 návrh cesty zpracování SPECT snímků pomocí SPM12 a kvantifikace množství dopaminergních neuronů. V kapitole 3.2 se nacházejí statisticky zpracovaná data jednotlivých parametrů změřených pomocí přístroje BradyKAN. Kapitola 3.3 se zabývá výsledky korelace úbytku dopaminergních neuronů a parametru z BradyKAN.

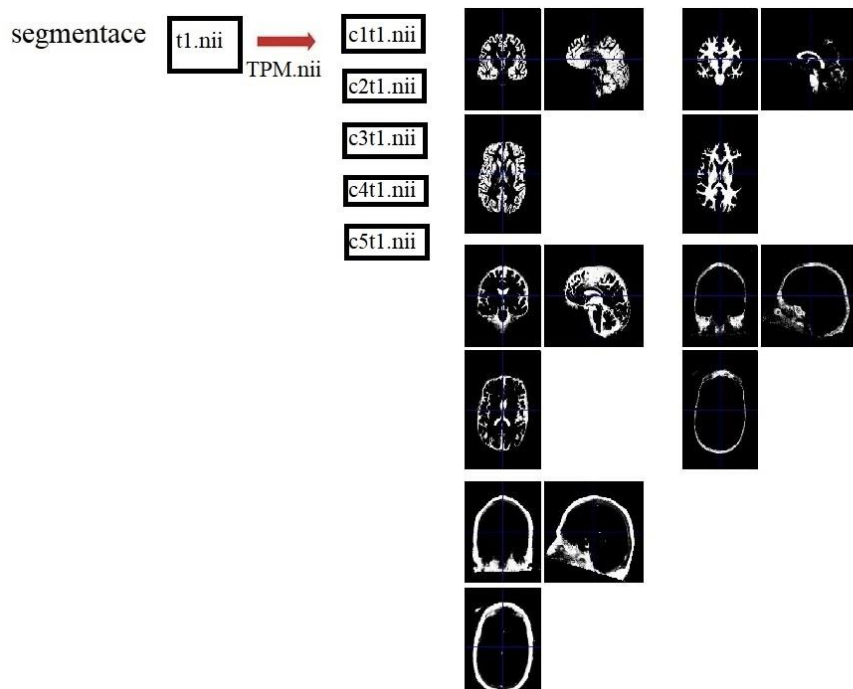
3.1 Zpracování SPECT snímků pomocí SPM12

Následující série obrázků ukazuje detailní, zpracování snímků krok po kroku. Na obrázku 3-1 je schéma převodu dat, která byla obdržena z klinického pracoviště a následně převedena do nifti formátu, se kterým bylo pokračováno v dalších krocích zpracování obrazu.



Obrázek 3-1: Schéma úpravy data, které jsem obdržel z klinického pracoviště.

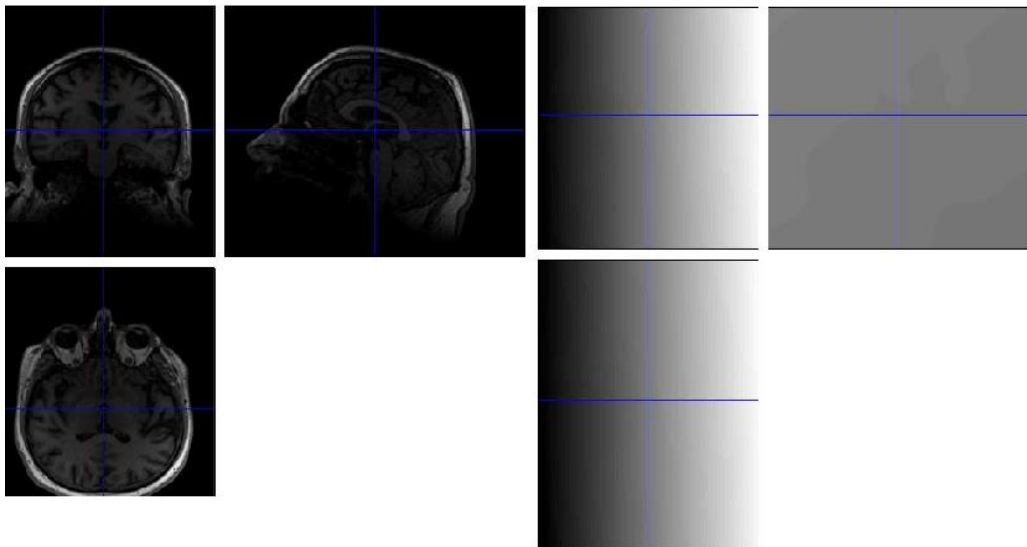
Na obrázku 3-2 se nachází segmentace t1.nii za vzniku důležitých transformačních matic, dopředná a inverzní.



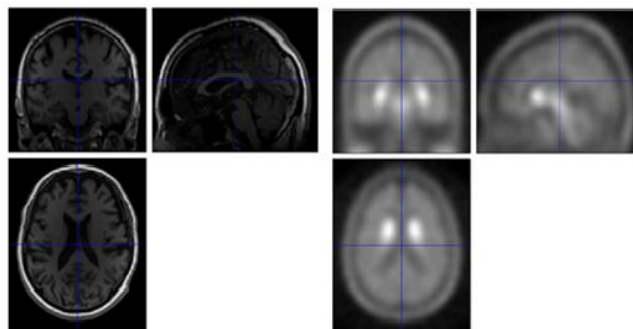
Obrázek 3-2: Schéma segmentace t1.nii.

Dalším krokem zpracování jsou deformace. Na obrázku 3-3 je vyobrazené schéma 1.deformace, kdy je T1 snímek je deformován pomocí dopředné transformační matice za vzniku nové T1 nt1.nii. Při porovnání nt1.nii s sTmpl.nii je viditelné, že anatomické struktury se shodují na obou snímcích.

1. deformace



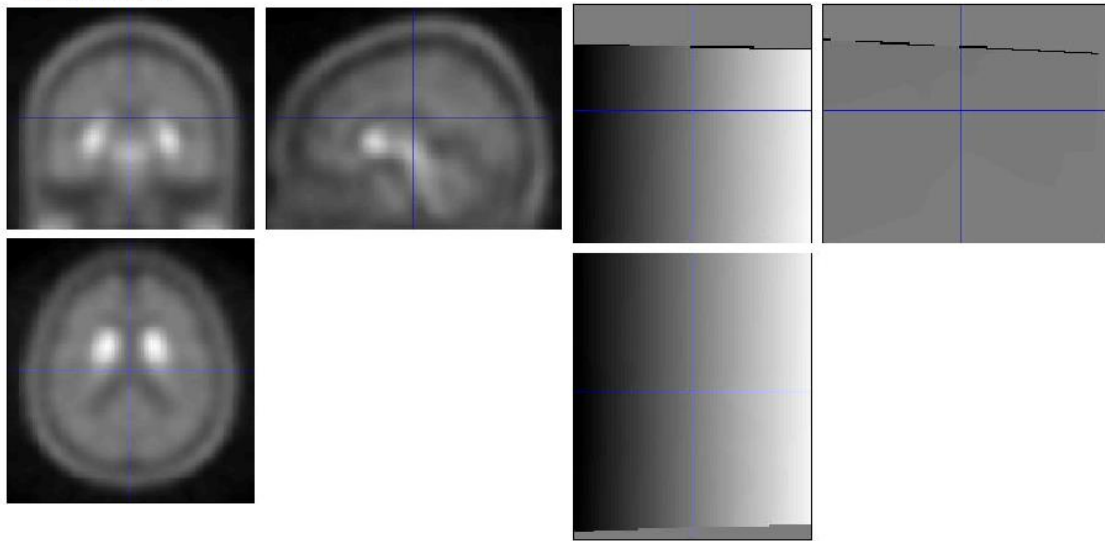
 skript Deformation



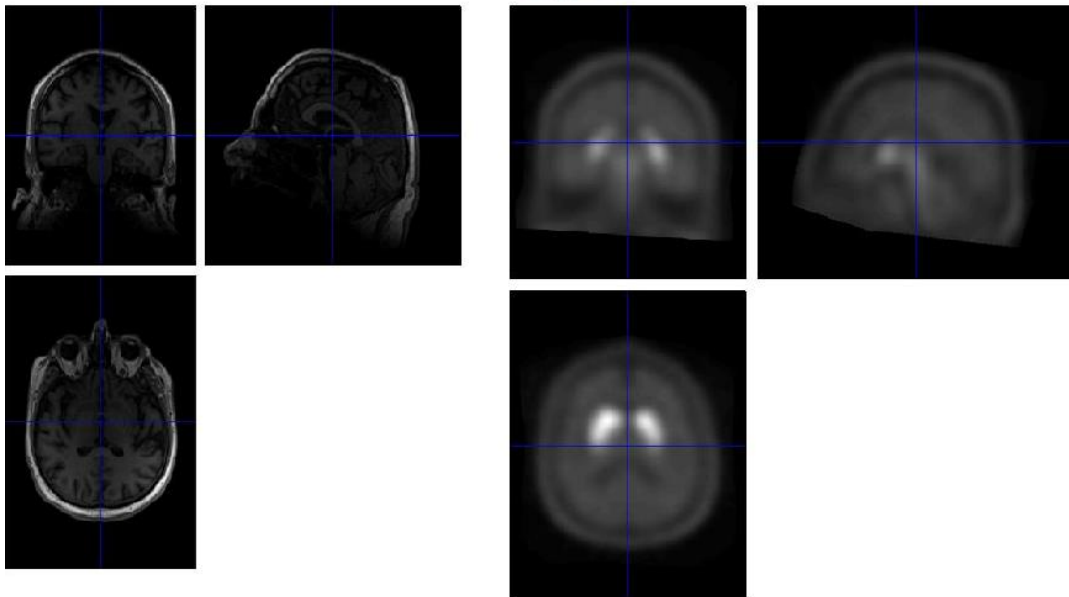
Obrázek 3-3:1. deformace, T1 je deformována y_t1, kdy je vytvořena nová t1. Porovnání nt1 se šablonou sTmpl.

Na obrázku 3-4 je vyobrazené schéma 2.deformace, kdy je šablona deformována pomocí inverzní transformační matice, za vzniku nové šablony wsTmpl1.nii. Při porovnání wsTmpl1.nii a t1.nii je porovnatelné (Viz dolní část Obrázku 3-4), že anatomické struktury se shodují na obou snímcích.

2.deformace



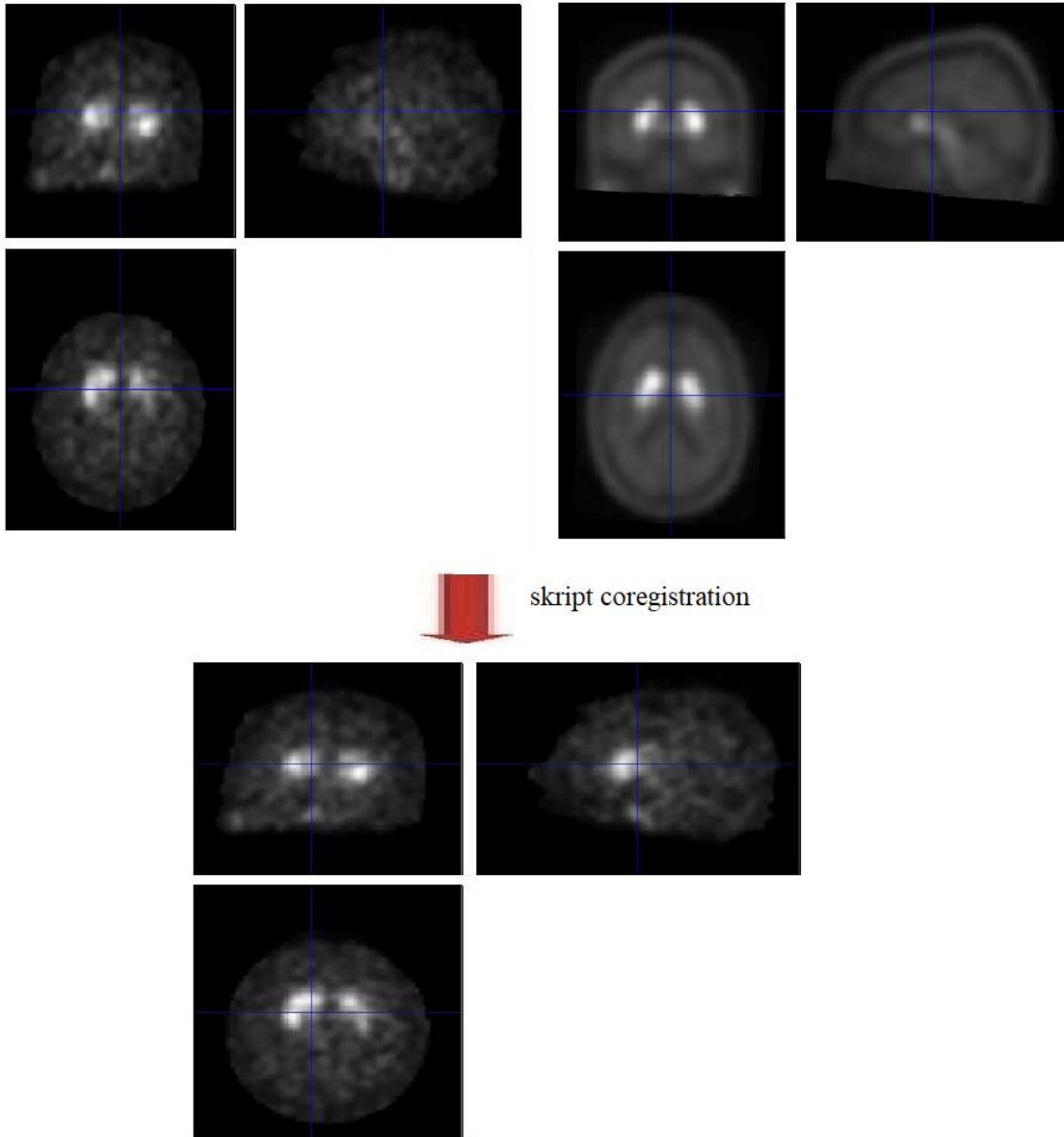
skript Deformation



Obrázek 3-4: 2. deformace, šablona sTmpl je deformována iy_t1, kdy je vytvořena nová šablona. Porovnání T1 se novou šablonou wsTmpl.

Na obrázku 3-5 se nachází koregistrace, kdy je koregistrován obraz surového SPECT obrazu SPECT.nii s deformovanou šablonou wsTmpl.nii za vzniku nového SPECT rSPECT.nii, tento obraz je totožný s T1 t1.nii.

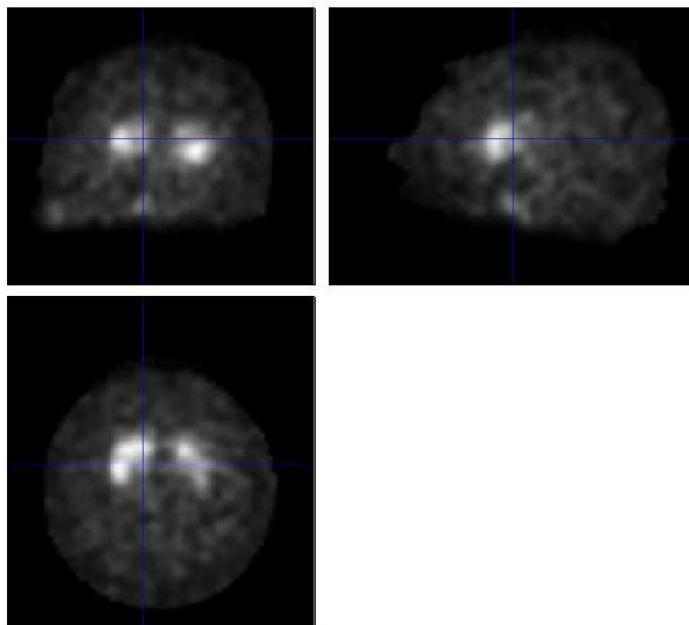
Coregistration



Obrázek 3-5: Koregistrace SPECT s šablonou s wsTmpl za vzniku rSPECT.

Poslední krok se nachází na obrázku 3-6, kde jsou vysegmentovány anatomické struktury, jimiž jsou levá, pravá caudata a levým, pravý putamen. Z těchto struktur byly zjištěny vazebné indexy a objemy jak pro skupinu probandů trpících manifestní fází Parkinsonovy nemoci, tak pro skupiny probandů trpících presymptomatickou fází v tom to případě skupinou s RBD.

ROI



Skript roiprocess

Levá Caudata



Pravá Caudata



Levý Putamen



Pravý Putamen



Obrázek 3-6: Postup segmentace ROI z coregistrovaného SPECTu.

Tabulka 3-1: Průměrná hodnota výkonu a směrodatná odchylka vazebného indexu v jednotlivých anatomických strukturách u probandů s PD.

	Levá Caudata	Levý Putamen	Pravá Caudata	Pravý Putamen
Vazebný index (-)	3,08±0,68	1,77±0,54	3,04±0,58	1,61±0,46

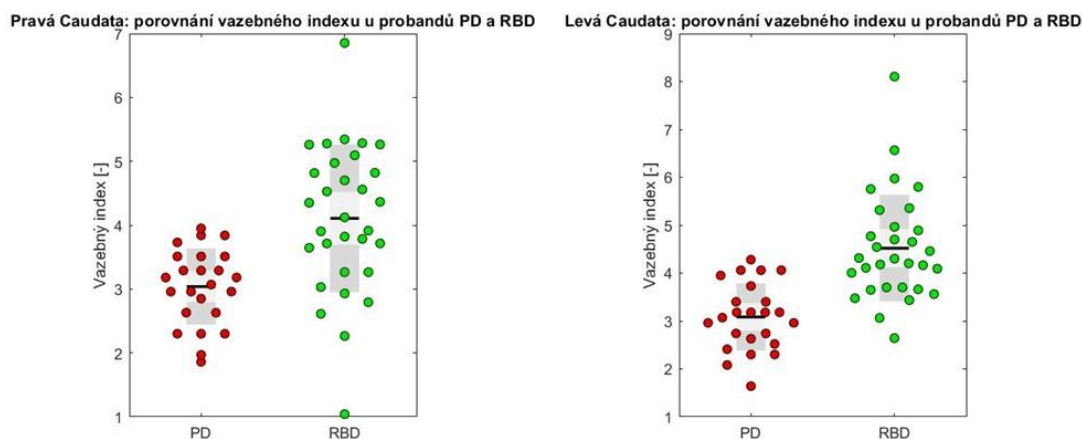
Tabulka 3-2: Průměrná hodnota výkonu a směrodatná odchylka vazebného indexu v jednotlivých anatomických strukturách u probandů s RBD.

	Levá Caudata	Levý Putamen	Pravá Caudata	Pravý Putamen
Vazebný index (-)	4,44±1,03	4,03±1,1	4,07±1,07	4,27±1

Pro test normality byl použit jednovýběrový Kolmogorovův-Smirnovův test (v MATLABu funkce kstest). Na hladině významnosti 5% byla zamítnuta nulová hypotéza, že hodnoty vybraných parametrů mají normální rozdělení.

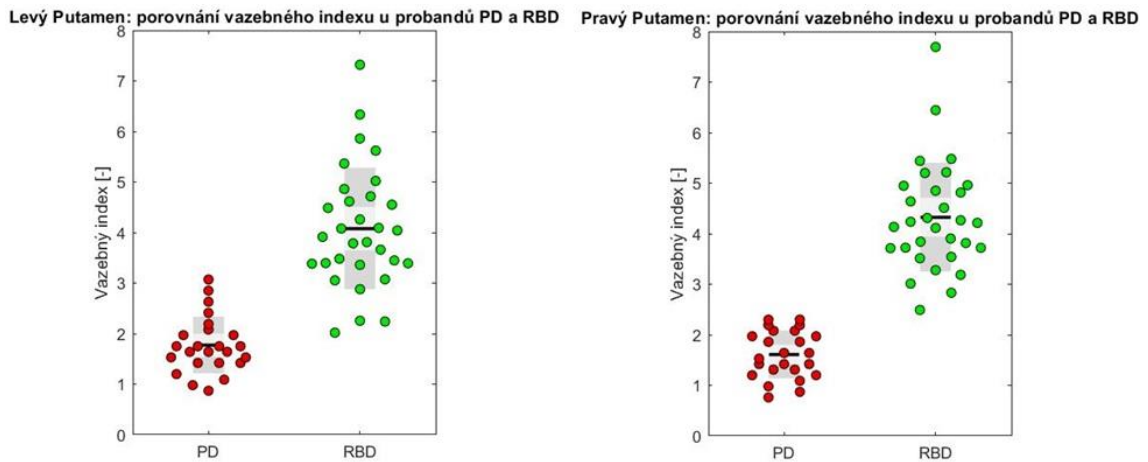
Pro testování rozdílu středních hodnot parametrů mezi probandy s PD a RBD byl použit Mannův-Whitneyův U-test (v MATLABU funkce ranksum). U všech zkoumaných parametrů byla na hladině významnosti 5% zamítnuta nulová hypotéza, že střední hodnoty parametrů mezi probandy s PD a RBD neliší. Hodnota se statisticky liší.

Na grafu 3-1 jsou znázorněné vazebné indexy v levé a pravé caudatě u probandu trpících PD nebo RBD



Graf 3-1: Porovnání vazebných indexů v levé a pravé caudatě u probandů PD a RBD.

Na grafu 3-2 je vidět porovnání vazebných indexů u probandů trpících PD nebo RBD.



Graf 3-2: Porovnání vazebných indexů v levém a pravém putamenu u probandů PD a RBD.

U probandů trpících manifestní fází Parkinsonovy nemoci dosahovaly vazebné indexy u levé caudaty $3,08 \pm 0,68$, u levého putamenu $1,77 \pm 0,54$, u pravé caudaty $3,04 \pm 0,58$ a u pravého putamenu $1,61 \pm 0,46$.

U probandů nacházejících se v presymptomatické fázi Parkinsonovy nemoci dosahovaly vazebné indexy u levé caudaty $4,44 \pm 1,03$, u levého putamenu $4,03 \pm 1,1$, u pravé caudaty $4,07 \pm 1,07$ a u pravého putamenu $4,27 \pm 1$.

3.2 Statistické zpracování jednotlivých parametrů z BradyKAN

V následující podkapitole jsou graficky a statisticky zhodnoceny výsledky jednotlivých parametrů získaných z BradyKAN. Jedná se o parametry frekvence, rychlost spojování prstů, pokles amplitudy.

Pro test normality byl použit jednovýběrový Kolmogorovův-Smirnovův test (v MATLABu funkce kstest). Na hladině významnosti 5 % byla zamítnuta nulová hypotéza, že hodnoty vybraných parametrů mají normální rozdělení.

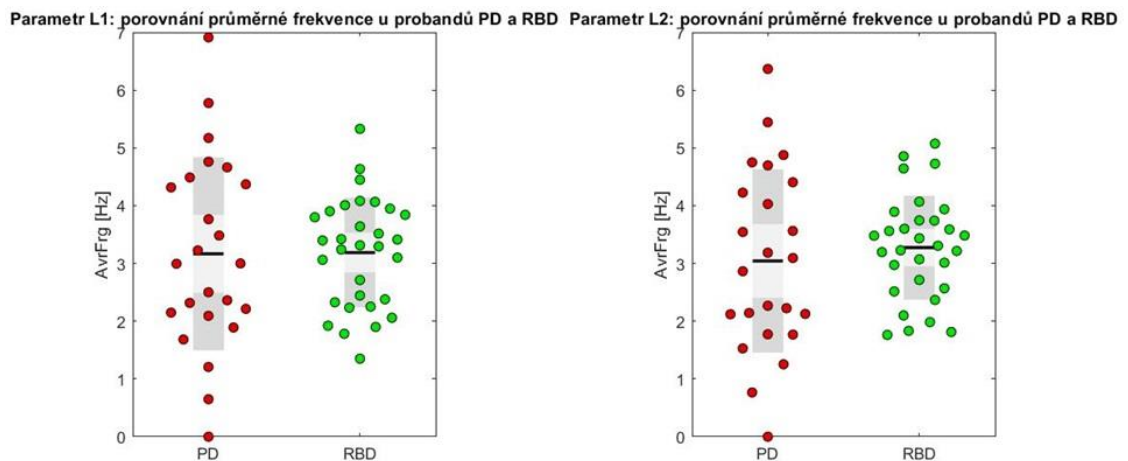
Pro testování rozdílu středních hodnot parametrů mezi probandy s PD a RBD byl použit Mannův-Whitneyův U-test (v Matlabu funkce ranksum). V tabulce 3-3 jsou zaznamenány výsledky U-testu.

Tabulka 3-3 :Párový Mannův-Whitneyův test jednotlivých parametrů pro levou a pravou ruku.

Parametr	p-hodnota	
	Levá ruka	Pravá ruka
<i>AmpDec</i>	0,3513	0,0099
<i>Frq</i>	0,5391	0,131
<i>Velo</i>	0,0027	0,007
<i>AngMean10</i>	0,2737	0,4919

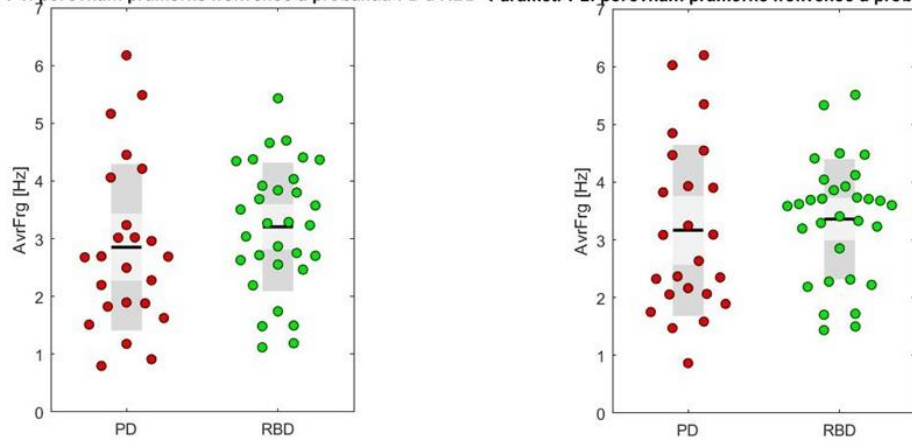
Tučně jsou vyznačeny hodnoty $p < 0,05$, kdy lze zamítnout nulovou hypotézu.

První parametr je frekvence spojování prstů, které jsou znázorněny na grafu 3-3 a 3-4 u probandů s PD a RBD.



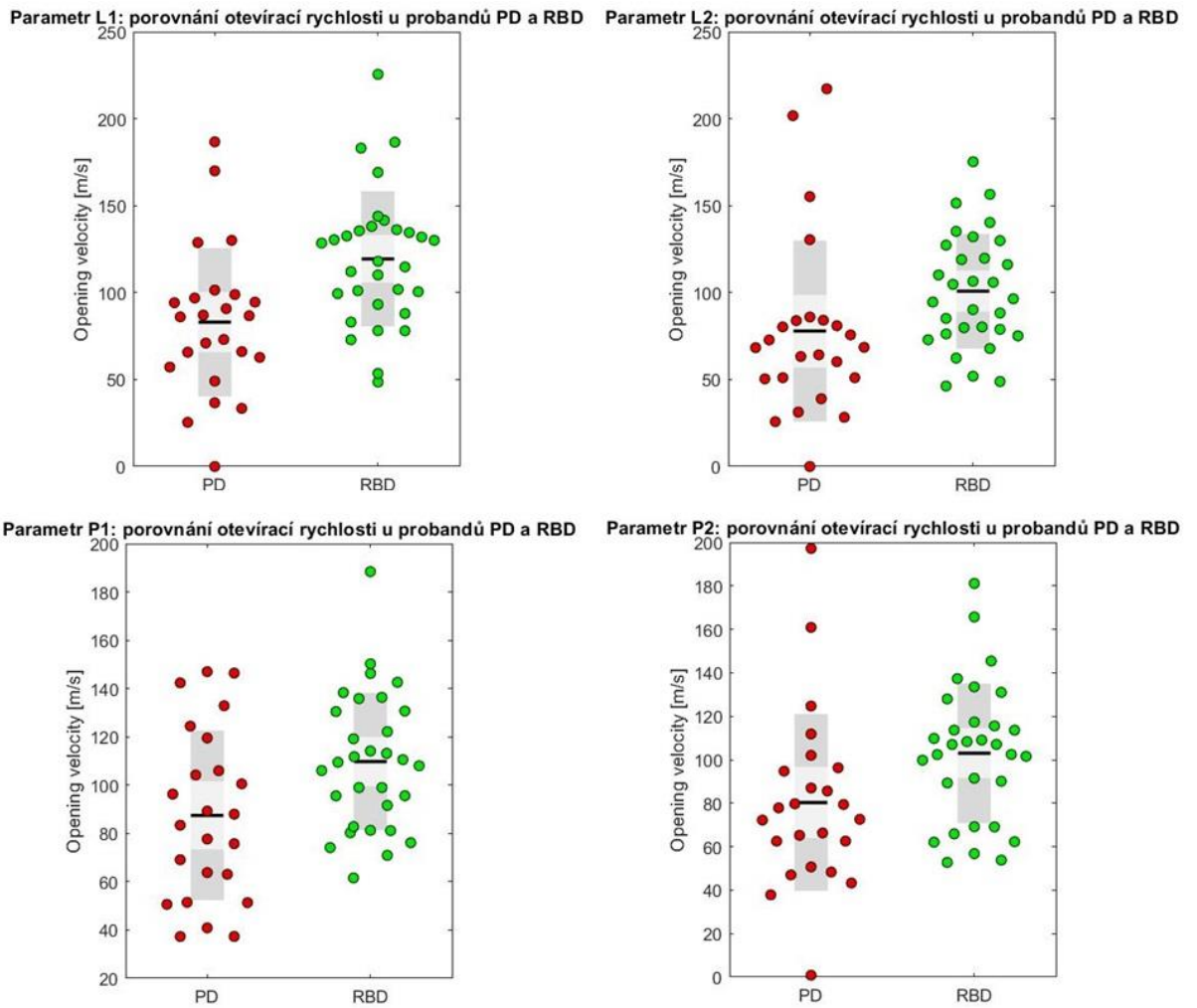
Graf 3-3: Porovnání průměrné frekvence parametru L1 a L2 u probandů s PD/RBD.

Parametr P1: porovnání průměrné frekvence u probandů PD a RBD Parametr P2: porovnání průměrné frekvence u probandů PD a RBD



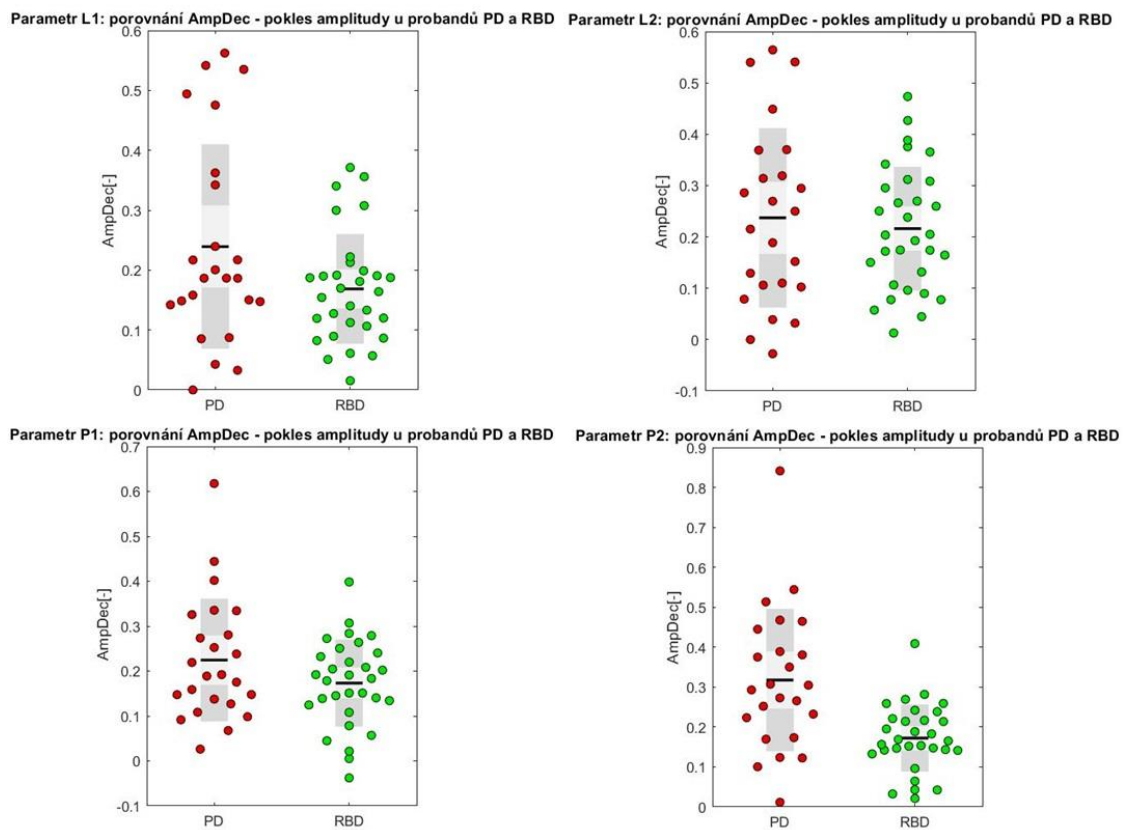
Graf 3-4: Porovnání průměrné frekvence parametru P1 a P2 u probandů s PD/RBD.

Další parametr je rychlost spojování prstů, výsledky tohoto úkonu jsou znázorněny na grafu 3-5 u probandů s PD a RBD.



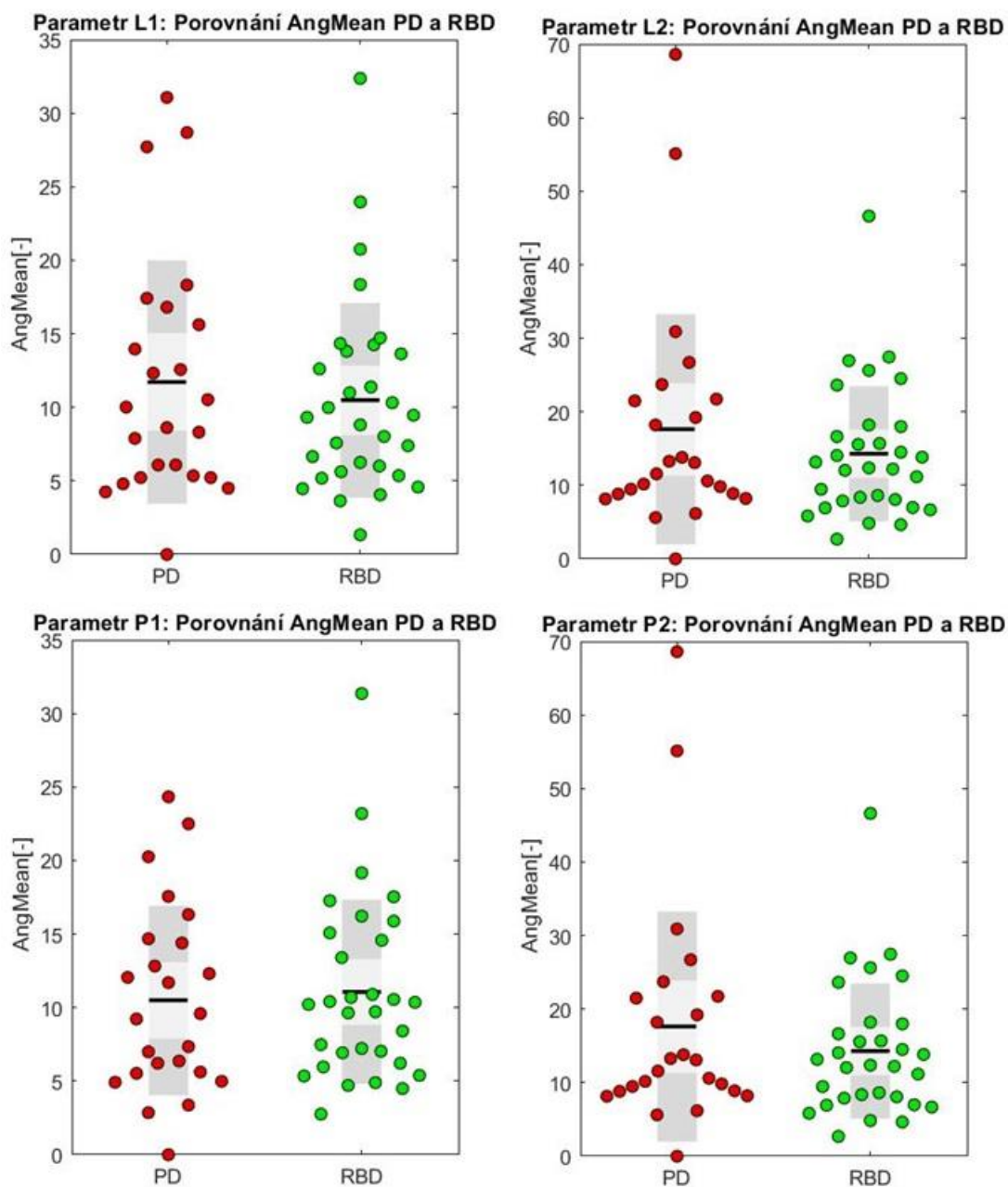
Graf 3-5: Porovnání rychlosti spojování prstů parametru L1,L2 a P1,P2 u probandů s PD/RBD.

Dalším měřeným parametrem je pokles amplitudy, výsledky jsou znázorněny na grafu 3-6.



Graf 3-6: Porovnání poklesu amplitudy u L1,L2 a P1,P2 u probandů s PD/RBD.

Poslední věc, které byla věnována pozornost, je AngMean10, výsledky této části jsou vidět na grafu 3-7.



Graf 3-7: Porovnání AngMean u L1,L2 a P1,P2 u probandů s PD/RBD.

Průměrné hodnoty a jejich směrodatné odchylky se nacházejí v následující tabulce 3-1. V této tabulce se nacházejí všechny hodnoty, které byly probrány v této podkapitole.

Tabulka 3-4: Tabulka všech průměrných hodnot se směrodatnou odchylkou naměřených na BradyKAN.

		Levá ruka	Pravá ruka
PD	<i>AmpDec [-]</i>	0,24±0,16	0,27±0,13
	<i>Frq [Hz]</i>	3,1±1,58	3,01±1,39
	<i>Velo [m/s]</i>	80,46±45,43	83,87±34,84
	<i>AngMean10 [-]</i>	12,36±8,41	14,48±8,67
		Levá ruka	Pravá ruka
RBD	<i>AmpDec [-]</i>	0,19±0,09	0,19±0,1
	<i>Frq [Hz]</i>	3,28±0,87	3,35±1,04
	<i>Velo [m/s]</i>	110,56±36,17	109,23±33,54
	<i>AngMean10 [-]</i>	10,98±4,83	12,68±6,78

3.3 Korelace úbytku dopaminergních neuronů a parametru z BradyKAN

V následující kapitole se nacházejí jednotlivé grafy, které ukazují jednotlivé parametry, které byly změřeny na BradyKAN a jejich porovnání s úbytkem dopaminergních neuronů – vazebným indexem.

V této sérii grafů je postupně vyobrazen amplitudový pokles, frekvence tappingu a rychlost spojování prstů s vazebným indexem jednotlivých anatomických struktur, jenž byly popsány v dřívějších kapitolách.

Tabulky 3-5 a 3-6 ukazují jednotlivé korelační koeficienty a p-hodnoty pro parametry *AmpDec*, *Frq*, *Velo*, *AngMean10* a vazebné indexy jednotlivých anatomických struktur.

Tabulka 3-5: Korelační koeficienty po parciální korelaci, kde je odfiltrován věk, který souvisí s vazebným indexem u probandů trpících RBD, dále se v tabulce nachází hodnota p.

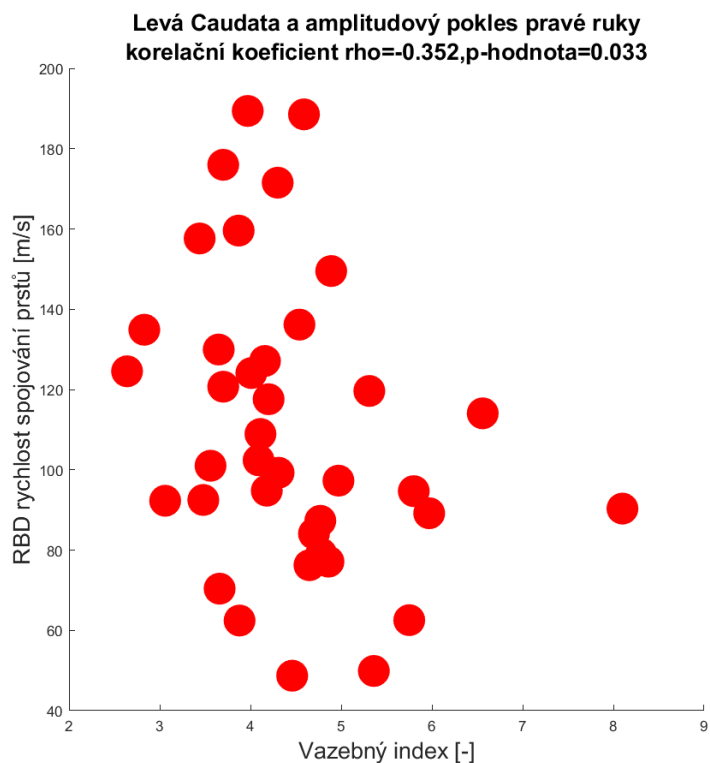
Korelační koeficient rho (p)	Levá Caudata Pravá ruka	Levý Putamen Pravá ruka	Pravá Caudata Levá ruka	Pravý Putamen Levá ruka
<i>AmpDec</i>	0,036 (0,833)	-0,077 (0,65)	0,092 (0,588)	0,073 (0,073)
<i>Frq</i>	0,14 (0,407)	-0,024 (0,889)	0,174 (0,303)	0 (0,999)
<i>Velo</i>	-0,352 (0,033)	0,026 (0,88)	-0,136 (0,421)	-0,066 (0,699)
<i>AngMean10</i>	-0,095 (0,616)	-0,095 (0,478)	-0,007 (0,972)	-0,046 (0,81)

Tabulka 3-6: Korelační koeficienty po parciální korelaci (rho), kde je odfiltrován věk, který souvisí s vazebným indexem u probandů trpících PD, dále se v tabulce nachází hodnota p.

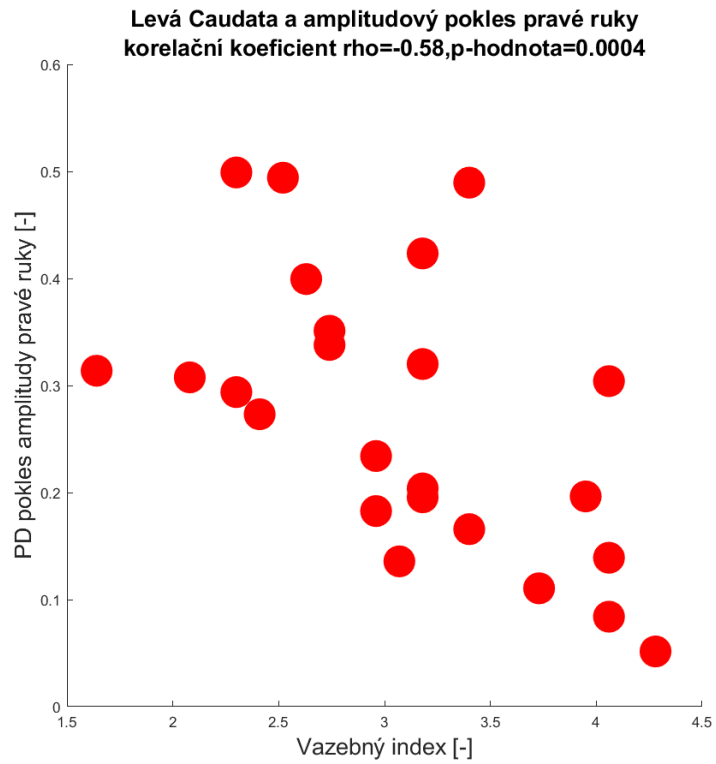
Korelační koeficient rho (p)	Levá Caudata Pravá ruka	Levý Putamen Pravá ruka	Pravá Caudata Levá ruka	Pravý Putamen Levá ruka
<i>AmpDec</i>	-0,58 (0,004)	-0,63 (0,001)	-0,451 (0,031)	-0,162 (0,459)
<i>Frq</i>	-0,52 (0,011)	-0,271(0,212)	-0,394 (0,063)	0,031 (0,888)
<i>Velo</i>	-0,375 (0,078)	-0,176 (0,423)	0,01 (0,964)	-0,001 (0,996)
<i>AngMean10</i>	-0,464 (0,026)	-0,247 (0,256)	-0,122 (0,58)	-0,018 (0,934)

Tučně jsou vyznačeny hodnoty $p < 0,05$.

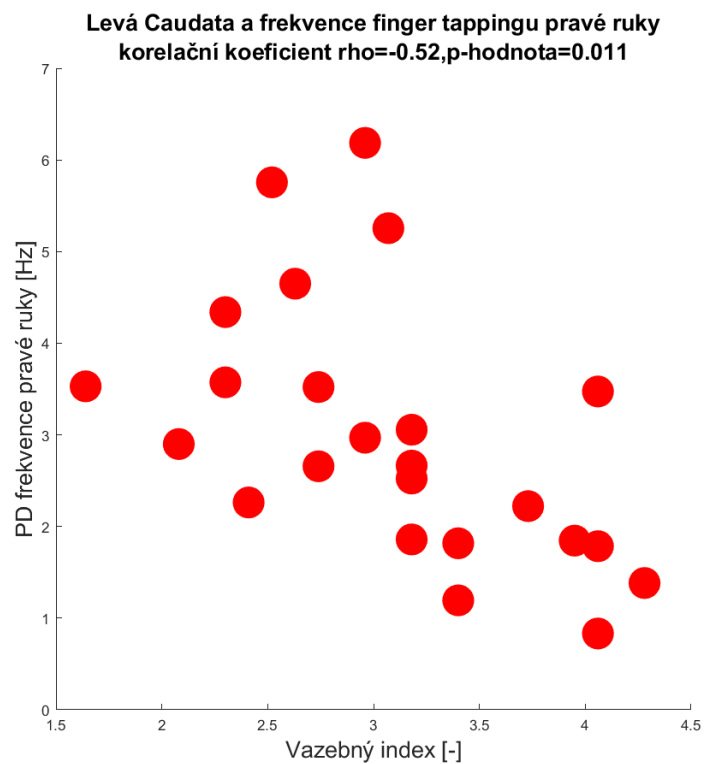
Grafy 3-8 až 3-13 vyobrazují vazebné indexy jednotlivých struktur s parametry z finger tappingu, jsou zde vyobrazeny pouze ty grafy, kde je znatelné parciální korelace, grafy jsou pro přehlednost doplněny o korelační koeficient rho a jeho p-hodnota.



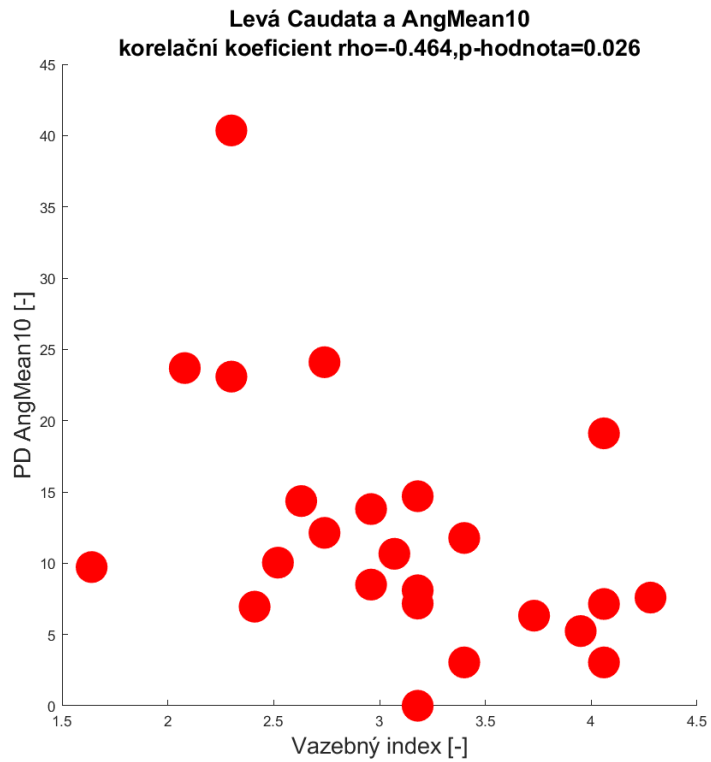
Graf 3-8: Levá Caudata a frekvence tappingu pravé ruky u probandů trpících RBD.



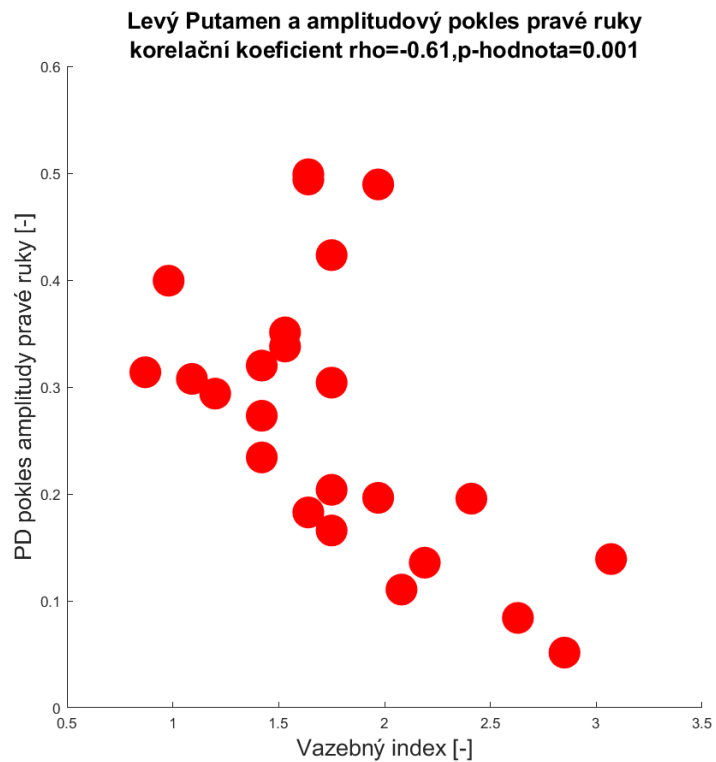
Graf 3-9: Levá Caudata a amplitudový pokles pravé ruky u probandů trpících PD.



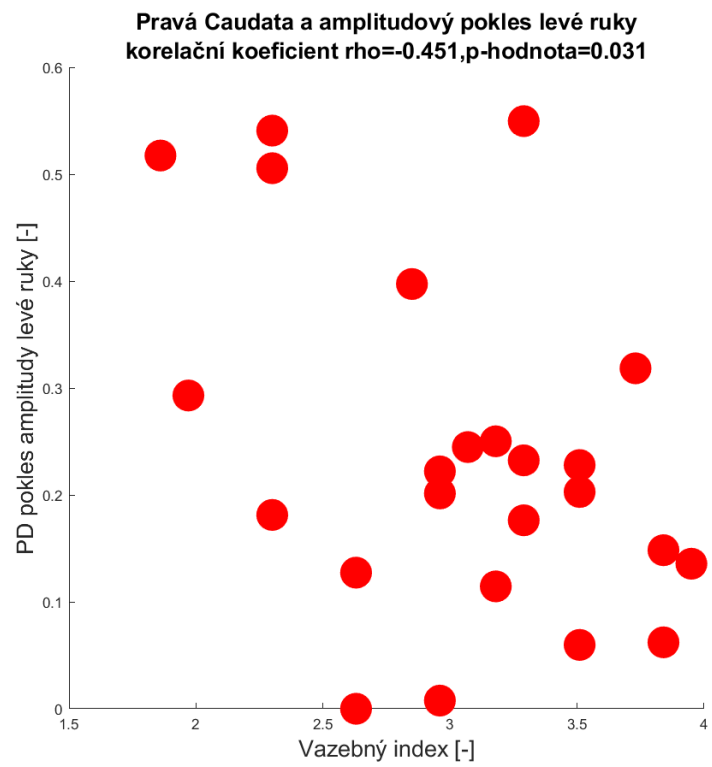
Graf 3-10: Levá Caudata a frekvence tappingu pravé ruky u probandů trpících PD.



Graf 3-11: Levá Caudata a AngMean10 pravé ruky u probandů trpících PD.



Graf 3-12: Levý Putamen a amplitudový pokles pravé ruky u probandů trpících PD.



Graf 3-13:Pravá Caudata a amplitudový pokles levé ruky u probandů trpících PD.

4 Diskuse

V rámci této diplomové práce byl navržen způsob úpravy SPECT snímku bez nutnosti dělat CT snímek za pomoci deformací, které byly získány ze segmentace T1 obrazu. Tato metoda je velmi zajímavá, protože díky tomuto kroku by se nemuselo při DaTSCAN dělat CT, čímž by se snížila radiační zátěž pacienta, další benefitem by bylo možnost diagnostiky i na starších SPECT přístrojích, které nemají jako součást CT scanner. Dávka u DaTSCANu při aplikaci 185MBq, jenž byla aplikována všem probandům v této studii, dosahuje v průměru 4,63 mSv pro průměrného pacienta. Při tomto diagnostickém vyšetření pacient absolvuje další radiační zátěž low-dose CT 0,1 mSv. Ano tato dávka je velmi malá, mohlo by být namítnuto, že se jedná od dávku zanedbatelnou a získané anatomické informace převažují nad mírou rizika pro pacienta.

Tato cesta je velmi podobná jako dělal tým profesora Hidy z roku 2013, tato studie využívala SPM8 a normalizovala pomocí grey.nii. Další odlišností bylo využití šablony vytvořené Garciou a kolektivem. V této diplomové práci byla snaha tuto práci napodobit. S využitím většího výzkumného vzorku, zpracování probíhalo na 57 probandech v presymptomatické a manifestní fázi PD. Pomocí série skriptů bylo možné kvantifikovat levou, pravou caudatu a levý, pravý putamen. K tomuto kroku byly použity tři dimenzionální šablony z Talairachovo atlasu. Zde nastal problém, jelikož jednotlivé ROI neseděly do definovaného prostoru, musely být následně upraveny pro potřeby této diplomové práce. Po úpravě obrazu a vysegmentování jednotlivých anatomických struktur byl změřen objem. Tento krok se ukázal jako špatný, lepší možností je kvantifikování pomocí vazebného indexu. Vazebný index byl původně změřen v programu BGV2, tyto hodnoty byly brány pouze jako orientační. Byl vytvořen skript, který dokázal pomocí algoritmu BASGAN. Tak to bylo provedeno měření všech 57 probandů.

U probandů trpících manifestní fází Parkinsonovy nemoci dosahovaly vazebné indexy u levé caudaty $3,08 \pm 0,68$, u levého putamenu $1,77 \pm 0,54$, u pravé caudaty $3,04 \pm 0,58$ a u pravého putamenu $1,61 \pm 0,46$.

U probandů nacházejících se v presymptomatické fázi Parkinsonovy nemoci dosahovaly vazebné indexy u levé caudaty $4,44 \pm 1,03$, u levého putamenu $4,03 \pm 1,1$, u pravé caudaty $4,07 \pm 1,07$ a u pravého putamenu $4,27 \pm 1$.

Tyto výsledky mohou být považovány za velmi přívětivé a po konzultaci s odborníky z 1. VFN v Praze, tak mohou být přijaty jako správné a odpovídající dané skutečnosti.

Je možné, že bude vytykáno, že nebyla použita ještě část zdravých probandů, jako tomu bývá u jiných vědeckých prací, ale v tomto případě není možné získat DaTSCANY. Je logické, že zdravý pacient se tomuto vyšetření vyhne, hlavně žádný lékař ho

nedoporučí. Proto se v této diplomové práci nacházejí pouze probandi s RBD a potvrzenou PD.

Celková úprava a kvantifikace dopaminergních neuronů proběhla podle plánu. Díky těmto výsledku se mohlo přistoupit k dalšímu zpracování diplomové práce. Tato část byla velice složitá jak na pozornost autora, tak na časové možnosti. Některé kroky blíže popsané v metodice trvaly až několik hodin.

V budoucnu by byl o vhodné, celý proces více z automatizovat, bohužel v tomto případě k tomu nebyl čas.

Nyní je nutné se věnovat problematice finger tappingu. Veškerá data byla získána od týmu paní doktora Krupičky, jenž je i vedoucím této práce, za což mu patří velká dík. Tato data by naměřena pomocí BradyKAN softwaru. Veškerá data byla vhodně převedena a statisticky zpracována pomocí MATLAB. Z možností, které byly provedeny, byly vybrány následující parametry, průměrná frekvence spojování prstů, pokles amplitudy spojování prstů, rychlost otvírání prstů, průměrný úhel maximální rychlosti a poklesu amplitudy zprůměrovaný z 10 měření. U všech parametrů byla provedena 2 měření pro levou a pravou ruku, ze kterých byl následně udělán aritmetický průměr, se kterým bylo následně pracováno. Nebyl zde brán zřetel na to jako ruka je dominantní u jednotlivých probandů, proto mohou být výsledky mírně ovlivněny. Veškeré doprovodné grafy se nacházejí ve výsledcích, kde je pro přehlednost v každém grafu znázorněna skupina probandů trpících PD, tak skupina probandů trpících RBD.

Posledním krokem této diplomové práce je snaha zjistit, které z výše uvedených parametrů souvisí s úbytkem dopaminergních neuronů. K tomuto kroku bylo využito veškerých dat, která byla získána předchozími kroky. Každý parametr finger tappingu byl korelován s vazebným indexem. Velice důležité se ukázalo, že je nutné udělat parciální korelaci, protože vazebný index je ovlivňován věkem probanda, proto byl věk probanda „odfiltrován“. K tomuto kroku byl napsán skript v MATLABu, který z počátku moc nefungoval, po delším zkoumání, bylo zjištěno proč tomu tak je. Byla provedena kompletní parciální korelace. Pokud byla prováděna parciální korelace pro všechny probandy dohromady, kdy se ukázalo, že tato skutečnost není vhodná, proto bylo rozhodnuto, že bude provedena parciální korelace pro jednotlivé skupiny PD a RBD zvlášť. Jednotlivé výsledky jsou uvedeny v tabulkách 3-5 a 3-6. Je patrné, že korelační koeficienty u probandu ze skupiny RBD jsou velmi nízké a blíží se nule, p-hodnoty tuto skutečnost potvrzují. Pouze parametr Velo u levé caudaty vyšlo rho -0,352 (p-hodnota 0,033), tento fakt je velice zajímavý, jelikož by se dalo říci, že úbytek dopaminergních neuronů koreluje s rychlostí spojování prstů a je možné říci, že odpovídá zpomalování motorického systému. Ostatní parametry nekorelují, tudíž je možné prohlásit, že ani jeden ze zvýše zmíněných parametrů nekoreluje s úbytkem dopaminergních neuronů. Je to velké zklamání, jelikož jedno z možných využití mohlo být kvantifikace úbytku na základě provedení finger tappingu. Je velká škoda, že to není možné provést, jelikož

by to vedlo k opětovnému snížení radiační zátěže pacienta, což by bylo velmi výhodné jak pro zdravotnictví, tak pro pacienta osobně.

U probandů trpících PD jsou patrné větší korelační koeficienty, které jsou rozhodně větší než u skupiny RBD. Velmi nadějně vypadají parametry pro levou caudatu a pohyby pravé ruky. Parametry poklesu amplitudy při finger tappingu, kdy rho se rovnalo -0,58 (p-hodnota je rovna 0,004), jedná se o korelaci, která ukazuje, že pokles dopaminu způsobuje takzvaný sequence efekt, při kterém dochází k poklesu amplitudy při repetitivním pohybu. Podobné hodnoty dosáhl i parametr frekvence finger tappingu, kdy se rho rovnalo -0,52 a p-hodnota byla 0,011. Parametr otevírací rychlosti mírně koreloval, ale p-hodnota byla větší než 0,05. U levé caudaty mírně koreloval i parametr AngMean10, kdy se rho rovnalo -0,464 a p-hodnota 0,026. Parametry *AmpDec*, *Frq*, *AngMean* mírně korelují s úbytkem dopaminergních neuronů.

U levého putamenu a pohybu pravé ruky je velice zajímavý parametr poklesu amplitud *AmpDec*, kdy korelační koeficient dosahoval velmi podobných hodnot jako u levé caudaty. Tuto skutečnost potvrzuje i p-hodnota, jenž vyšla 0,001. Ostatní korelační koeficienty rho u parametrů *Frq*, *Velo* a *AngMean* vyšly nižší a tudíž nekorelují s úbytkem dopaminergních neuronů.

U pravé caudaty a pohybu levé ruky je zajímavým parametrem *AmpDec*, kdy korelační koeficient rho se rovná -0,451 (p-hodnota 0,031), jedná se o mírnou korelaci, která ukazuje, že pokles dopaminu způsobuje takzvaný sequence efekt, při kterém dochází k poklesu amplitudy při repetitivním pohybu, podobných hodnot dosáhla i frekvence *Frq*, kdy ale p-hodnota vyšla větší než 0,05. Korelační koeficient u parametru *Velo* vyšle téměř rovný nule, proto se dá prohlásit, že tento parametr nesouvisí s úbytkem dopaminergních neuronů, to samé se dá prohlásit o parametru *AngMean*.

U pravého a pohybu levé ruky byly korelační koeficienty velmi blízké nuly, a proto je možná prohlásit, že tyto parametry nesouvisí s úbytkem dopaminergních neuronů.

Tyto výsledky jsou možná dány, menším množstvím zkoumaných probandů. Možné je i některé nekvalitní zpracování SPECT obrazů či špatné zpracování finger tappingu.

5 Závěr

Tato diplomová práce se zabývala souvislostí úbytku dopaminergních neuronů a pohybových parametrů v presymptomatické a manifestní fázi Parkinsonovy nemoci. V rámci diplomové práce byla sestavena série skriptů v MATLABu a SPM 12, které byly navrženy pro zpracování SPECT snímků s tím, že bylo vycházeno z T1 snímků. Pomocí této série bylo obrazově zpracováno 57 probandů, konkrétně 33 probandů v presymptomatické fázi. Tito probandi trpěli RBD (REM sleep behaviour disorder). Další 24 probandů se nacházelo v manifestní fázi a měli potvrzenou Parkinsonovu nemoc. Následně byl u těchto probandů změřen vazebný index levé, pravé caudaty a levého, pravého putamenu. Další fází diplomové práce byla analýza pohybových parametrů změřených pomocí softwaru BradyKAN a kamerového systému Optitrack, byly vybrány následující parametry *AmpDec* pokles amplitudy, *Frq* frekvence, *Velo* rychlost otevírání prstů a *AngMean10* úhel kombinace rychlosti a poklesu amplitudy.

Pomocí získaných dat byly pomocí MATLABu a parciální korelace vypočítány korelační koeficienty pro všechny pohybové parametry, vazebné indexy. Parciální korelace byla využita kvůli nutnosti potlačení věku pacienta na vazebný index, jelikož věk souvisí s vazebným indexem jednotlivých anatomických struktur.

Na základě těchto výpočtů bylo zjištěno, že parametry u RBD probandů téměř nekorelují, jelikož jejich hodnoty dosahovaly hodnot velmi blízkých nule, zde pouze středně koreloval parametr *Velo* rychlost otevírání prstů u levé Caudaty. U PD probandů byla tato skutečnost jiná, zde korelovaly parametry *AmpDec*, *Frq*, *AngMean10* u levé caudaty, *AmpDec* koreloval u levého putamenu a pravé caudaty. Ostatní parametry byly blízké nule.

Diplomová práce přinesla zajímavou cestu úpravy obrazu a následné kvantifikování dopaminergních neuronů, bohužel nebylo jasně prokázáno, zdali ubytek dopaminergních neuronů souvisí s pohybovými parametry.

Seznam použité literatury

- [1] HUGHES, A J, S E DANIEL, L KILFORD a A J LEES. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992, **55**(3), 181-184. DOI: 10.1136/jnnp.55.3.181. ISSN 0022-3050. Dostupné také z: <http://jnnp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jnnp.55.3.181>
- [2] KALIA, Lorraine V a Anthony E LANG. *Parkinson's disease*. b.r. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614613933>
- [3] KALIA, Lorraine a Anthony LANG. Parkinson's disease. *The Lancet*. 2015, **386**(9996), 896-912. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3. ISSN 01406736. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614613933>
- [4] *Rektorová Ph.D, I. Psychiatrické symptomy Parkinsonovy nemoci: diagnostika a léčba. Neurol. praxi, 2007/12/01 2007, vol. 8, no. 5, p. 291-294.* b.r.
- [5] ROTH, Jan, Evžen RŮŽIČKA a Petr KAŇOVSKÝ. *Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy*. Praha: Galén, 2000. Extrapiramidová onemocnění. ISBN 80-726-2048-7.
- [6] SCHAPIRA, Anthony H. a Peter JENNER. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2011, **26**(6), 1049-1055. DOI: 10.1002/mds.23732. ISSN 08853185. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/mds.23732>
- [7] SCHAPIRA, Anthony a Peter JENNER. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2011, **26**(6), 1049-1055. DOI: 10.1002/mds.23732. ISSN 08853185. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/mds.23732>
- [8] GRAHAM, J. M. Brain iron deposition in Parkinson's disease imaged using the PRIME magnetic resonance sequence. *Brain*. 2000, **123**(12), 2423-2431. DOI: 10.1093/brain/123.12.2423. ISSN 14602156. Dostupné také z: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/123.12.2423>
- [9] BERG, D. In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography – a new approach for early detection of substantia nigra damage. *Journal of Neural Transmission*. 2006, **113**(6), 775-780. DOI: 10.1007/s00702-

005-0447-5. ISSN 0300-9564. Dostupné také z:
<http://link.springer.com/10.1007/s00702-005-0447-5>

- [10] SASAKI, Makoto, Eri SHIBATA, Koujiro TOHYAMA et al. Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease. *NeuroReport*. 2006, **17**(11), 1215-1218. DOI: 10.1097/01.wnr.0000227984.84927.a7. ISSN 0959-4965. Dostupné také z: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00001756-200607310-00027>
- [11] FEDOROW, H, F TRIBL, G HALLIDAY, M GERLACH, P RIEDERER a K DOUBLE. Neuromelanin in human dopamine neurons: Comparison with peripheral melanins and relevance to Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*. 2005, **75**(2), 109-124. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2005.02.001. ISSN 03010082. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301008205000110>
- [12] OGISU, Kimihiro, Kohsuke KUDO, Makoto SASAKI et al. 3D neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging with semi-automated volume measurement of the substantia nigra pars compacta for diagnosis of Parkinson's disease. *Neuroradiology*. 2013, **55**(6), 719-724. DOI: 10.1007/s00234-013-1171-8. ISSN 0028-3940. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s00234-013-1171-8>
- [13] OGISU, Kimihiro, Kohsuke KUDO, Makoto SASAKI et al. *3D neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging with semi-automated volume measurement of the substantia nigra pars compacta for diagnosis of Parkinson's disease*. b.r. DOI: 10.1007/s00234-013-1171-8. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s00234-013-1171-8>
- [14] HIDA, Kosuke, Masanari NONOKUMA, Yasuo KUWABARA, Tomonobu TANI, Koichi TAKANO a Kengo YOSHIMITSU. *Creation and validation of an I-123 FP-CIT template for statistical image analysis using high-resolution SPECT for parkinsonian patients* [online]. b.r. [cit. 2017-10-31]. DOI: 10.1007/s12149-016-1085-8. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s12149-016-1085-8>
- [15] HIDA, Kosuke, Masanari NONOKUMA, Yasuo KUWABARA, Tomonobu TANI, Koichi TAKANO a Kengo YOSHIMITSU. *Creation and validation of an I-123 FP-CIT template for statistical image analysis using high-resolution SPECT for parkinsonian patients*. b.r. DOI: 10.1007/s12149-016-1085-8. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s12149-016-1085-8>
- [16] BOOIJ, J, G TISSINGH, G J BOER, J D SPEELMAN, J C STOOFF, A G JANSSEN, E C WOLTERS a E A VAN ROYEN. [123I]FP-CIT SPECT shows

a pronounced decline of striatal dopamine transporter labelling in early and advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997, **62**(2), 133-140. DOI: 10.1136/jnnp.62.2.133. ISSN 0022-3050. Dostupné také z: <http://jnnp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jnnp.62.2.133>

- [17] BAJAJ, Nin, Robert A HAUSER a Igor D GRACHEV. Clinical utility of dopamine transporter single photon emission CT (DaT-SPECT) with (¹²³ I) ioflupane in diagnosis of parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013, **84**(11), 1288-1295. DOI: 10.1136/jnnp-2012-304436. ISSN 0022-3050. Dostupné také z: <http://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp-2012-304436>
- [18] CUMMINGS, J. L., C. HENCHCLIFFE, S. SCHAIER, T. SIMUNI, A. WAXMAN a P. KEMP. The role of dopaminergic imaging in patients with symptoms of dopaminergic system neurodegeneration. *Brain*. 2011, **134**(11), 3146-3166. DOI: 10.1093/brain/awr177. ISSN 0006-8950. Dostupné také z: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/awr177>
- [19] KHAN, Taha, Dag NYHOLM, Jerker WESTIN a Mark DOUGHERTY. A computer vision framework for finger-tapping evaluation in Parkinson's disease. *Artificial Intelligence in Medicine*. 2014, **60**(1), 27-40. DOI: 10.1016/j.artmed.2013.11.004. ISSN 09333657. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0933365713001565>
- [20] RUSZ, Jan, Cecilia BONNET, Jiří KLEMPÍŘ, Tereza TYKALOVÁ, Eva BABOROVÁ, Michal NOVOTNÝ, Aaron RULSEH a Evžen RŮŽIČKA. Speech disorders reflect differing pathophysiology in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Journal of Neurology*. 2015, **262**(4), 992-1001. DOI: 10.1007/s00415-015-7671-1. ISSN 0340-5354. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-015-7671-1>
- [21] CALAUTTI, C., P.S. JONES, N. PERSAUD, J.-Y. GUINCESTRE, M. NACCARATO, E.A. WARBURTON a Jean-Claude BARON. Quantification of index tapping regularity after stroke with tri-axial accelerometry. *Brain Research Bulletin*. 2006, **70**(1), 1-7. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2005.11.001. ISSN 03619230. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0361923005004594>
- [22] KRUPICKA, Radim, Slavka VITECKOVA, Vaclav CEJKA, Ondrej KLEMPÍŘ, Zoltan SZABO a Evžen RŮŽIČKA. BradykAn: A motion capture system for objectification of hand motor tests in Parkinson Disease. *2017 E-Health and Bioengineering Conference (EHB)*. IEEE, 2017, , 446-449. DOI:

10.1109/EHB.2017.7995457. ISBN 978-1-5386-0358-1. Dostupné také z:
<http://ieeexplore.ieee.org/document/7995457/>

- [23] YOKOE, M., R. OKUNO, T. HAMASAKI, Y. KURACHI, K. AKAZAWA a S. SAKODA. *Opening velocity, a novel parameter, for finger tapping test in patients with Parkinson's disease*. 2009, **15**(6), 440-444. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2008.11.003. ISSN 13538020. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S135380200800309X>
- [24] PATEL, S., K. LORINCZ, R. HUGHES et al. Monitoring Motor Fluctuations in Patients With Parkinson's Disease Using Wearable Sensors. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*. 2009, **13**(6), 864-873. DOI: 10.1109/TITB.2009.2033471. ISSN 1089-7771. Dostupné také z: <http://ieeexplore.ieee.org/document/5290148/>
- [25] YETERIAN, E. H. a D. N. PANDYA. Corticostriatal connections of extrastriate visual areas in rhesus monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*. 1995, **352**(3), 436-457. DOI: 10.1002/cne.903520309. ISSN 0021-9967. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/cne.903520309>
- [26] ALEXANDER, Garrett E. a Michael D. CRUTCHER. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences*. 1990, **13**(7), 266-271. DOI: 10.1016/0166-2236(90)90107-L. ISSN 01662236. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/016622369090107L>
- [27] ALEXANDER, G. E. a M. D. CRUTCHER. Preparation for movement: neural representations of intended direction in three motor areas of the monkey. *Journal of Neurophysiology*. 1990, **64**(1), 133-150. DOI: 10.1152/jn.1990.64.1.133. ISSN 0022-3077. Dostupné také z: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/jn.1990.64.1.133>
- [28] GUERRA, U.P., G.L. POLI a Flavio NOBILI. *Basal Ganglia Matching Tools 2- Tutorial*. 1. Bergamo: Nuclear Medicine, Ospedali Riuniti di Bergamo, b.r.
- [29] ASHBURNER, John, Gareth BARNES, Chun-Chuan CHEN, Jean DAUNIZEAU, Guillaume FLANDIN a Karl FRISTON. *SPM12 Manual: The FIL Methods Group (and honorary members)*. United Kingdom: Functional Imaging Laboratory Wellcome Trust Centre for Neuroimaging Institute of Neurology, UCL, 2018.
- [30] GARCÍA-GÓMEZ, F.J., D. GARCÍA-SOLÍS, F.J. LUIS-SIMÓN, V.A. MARÍN-OYAGA, F. CARRILLO, P. MIR a R.J. VÁZQUEZ-ALBERTINO. Elaboración de una plantilla de SPM para la normalización de imágenes de

SPECT con 123I-Ioflupano. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*. 2013, **32**(6), 350-356. DOI: 10.1016/j.remn.2013.02.009. ISSN 2253654X. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2253654X1300022X>

- [31] WELLS, William M., Paul VIOLA, Hideki ATSUMI, Shin NAKAJIMA a Ron KIKINIS. Multi-modal volume registration by maximization of mutual information. *Medical Image Analysis*. 1996, **1**(1), 35-51. DOI: 10.1016/S1361-8415(01)80004-9. ISSN 13618415. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1361841501800049>
- [32] STUDHOLME, C., D.L.G. HILL a D.J. HAWKES. An overlap invariant entropy measure of 3D medical image alignment. *Pattern Recognition*. 1999, **32**(1), 71-86. DOI: 10.1016/S0031-3203(98)00091-0. ISSN 00313203. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031320398000910>
- [33] MAES, F., A. COLLIGNON, D. VANDERMEULEN, G. MARCHAL a P. SUETENS. Multimodality image registration by maximization of mutual information. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. b.r., **16**(2), 187-198. DOI: 10.1109/42.563664. ISSN 02780062. Dostupné také z: <http://ieeexplore.ieee.org/document/563664/>
- [34] THEVENAZ, P., T. BLU a M. UNSER. Interpolation revisited [medical images application]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2000, **19**(7), 739-758. DOI: 10.1109/42.875199. ISSN 02780062. Dostupné také z: <http://ieeexplore.ieee.org/document/875199/>
- [35] UNSER, M., A. ALDROUBI a M. EDEN. B-spline signal processing. I. Theory. *IEEE Transactions on Signal Processing*. 1993, **41**(2), 821-833. DOI: 10.1109/78.193220. ISSN 1053587X. Dostupné také z: <http://ieeexplore.ieee.org/document/193220/>
- [36] UNSER, M., A. ALDROUBI a M. EDEN. B-spline signal processing. II. Efficiency design and applications. *IEEE Transactions on Signal Processing*. 1993, **41**(2), 834-848. DOI: 10.1109/78.193221. ISSN 1053587X. Dostupné také z: <http://ieeexplore.ieee.org/document/193221/>

Seznam obrázků

Obrázek 1-1: Optitrack V120 Trio s přidanou HD kamerou, převzato z [22]	16
Obrázek 1-2: Pozice značek, při finger tappingu, pronaci a supinaci, zatínání pěsti, převzato z [22].	17
Obrázek 1-3: Mozek s vyobrazením nucleus caudatus, nucleus putamen a globus pallidum, dostupné na: https://www.gehirnlernen.de/gehirn/das-gro%C3%9Fhirn/die-basalganglien/	18
Obrázek 1-4: Transverzální řez mozkem se zvýrazněním nucleu caudatu, dostupné na: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/fe/Caudate_Nucleus_Structural_MRI.png	19
Obrázek 1-5: MRI snímek se zvýrazněným outamen, dostupné: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/a/aa/Putamen.jpg	20
Obrázek 2-1: Zapnuté BGV2 s označením důležitých funkcí.	23
Obrázek 2-2: Naměřené hodnoty u pacienta.....	24
Obrázek 2-3: Grafy, které jsou získány z programu BGV2. Obsahují veškerá důležitá data.....	24
Obrázek 2-4: Okno umožňující umístění ROI.	26
Obrázek 2-5: Segmentace T1 pomocí pravděpodobností mámi TPM.nii.	30
Obrázek 2-6: Porovnání sTmpl od Garcii a deformaované T1.....	31
Obrázek 2-7: Porovnání T1 s deformovanou šablonou do Garcii.	32
Obrázek 3-1: Schéma úpravy data, které jsem obdržel z klinického pracoviště.	36
Obrázek 3-2: Schéma segmentace t1.nii.....	37
Obrázek 3-3:1. deformace, T1 je deformována y_t1, kdy je vytvořena nová t1. Porovnání nt1 se šablonou sTmpl.	38
Obrázek 3-4: 2. deformace, šablona sTmpl je deformována iy_t1, kdy je vytvořena nová šablona. Porovnání T1 se novou šablonou wsTmpl.	39
Obrázek 3-5: Koregistrace SPECT s šablonou s wsTmpl za vzniku rSPECT.....	40
Obrázek 3-6: Postup segmentace ROI z coregistrovaného SPECTu.....	41

Seznam grafů

Graf 3-1: Porovnání vazebných indexů v levé a pravé caudatě u probandů PD a RBD.	42
Graf 3-2: Porovnání vazebných indexů v levém a pravém putamenu u probandů PD a RBD.	43
Graf 3-3: Porovnání průměrné frekvence parametru L1 a L2 u probandů s PD/RBD.	44
Graf 3-4: Porovnání průměrné frekvence parametru P1 a P2 u probandů s PD/RBD.	45
Graf 3-5: Porovnání rychlosti spojování prstů parametru L1,L2 a P1,P2 u probandů s PD/RBD.	46
Graf 3-6: Porovnání poklesu amplitudy u L1,L2 a P1,P2 u probandů s PD/RBD.	47
Graf 3-7: Porovnání AngMean u L1,L2 a P1,P2 u probandů s PD/RBD.	48
Graf 3-8: Levá Caudata a frekvence tappingu pravé ruky u probandů trpících RBD.	50
Graf 3-9: Levá Caudata a amplitudový pokles pravé ruky u probandů trpících PD.	51
Graf 3-10: Levá Caudata a frekvence tappingu pravé ruky u probandů trpících PD.	51
Graf 3-11: Levá Caudata a AngMean10 pravé ruky u probandů trpících PD.	52
Graf 3-12: Levý Putamen a amplitudový pokles pravé ruky u probandů trpících PD.	52
Graf 3-13: Pravá Caudata a amplitudový pokles levé ruky u probandů trpících PD.	53

Seznam tabulek

Tabulka 3-1: Průměrná hodnota výkonu a směrodatná odchylka vazebného indexu v jednotlivých anatomických strukturách u probandů s PD.	41
Tabulka 3-2: Průměrná hodnota výkonu a směrodatná odchylka vazebného indexu v jednotlivých anatomických strukturách u probandů s RBD.	42
Tabulka 3-3 :Párový Mannův-Whitneyův test jednotlivých parametrů pro levou a pravou ruku.	44
Tabulka 3-4: Tabulka všech průměrných hodnot se směrodatnou odchylkou naměřených na BradyKAN.	49
Tabulka 3-5: Korelační koeficienty po parciální korelaci, kde je odfiltrován věk, který souvisí s vazebným indexem u probandů trpících RBD, dále se v tabulce nachází hodnota p.	49

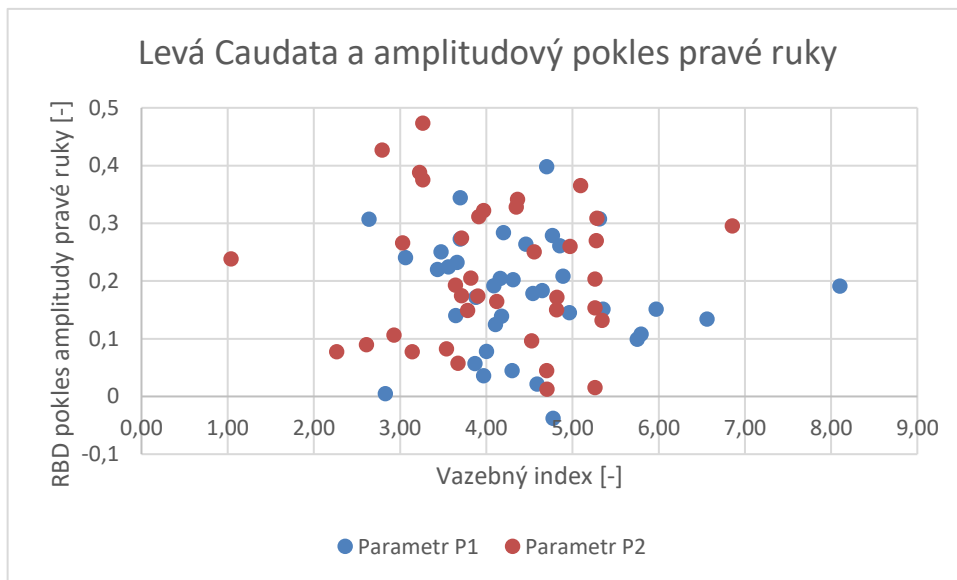
Tabulka 3-6: Korelační koeficienty po parciální korelaci (ρ), kde je odfiltrován věk, který souvisí s vazebným indexem u probandů trpících PD, dále se v tabulce nachází hodnota p	50
---	----

Seznam grafů v příloze A

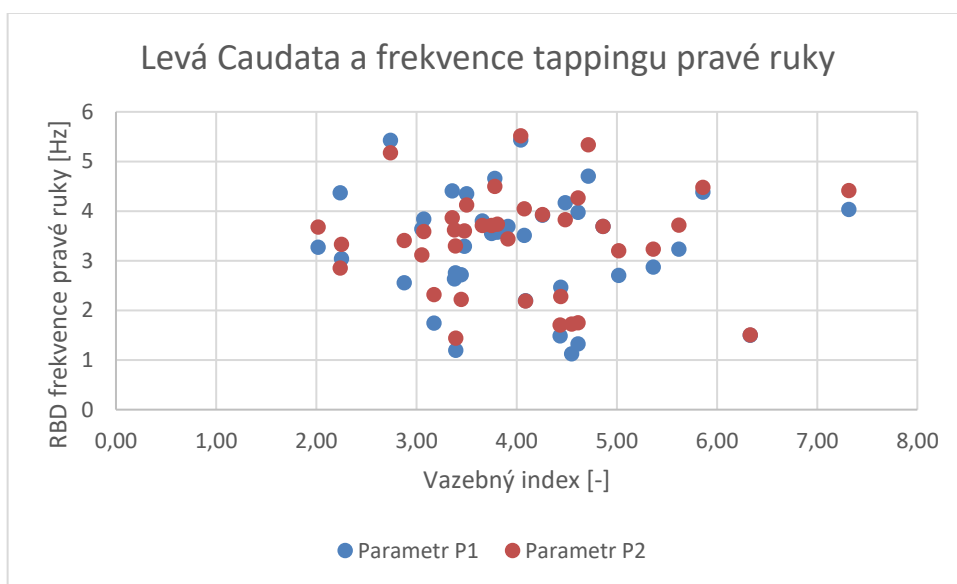
Příloha A_Graf 1: Levá Caudata a amplitudový pokles pravé ruky u probandů trpících RBD	67
Příloha A_Graf 2: Levá Caudata a frekvence tappingu pravé ruky u probandů trpících RBD	67
Příloha A_Graf 3: Levá Caudata a rychlost spojování prstů pravé ruky u probandů trpících RBD	68
Příloha A_Graf 4: Levý Putamen a amplitudový pokles pravé ruky u probandů trpících RBD	68
Příloha A_Graf 5: Levý Putamen a frekvence tappingu pravé ruky u probandů trpících RBD	69
Příloha A_Graf 6: Levý Putamen a rychlost spojování prstů pravé ruky u probandů trpících RBD	69
Příloha A_Graf 7: Pravá Caudata a amplitudový pokles levé ruky u probandů trpících RBD	70
Příloha A_Graf 8: Pravá Caudata a frekvence tappingu levé ruky u probandů trpících RBD	70
Příloha A_Graf 9: Pravá Caudata a rychlost spojování prstů levé ruky u probandů trpících RBD	71
Příloha A_Graf 10: Pravý Putamen a amplitudový pokles levé ruky u probandů trpících RBD	71
Příloha A_Graf 11: Pravý Putamen a frekvence tappingu levé ruky u probandů trpících RBD	72
Příloha A_Graf 12: Pravý Putamen a rychlost spojování prstů levé ruky u probandů trpících RBD	72
Příloha A_Graf 13: Levá Caudata a amplitudový pokles pravé ruky u probandů trpících PD	73
Příloha A_Graf 14: Levá Caudata a frekvence tappingu pravé ruky u probandů trpících PD	73

Příloha A_Graf 15: Levá Caudata a rychlost spojování prstů pravé ruky u probandů trpících PD	74
Příloha A_Graf 16: Levý Putamen a amplitudový pokles pravé ruky u probandů trpících PD	74
Příloha A_Graf 17: Levý Putamen a frekvence tappingu pravé ruky u probandů trpících PD	75
Příloha A_Graf 18: Levý Putamen a rychlost spojování prstů pravé ruky u probandů trpících PD	75
Příloha A_Graf 19: Pravá Caudata a amplitudový pokles levé ruky u probandů trpících PD	76
Příloha A_Graf 20: Pravá Caudata a frekvence tappingu levé ruky u probandů trpících PD	76
Příloha A_Graf 21: Pravá Caudata a rychlost spojování prstů levé ruky u probandů trpících PD	77
Příloha A_Graf 22: Pravý Putamen a amplitudový pokles levé ruky u probandů trpících PD	77
Příloha A_Graf 23: Pravý Putamen a frekvence tappingu levé ruky u probandů trpících PD	78
Příloha A_Graf 24: Pravý Putamen a rychlost spojování prstů levé ruky u probandů trpících PD	78

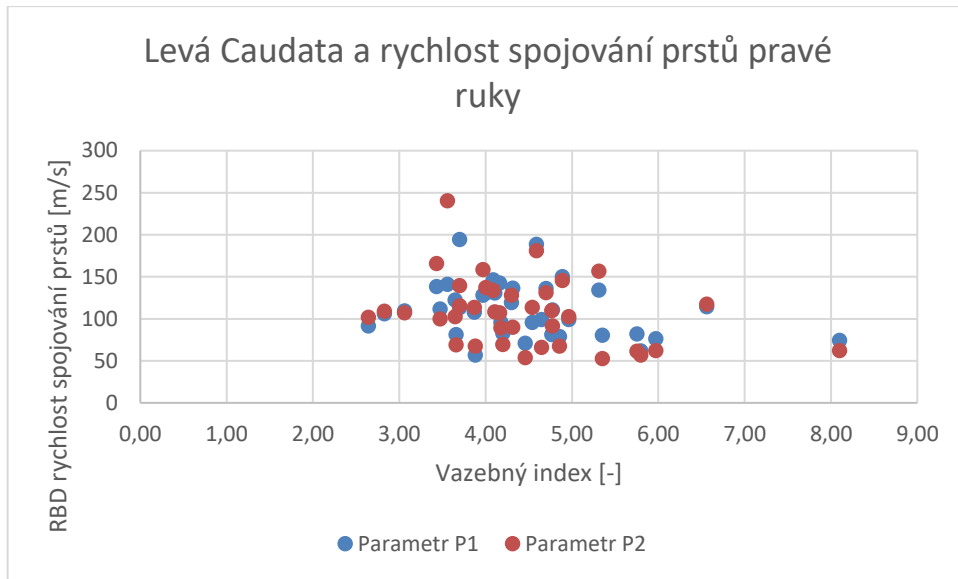
Příloha A: Grafy závislosti vazebného indexu a jednotlivých parametrů



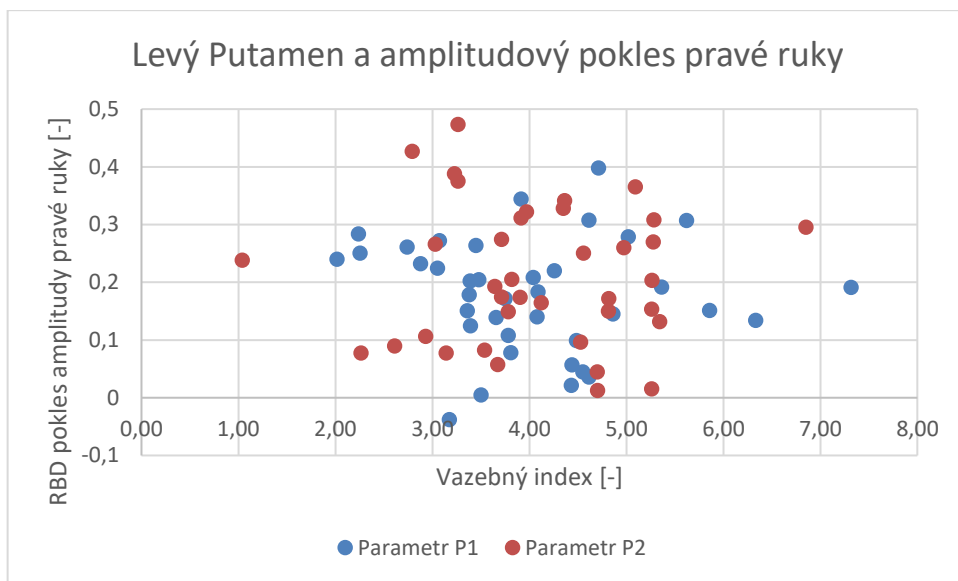
Příloha A_Graf 1: Levá Caudata a amplitudový pokles pravé ruky u probandů trpících RBD



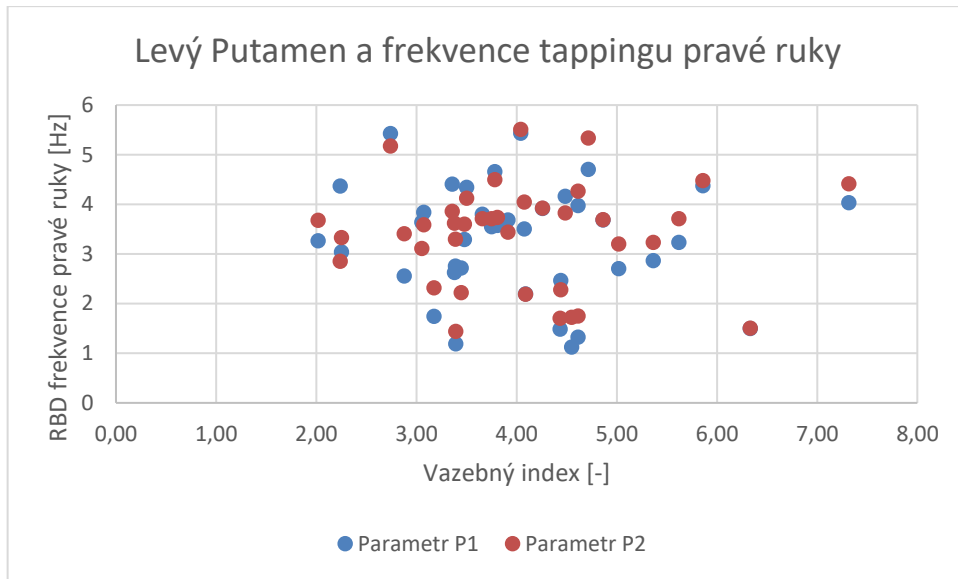
Příloha A_Graf 2: Levá Caudata a frekvence tappingu pravé ruky u probandů trpících RBD



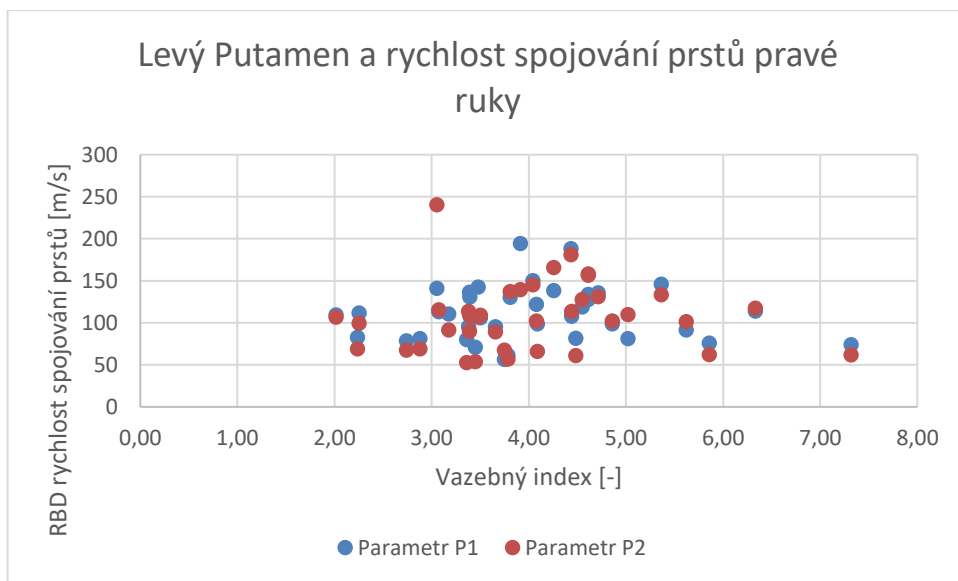
Příloha A_Graf 3: Levá Caudata a rychlost spojování prstů pravé ruky u probandů trpících RBD



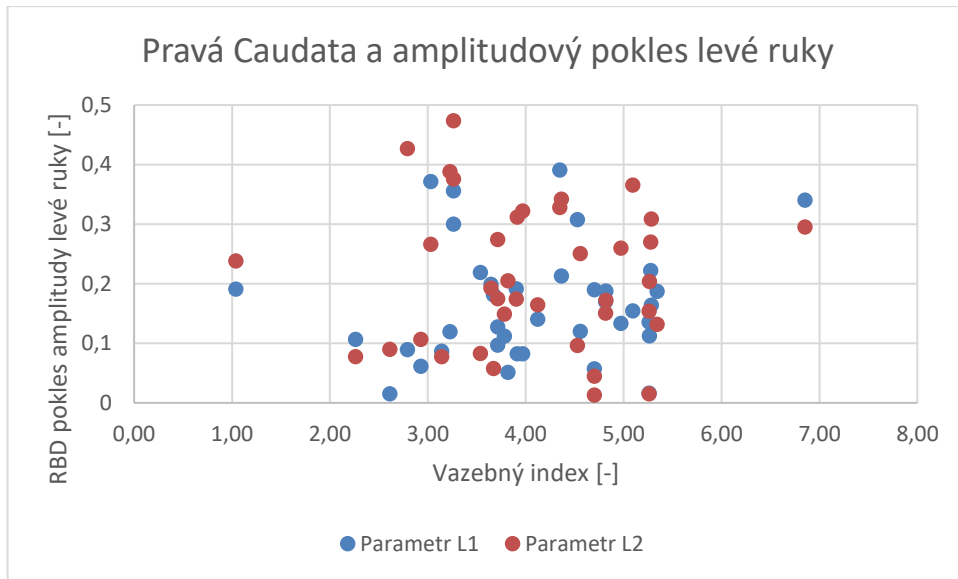
Příloha A_Graf 4: Levý Putamen a amplitudový pokles pravé ruky u probandů trpících RBD



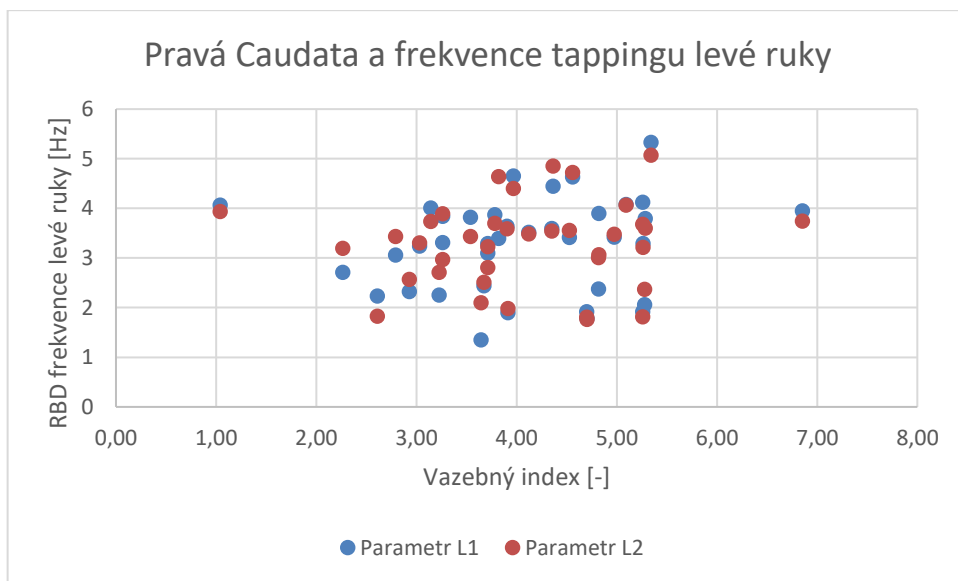
Příloha A_Graf 5: Levý Putamen a frekvence tappingu pravé ruky u probandů trpících RBD



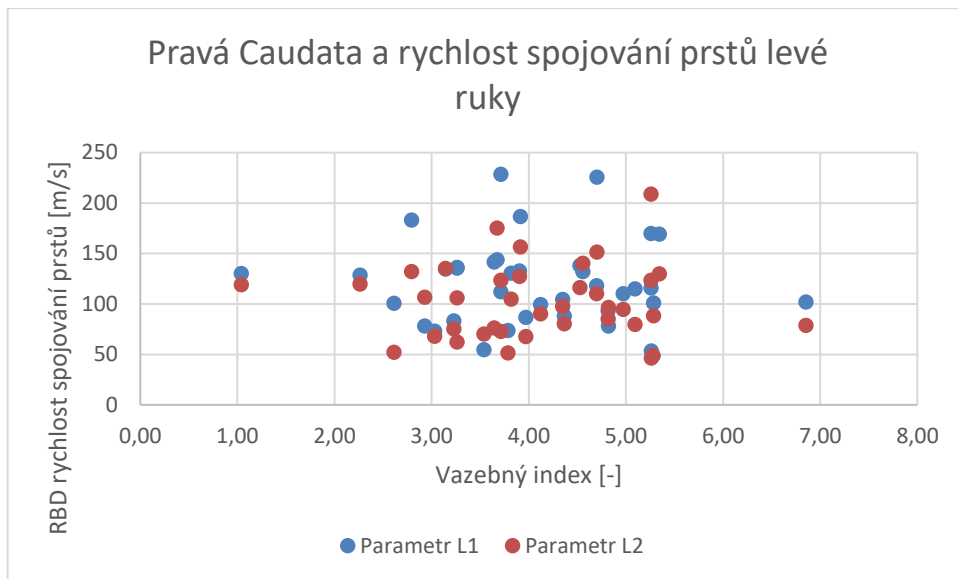
Příloha A_Graf 6: Levý Putamen a rychlost spojování prstů pravé ruky u probandů trpících RBD



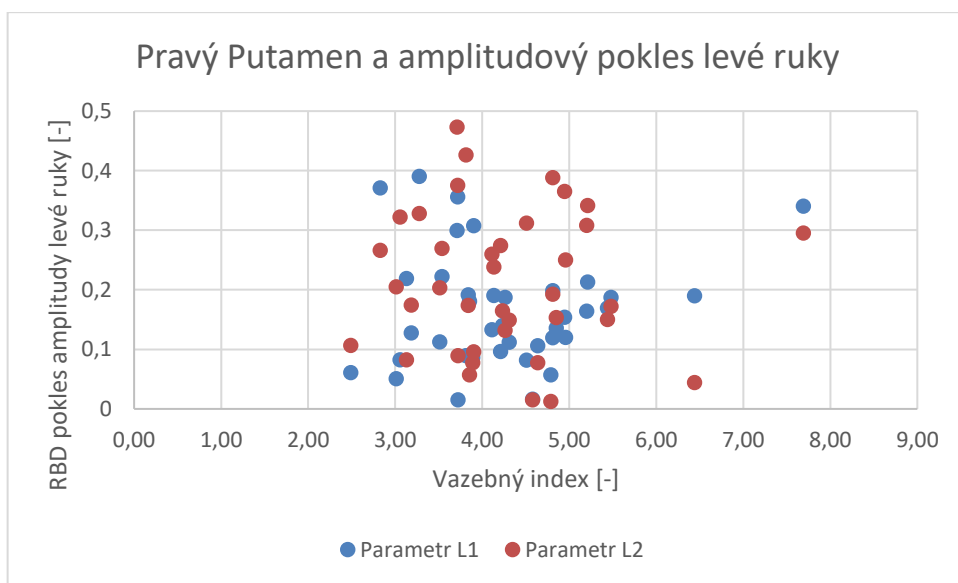
Příloha A_Graf 7: Pravá Caudata a amplitudový pokles levé ruky u probandů trpících RBD



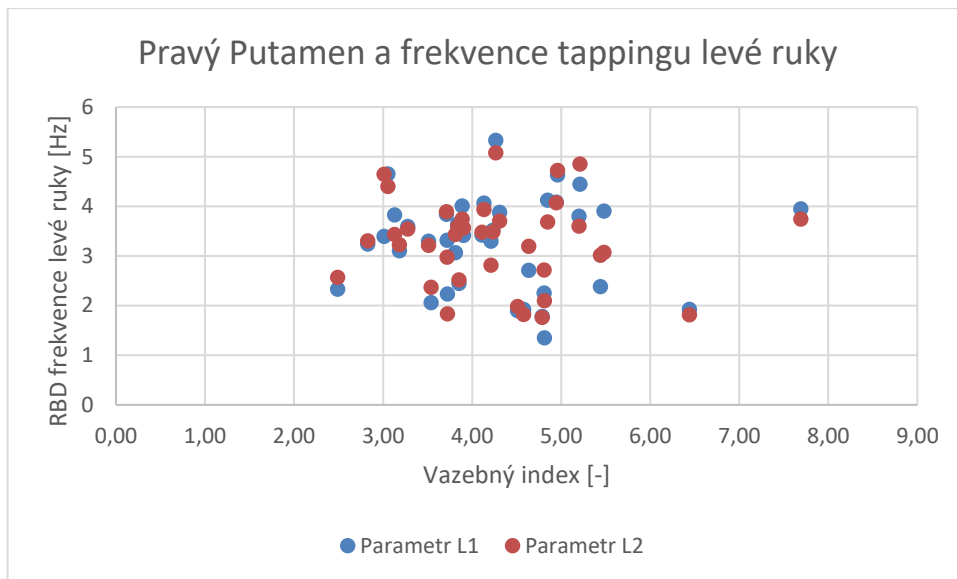
Příloha A_Graf 8: Pravá Caudata a frekvence tappingu levé ruky u probandů trpících RBD



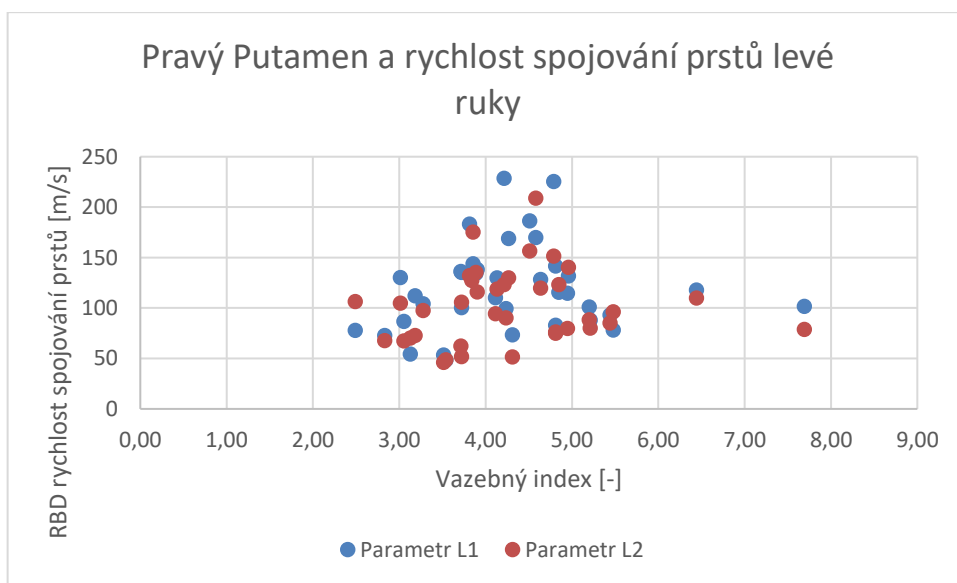
Příloha A_Graf 9: Pravá Caudata a rychlost spojování prstů levé ruky u probandů trpících RBD



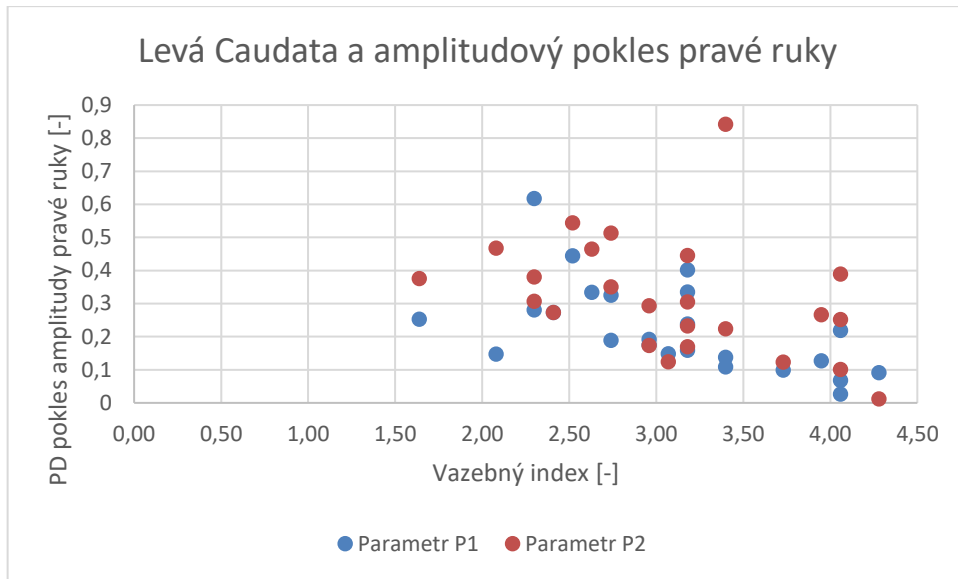
Příloha A_Graf 10: Pravý Putamen a amplitudový pokles levé ruky u probandů trpících RBD



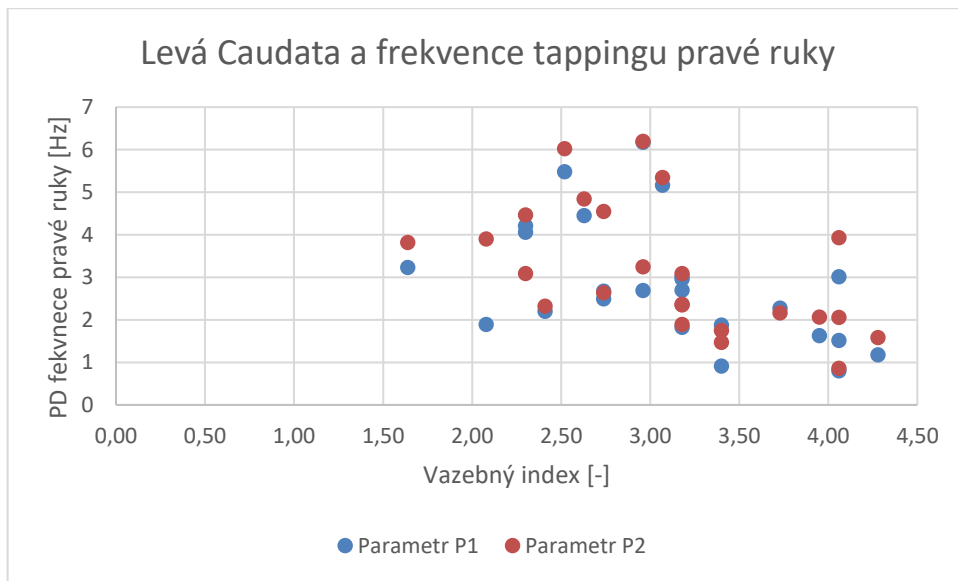
Příloha A_Graf 11: Pravý Putamen a frekvence tappingu levé ruky u probandů trpících RBD



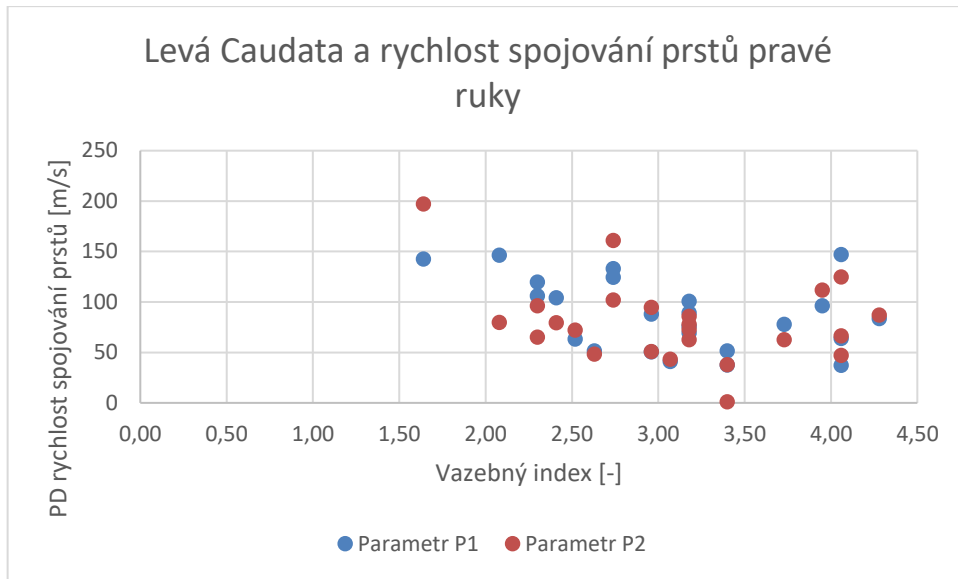
Příloha A_Graf 12: Pravý Putamen a rychlost spojování prstů levé ruky u probandů trpících RBD



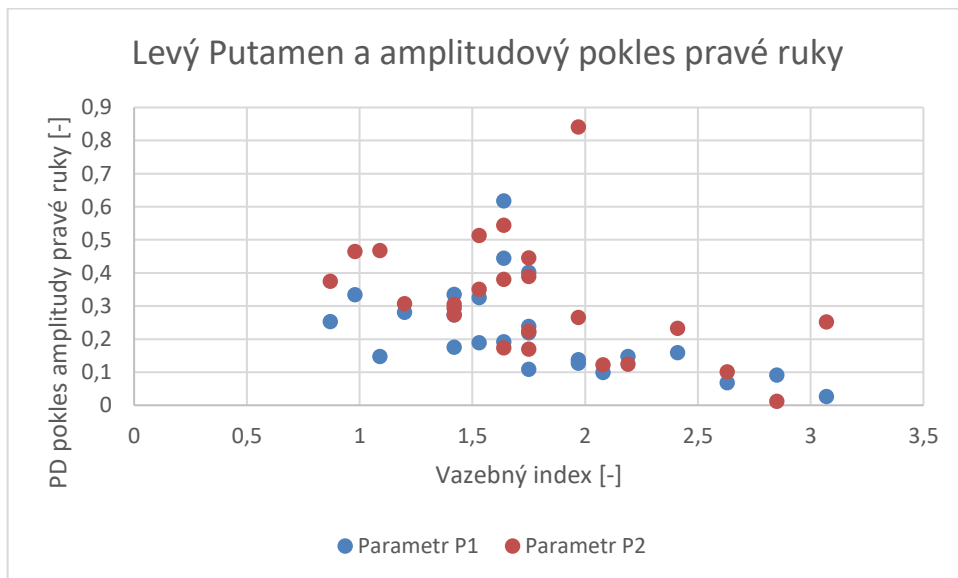
Příloha A_Graf 13: Levá Caudata a amplitudový pokles pravé ruky u probandů trpících PD



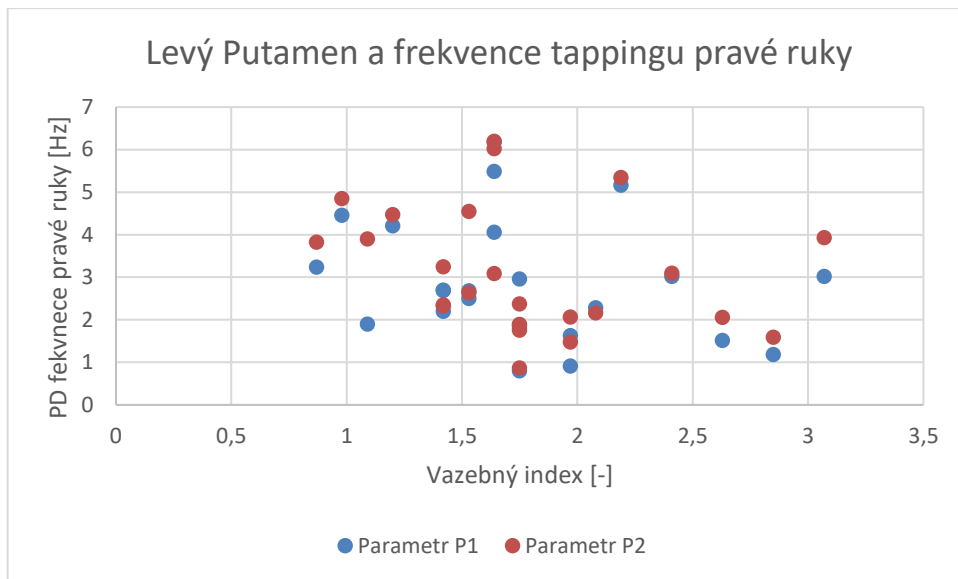
Příloha A_Graf 14: Levá Caudata a frekvence tappingu pravé ruky u probandů trpících PD



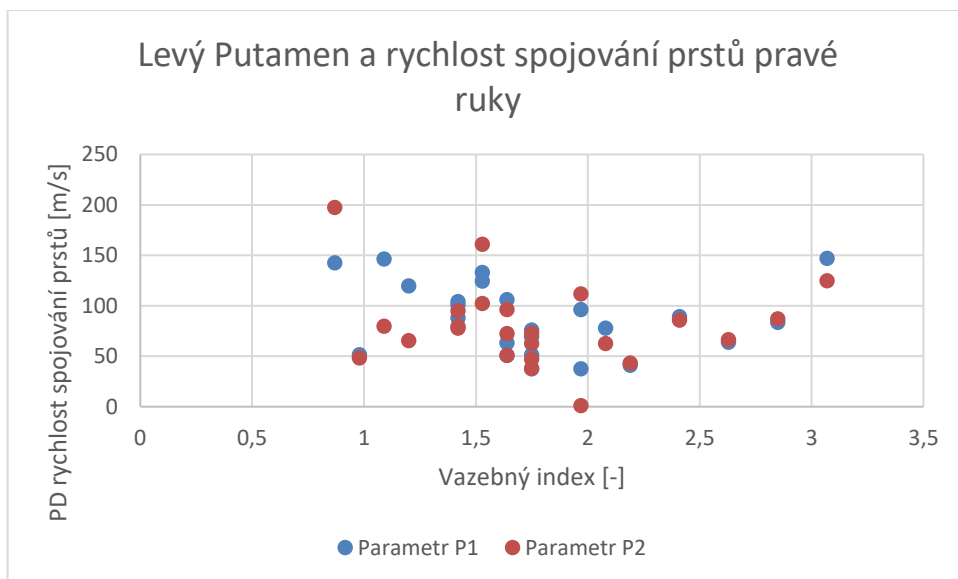
Příloha A_Graf 15: Levá Caudata a rychlost spojování prstů pravé ruky u probandů trpících PD



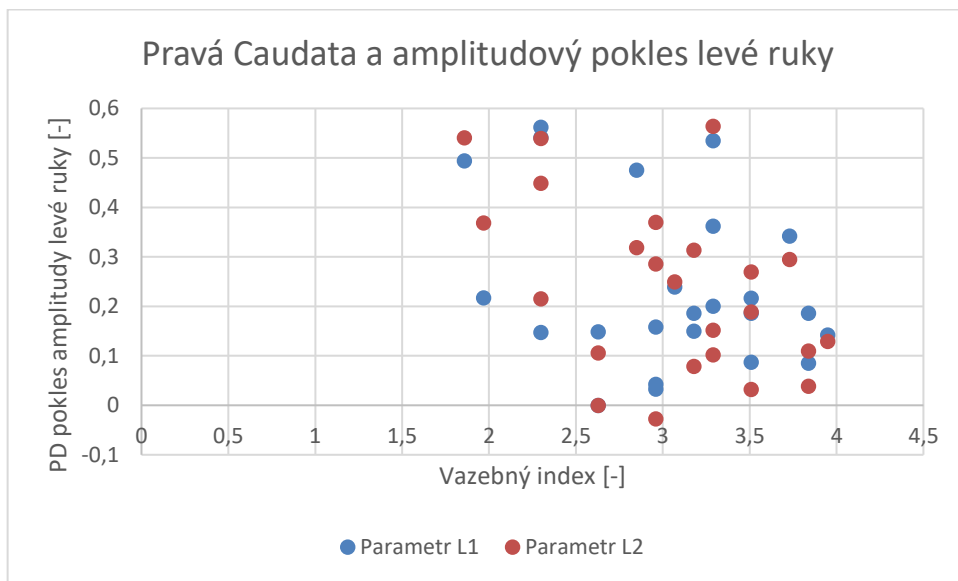
Příloha A_Graf 16: Levý Putamen a amplitudový pokles pravé ruky u probandů trpících PD



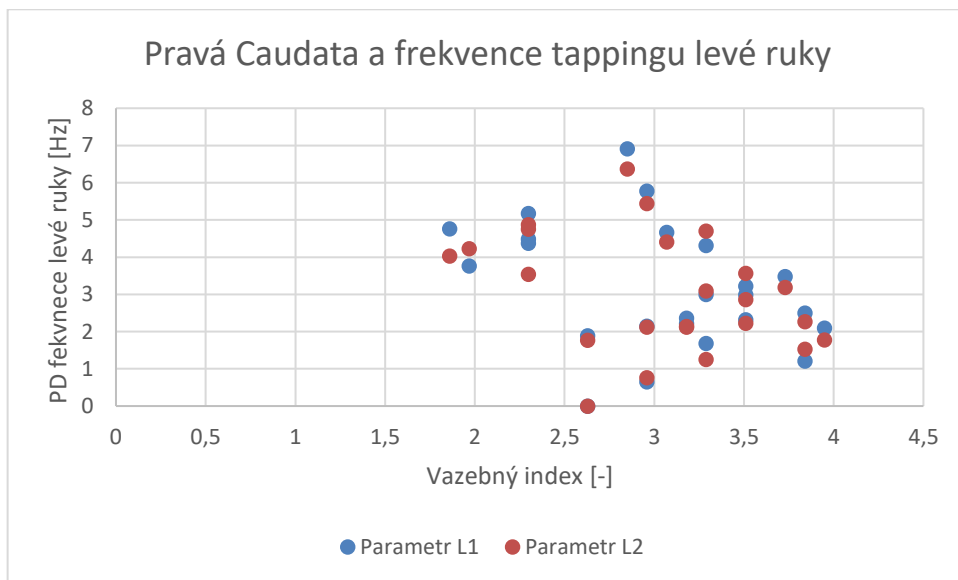
Příloha A_Graf 17: Levý Putamen a frekvence tappingu pravé ruky u probandů trpících PD



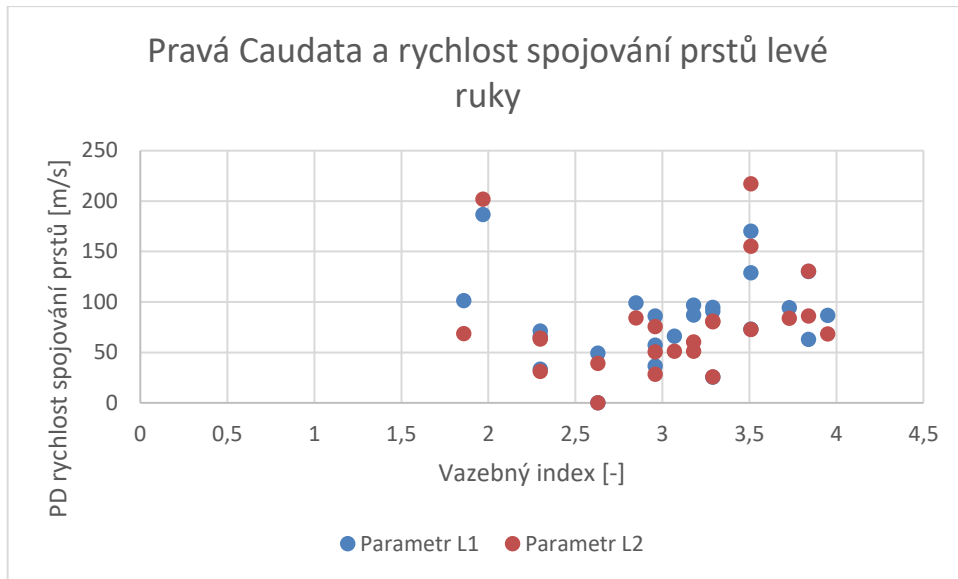
Příloha A_Graf 18: Levý Putamen a rychlost spojování prstů pravé ruky u probandů trpících PD



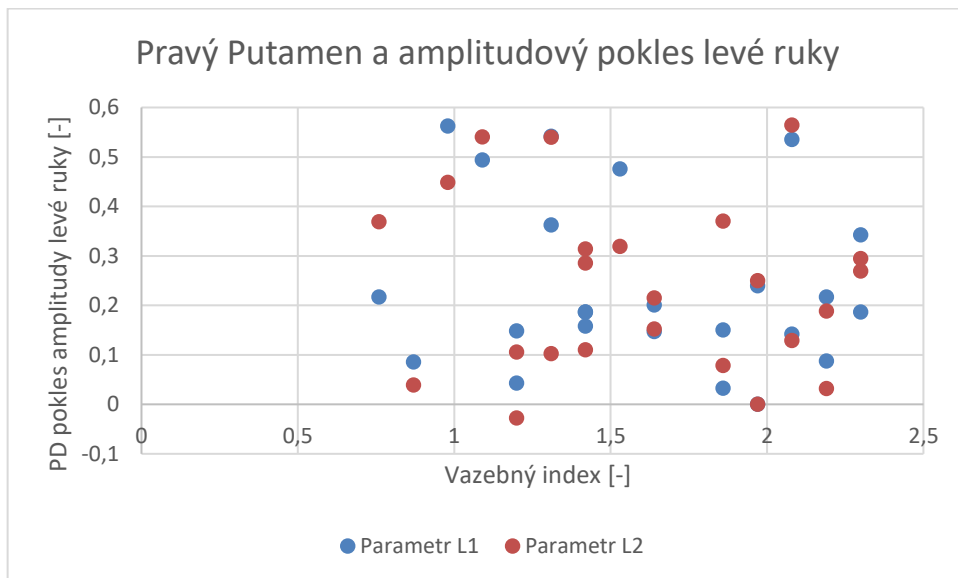
Příloha A_Graf 19: Pravá Caudata a amplitudový pokles levé ruky u probandů trpících PD



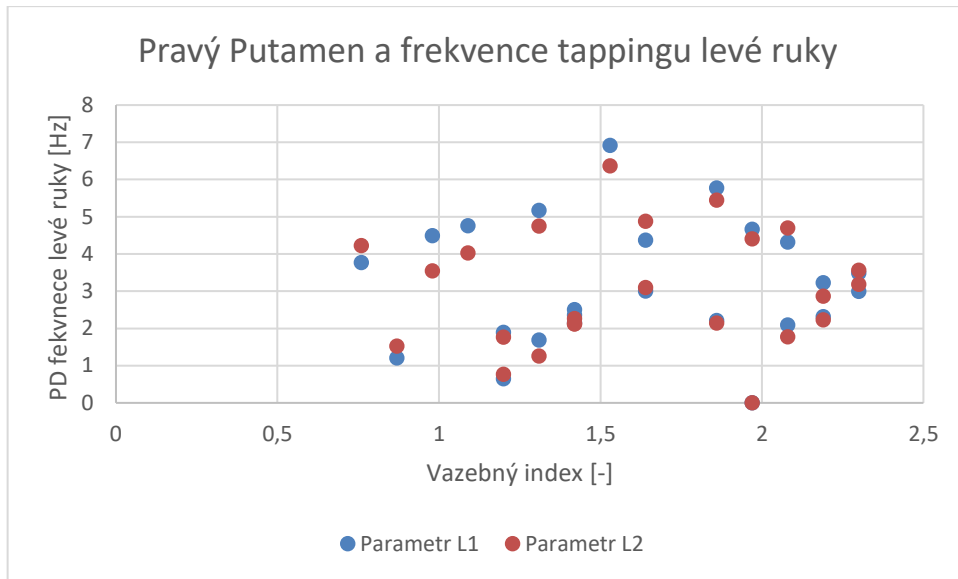
Příloha A_Graf 20: Pravá Caudata a frekvence tappingu levé ruky u probandů trpících PD



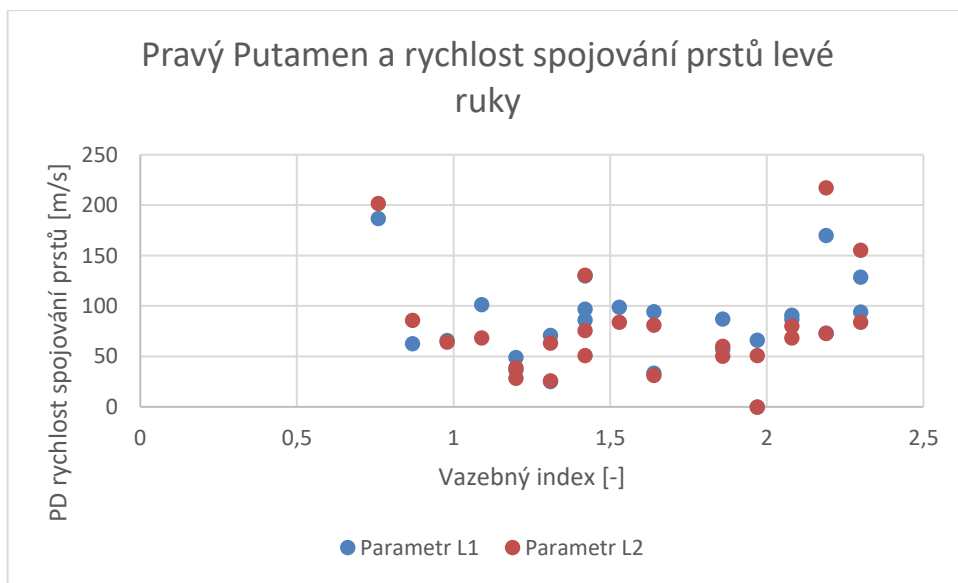
Příloha A_Graf 21: Pravá Caudata a rychlost spojování prstů levé ruky u probandů trpících PD



Příloha A_Graf 22: Pravý Putamen a amplitudový pokles levé ruky u probandů trpících PD



Příloha A_Graf 23: Pravý Putamen a frekvence tappingu levé ruky u probandů trpících PD



Příloha A_Graf 24: Pravý Putamen a rychlost spojování prstů levé ruky u probandů trpících PD

Příloha B: Obsah přiloženého DVD

- 17PMP2DP2_478550_Martin_Bejtic.pdf
- Abstrakt CZE.pdf
- Abstrakt ENG.pdf
- Klíčová slova CZE.pdf
- Klíčová slova ENG.pdf
- Zadání.pdf
- Tabulky jednotlivých výsledků pro PD, RBD
- Skripty
 - 01untar
 - 02IMAtoNII
 - 03Rename
 - 04Realign
 - 05Segment
 - 06Deformation
 - 07Coregistration
 - cutData.mat
 - cutDataBio.mat
 - CutROI
 - GetROI
 - Roiprocess
- Složky
 - Proband 57
 - Caudata1
 - Caudata2
 - Putamen1
 - Putamen2