

Využití transkraniální sonografie pro diagnostiku pacientů s Parkinsonovou nemocí a demencí s Lewyho tělísky

MUDr. Kateřina Bočková, prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.

1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Transkraniální sonografie (TCS) je rychlé, levné a široce dostupné vyšetření, dobře využitelné v diagnostice Parkinsonovy nemoci (PN) a demence s Lewyho tělísky (DLB), zejména pro screening v časných a prodromálních stádiích těchto onemocnění. Pacienti s PN a DLB vykazují zvýšenou echogenitu substantia nigra (SN). Hyperechogenita SN odráží zejména nadměrné hromadění železa v tkáni a degeneraci. Cílem této přehledové práce je popsat roli a využitelnost TCS v diagnostice pacientů s PN a DLB, včetně zaměření se na jejich prodromální stadia a diferenciální diagnostiku. V bezpříznakovém období je nález hyperechogenity SN považován za jeden z rizikových faktorů pro rozvoj synukleinopatií, zejména PN. Výsledky TCS studií jsou dány do kontextu diagnostických kritérií pro PN a DLB.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, demence s Lewyho tělísky, atypické parkinsonské syndromy, hyperechogenita substantia nigra, neurosonologie, diagnostická kritéria.

Use of transcranial sonography for the diagnosis of patients with Parkinson's disease and Lewy body dementia

Transcranial sonography (TCS) is a quick, inexpensive, widely available and well applicable examination in the diagnosis of Parkinson's disease (PD) and Lewy body dementia (LBD), especially for screening in the early and prodromal stages of these diseases. Patients with PD and DLB reveal increased echogenicity of substantia nigra (SN). The SN hyperechogenicity particularly reflects excessive iron accumulation and tissue degeneration. The aim of this review is to describe the role and utility of TCS in the diagnosis of patients with PD and LBD, including a focus on their prodromal stages and differential diagnosis. In the asymptomatic period, the finding of SN hyperechogenicity is considered to be one of the risk factors for the development of synucleinopathies, especially PD. The results of TCS studies are placed in the context of diagnostic criteria for PD and LBD.

Key words: Parkinson's disease, Lewy body dementia, atypical Parkinsonian syndromes, substantia nigra hyperechogenicity, neurosonology, diagnostic criteria.

Transkraniální sonografické vyšetření substantia nigra: praktické aspekty

Transkraniální sonografie (TCS) je rychlé, levné, bezpečné a široce dostupné vyšetření (Berg, Gadau et Walter, 2008). Při vyšetření využíváme temporálního kostního okna, kdy sondou 2,0–3,5 MHz umístěnou v orbito-mentální linii u pacienta ležícího na

zádech vyšetřujeme v hloubce 14–16 cm při dynamickém rozsahu 45–50 dB vždy z obou stran (Školoudík et Walter, 2010). Limitací této metody je kvalita temporálního kostního okna, která je nedostatečná až u 10–20 % lidí (Walter et al., 2007) a také záleží na zkušenostech vyšetřujícího (Školoudík et Walter, 2010). Rozlišujeme dvě základní roviny ultrazvukového vyšetření

parenchymálních struktur mozku (Školoudík et Walter, 2010): 1. rovinu středního mozku, ve které hodnotíme SN, nucleus ruber a nuclei raphe, 2. rovinu thalamu, na které diferencujeme třetí komoru, čelní rohy postranních komor, thalamus, nucleus lenticularis a nucleus caudatus. Při hodnocení echogenity SN využíváme rovinu středního mozku, ve které hledáme hypoechogenní

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

MUDr. Kateřina Bočková, katerina.bockova@fnusa.cz

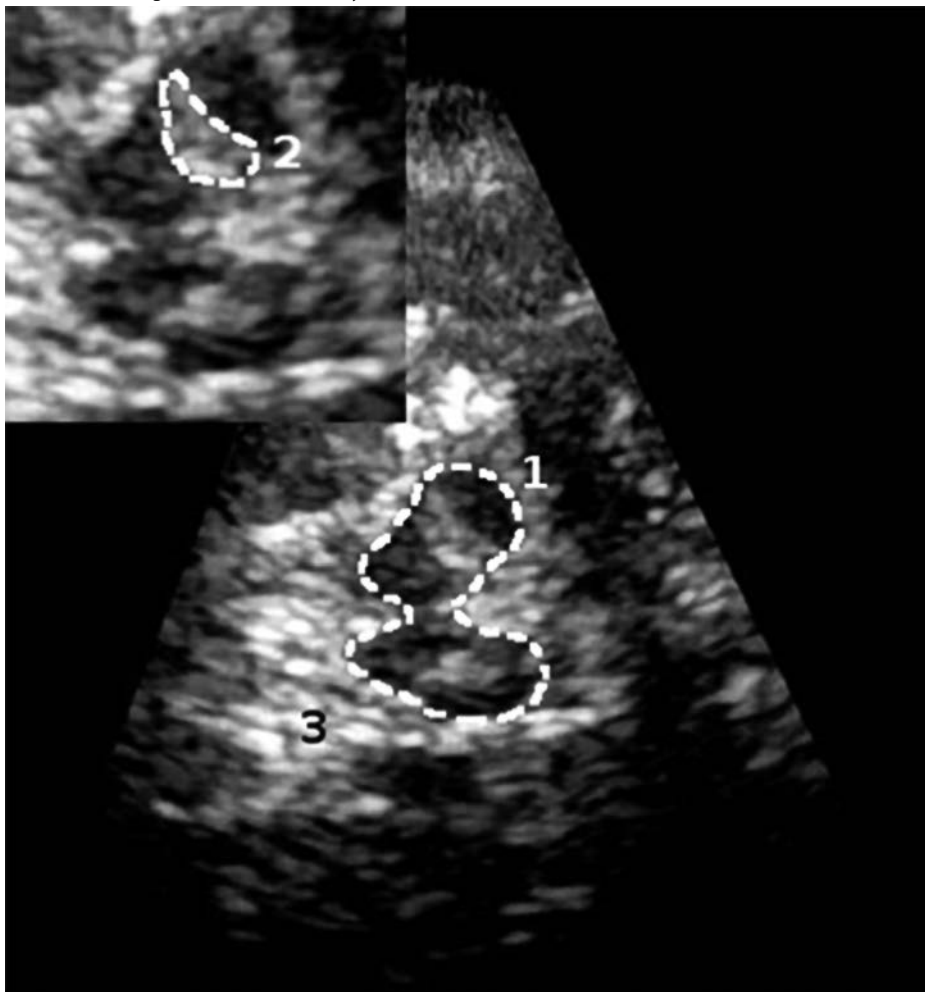
1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně, Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(5): 376–385

Článek přijat redakcí: 26. 3. 2021

Článek přijat k publikaci: 7. 6. 2021

Obr. 1. Hyperechogenita substantia nigra; vyšetřováno na přístroji GE Logiq E9; 1 – obrys mesencefala; 2 – substantia nigra; 3 – bazální cisterny



mesencefalon připomínající obrys motýla, ohraničený hyperechogenními bazálními cisternami (Liepelt et al., 2011) (obr. 1). Míra echogenity je určena kvantitativně velikostí plochy echogenního signálu SN (cm^2), může být hodnocena také semikvantitativně (Školoudík, 2017). Jako hyperechogenní považujeme zvýšení echogenity SN nad 90. percentil hodnot u zdravých dospělých. Konkrétní hodnoty pro normoechogenní a hyperechogenní SN se stanovují pro každý přístroj a každého vyšetřujícího (Školoudík, 2017). Hyperechogenní SN je pak detekovatelná u více než 90 % pacientů s PN (Walter et Školoudík, 2014) a u všech pacientů s demencí s Lewyho tělísky (DLB) (Favaretto et al., 2016). SN je hyperechogenní také u malé části zdravých dospělých, u kterých je nález spojen se subklinickou poruchou nigrostriatálního systému (většinou se udává 10 %) (Walter et Školoudík, 2014). Hyperechogenita SN odráží zejména hromadění železa v tkáni a degeneraci (Berg

et al., 1999; Berg et al., 2002; Berg, 2006), prokazována byla také souvislost s koncentrací ferritinu, množstvím neuromelaninu, lokální gliózou nebo feroxidázovou aktivitou ceruloplazminu (Berg et al., 2002; Berg, 2006; Martínez-Hernández et al., 2011; Zhu et al., 2017). Další teorie uvádí, že v oblasti SN je u pacientů s PN postižena novotvorba cév s hustší neovaskularizací a zvýšenou permeabilitou, dochází tak ke zvýšenému průniku Fe do tkáně (Yasuda et al., 2007; Desai et al., 2012). UZ vyšetření může taktéž detekovat změnu denzity cévního řečiště a morfologické změny buněk (Pavlovič et al., 2015).

Cíle práce a metoda

Cílem této práce je popsat roli TCS v diagnostice a diferenciální diagnostice pacientů s PN a DLB se zvláštním důrazem na jejich prodromální stadia. Patologie PN a DLB se rozvíjí mnoho let před jasnými klinickými projevy onemocnění (Iranzo et al., 2010).

Neuroprotektivní nebo modifikující terapie podaná právě v tuto chvíli by mohla být nejúspěšnější – z toho důvodu bychom se měli zaměřit na diagnostiku neurodegenerativních nemocí právě v preklinických stádiích (Iranzo et al., 2010). Hyperechogenní oblast SN detekovaná v bezpříznakovém období může sloužit jako rizikový faktor pro nigrostriatální dysfunkci, i když se jen u malé části těchto pacientů rozvine PN nebo DLB (Berg et al., 2001). Víme, že PN se v průběhu života plně rozvine asi u 5 % dosud zdravých subjektů s hyperechogenní SN, u mnoha dalších se rozvine minimální hybné zpomalení či nemotorické symptomy PN (tj. pravděpodobná nebo možná prodromální PD) a nemoc by se pravděpodobně plně rozvinula, pokud by tito lidé žili déle (Berg et al., 2001).

K napsání této přehledové práce byla použita literatura z portálu PubMed z roku 1996 až 2020. Vyhledávány byly články na základě abstraktů v angličtině, pomocí klíčových slov, jejich zkratk nebo kombinací: Parkinson's Disease, Lewy Body Dementia, Prodromal Parkinson's Disease, Prodromal Lewy Body Dementia, Atypical Parkinsonian Syndromes, Hyperechogenicity, Substantia Nigra, Neurosonology, Ultrasound, DaTscan, Iron Metabolism. Celkem bylo prostudováno 49 článků.

Další text je členěn následovně: nejdříve postupně uvedeme, jakou roli má TCS v kontextu současných kritérií pro diagnózu PN a DLB, včetně diferenciální diagnostiky. V další části se detailněji zaměříme na využití TCS v diagnostice prodromálních stadií obou onemocnění a diferenciální diagnostice časných atypických parkinsonských syndromů.

Role TCS v diagnostice PN, korelace TCS a DaTscan

Diagnóza PN se stanovuje klinicky na základě publikovaných kritérií (Marsili, Rizzo et Colosimo, 2018) (tabulka 1). Hyperechogenita SN v kritériích pro diagnostiku PN zahrnuta není, nález hyperechogenní SN je však typickým nálezem u většiny pacientů a pozitivní nález je rizikovým faktorem pro rozvoj PN. Naopak normální nález DaTscan vyšetření, které hodnotí úbytek dopaminergních transporterů a tím nepřímo úbytek dopaminergních

Tab. 1. Kritéria pro klinickou diagnostiku PN (Marsili, Rizzo et Colosimo, 2018)

Základem pro diagnostiku PN je přítomnost parkinsonismu	Bradykineze Klidový třes nebo rigidita
Podpůrná kritéria	Jasný efekt dopaminergní terapie Dyskineze indukované levodopou Klidový třes Hyposmie Kardiální sympatická denervace zjištěná MIBG scintigrafickým vyšetřením
Vylučující kritéria	Mozečkové příznaky (cerebelární chůze, končetinová ataxie, cerebelární okohybná porucha) Supranukleární okohybná paréza Behaviorální známky frontotemporální demence, primární progresivní afázie Převaha parkinsonismu na dolních končetinách Lékově či jinou patologií navozený parkinsonismus Neodpovídavost na levodopu Narušení kortikálních sensorických funkcí (grafestezie), ideomotorická apraxie, progresivní afázie Normální nálezy na DaTscan Přítomnost jiné patologie způsobující parkinsonský syndrom, která je pravděpodobnější jak PN
Alarmující znamení (red flags)	Rychlá progresse posturální nestability Neprogredující motorické příznaky u pacienta bez terapie Časná bulbární symptomatika (vážná dysfonie, dysartrie nebo dysfagie) Dechové obtíže Vážná autonomní dysfunkce v prvních pěti letech nemoci (ortostatická hypotenze, močová retence či inkontinence) Časné pády z důvodu posturální instability Dystonie, kontraktury (v prvních deseti letech) Absence non-motorických příznaků typických pro PN po pěti letech trvání nemoci (poruchy spánku, autonomní dysfunkce, hyposmie, psychiatrické obtíže) Jinak nevysvětlitelné pyramidové příznaky (slabost a hyperreflexie) Příznaky parkinsonismu vyskytující se symetricky (symetrický začátek, bez stranové predilekce)
Klinicky jasně stanovená PN (≥ 90% pravděpodobnost)	Přítomna alespoň dvě podpůrná kritéria, nepřítomna vylučující kritéria ani alarmující znamení
Klinicky pravděpodobná PN (≥80% pravděpodobnost)	Nepřítomna vylučující kritéria, v případě výskytu alarmujících znamení (red flags, v maximálním počtu 2), musí být ve stejném počtu přítomna podpůrná kritéria

buněk ve striatu, je jedním z kritérií vylučujících diagnózu PN. Protože obě zmíněná zobrazovací vyšetření hodnotí odlišnou patologii v mozku pacientů se synukleionopatií, nelze obě metody přímo porovnávat. Obecně lze říci, že senzitivita DaTscan závisí na trvání nemoci – nižší senzitivita byla patrna v časných stádiích a narůstala s klinickou progresí nemoci (Jesus-Ribeiro et al., 2016). Naopak TCS je vhodná ke stanovení rizika nemoci, ale nikoliv ke sledování vývoje v čase (Berg, Godau et Walter, 2008). Například pro srovnání PN vs. HC studie Bor-Seng-Shu a kol. (2014) vykazovala senzitivitu TCS 100 %, specifickost 78 %, tedy velmi podobnou senzitivitě a specifickostí DaTscan (100 % a 89 %). Ovšem hodnoty senzitivity a specifity pro TCS jsou v této studii vyso-

ké v porovnání s výsledky metaanalýzy (Li et al., 2016), která hodnotila 31 studií s celkem 4 386 účastníky a referovala 83% senzitivitu a 87% specifickost TCS v diagnostice PN vs. HC. Dle Bártové a kol. (Bártová et al., 2014) (srovnání PN vs. APS, ET) byla v diagnostice PN senzitivita TCS 89,7 %, specifickost TCS 60,0 %, tedy o něco nižší než senzitivita (96,6 %) a specifickost (70,0 %) DaTscan, přičemž obě metody spolu korelovaly u 84 % všech pacientů. Většina studií ale korelaci mezi TCS a DaTscan nepotvrdila.

Role TCS v odlišení PN a atypických parkinsonských syndromů

Rozlišení mezi PN a atypickými parkinsonskými syndromy (APS) zvláště v počátcích

onemocnění je náročné a TCS vyšetření může být nápomocné, avšak ne přímo diagnostické. Pro pacienty s PN je typickým nálezem unilaterální (asymetrická) hyperechogenita SN (Ressner et al., 2007) bez nálezů hyperechogenity nucleus lentiformis (LN). U pacientů s progresivní supranukleární paralýzou (PSP) či mnohočetnou systémovou atrofií s parkinsonismem (MSA-P) může být patrna hyperechogenita LN bez nálezů hyperechogenity SN (Richter et al., 2019). K odlišení PSP od MSA může pomoci změření šířky třetí komory, která je větší (> 10 mm) u pacientů s PSP na rozdíl od MSA či PN (Bouwman et al., 2010). U většiny pacientů se syndromem kortikobazální degenerace (CBS) byla nalezena hyperechogenita SN i LN, šířka třetí komory byla většinou v normě (Bouwman et al., 2010). Výše zmíněné ultrazvukové nálezy se však v rámci jednotlivých studií liší, echogenita SN u APS může být i normální, zejména u MSA se zdají být nálezy nejméně konzistentní.

Role TCS v diagnostice DLB

Při diagnostice DLB bychom se měli řídit revidovanými kritérii (Mc Keith et al., 2017) (tabulka 2). Zásadní je přítomnost demence, která se objeví nejpozději jeden rok po nástupu parkinsonismu, přičemž nejvýraznějším rysem je porucha pozornosti, exekutivní dysfunkce, porucha zrakového vnímání a zrakově-prostorových funkcí. Hyperechogenita SN v kritériích pro diagnostiku DLB zahrnuta není. Naopak pozitivita vyšetření pomocí DaTscan je jedním z tzv. indikativních biomarkerů (tabulka 2) (Mc Keith et al., 2017).

V rámci diferenciální diagnostiky je zejména důležité odlišit DLB od nejčastější příčiny demence ve stárnoucí populaci, tedy od Alzheimerovy nemoci (AN). Rozlišením mezi AN a DLB za pomoci ultrazvukového vyšetření se zabývali Favaretto a kol. (Favaretto et al., 2016). Studie se zúčastnilo celkem 71 dobrovolníků – 22 s diagnózou DLB, 28 s diagnózou AN a 21 starších zdravých dobrovolníků. Hyperechogenita SN byla patrna u všech jedinců s diagnózou DLB, u většiny byl nález stranově symetrický (u 45 % mírně zvýšená echogenita, u 13 % unilaterálně výrazná echogenita, u 41 % bilaterálně výrazná echogenita). Hyperechogenita SN

Tab. 2. Revidovaná kritéria pro klinickou diagnostiku možné a pravděpodobné demence s Lewyho tělísky (Mc Keith et al., 2017)

Základ pro diagnostiku DLB	Přítomnost demence Významné zhoršení paměti se nemusí nutně objevit v časných stádiích nemoci, je však patrna progres; objevuje se porucha pozornosti, exekutivní dysfunkce a porucha zrakového vnímání
Hlavní klinické znaky	Fluktuace kognitivních schopností, především pozornosti Zrakové halucinace, bývají většinou detailní Porucha chování v REM spánku – často se vyskytuje mnoho let před jinými příznaky Známky parkinsonismu – bradykineze, klidový třes nebo rigidita
Podpůrné klinické znaky	Významná senzitivita k antipsychotikům Posturální instabilita, časté pády, synkopy Autonomní dysfunkce – zácpa, ortostatická hypotenze, močová inkontinence Nadměrná denní spavost Hyposmie Halucinace (kromě zrakových), desiluze Apatie, úzkost, deprese
Diagnostické biomarkery	Snížená hustota dopaminových receptorů v bazálních gangliích zjištěná DaTscan vyšetřením Snížené vychytávání metaiodobenzylguanidu srdeční svalovinou Porucha chování v REM spánku potvrzena polysomnografií
Podpůrné biomarkery	Relativní zachování mediálních částí temporálních laloků dle CT/MR Celkové snížení aktivity na DaTscan s akcentací okcipitálně Zpomalení aktivity na EEG
Pravděpodobná DLB:	
a) Přítomnost dvou nebo více hlavních klinických znaků, s nebo bez přítomnosti orientačních biomarkerů	
b) Přítomnost pouze jednoho hlavního klinického znaku s přítomností jednoho nebo více orientačních biomarkerů	
Neměla by být diagnostikována pouze na základě přítomnosti biomarkerů	
Možná DLB:	
a) Přítomnost pouze jednoho hlavního klinického znaku, bez přítomnosti orientačních biomarkerů	
b) Přítomnost jednoho nebo více orientačních biomarkerů, bez přítomnosti hlavních klinických znaků	
DLB je méně pravděpodobná:	
a) V přítomnosti jiné tělesné choroby, např. cerebrovaskulární, která částečně nebo úplně vysvětluje klinický obraz	
b) Pokud jsou známky parkinsonismu jediným hlavním klinickým znakem a objeví se již ve stadiu pokročilé demence	
DLB by měla být diagnostikována, pokud se demence objeví před nebo současně se známkami parkinsonismu, můžeme se řídit pravidlem odstupu jednoho roku.	

vykazovalo 50 % jedinců s AN (u většiny nález asymetrický) a 30 % kontrolních subjektů. Po zohlednění velikosti SN a indexu asymetrie (1,15) byla stanovena senzitivita 88,9 % a specifita 81,2 % pro rozlišení mezi DLB a AN pomocí TCS vyšetření, přičemž index asymetrie vyjadřuje poměr mezi větší a menší plochou SN. Walter et al. (Walter et al., 2006) se zabývali využitím TCS v diferenciální diagnostice pacientů s DLB, pacientů s PN a demencí a pacientů s PN bez demence. Alespoň unilaterální hyperechogenitu SN vykazovali všichni pacienti s DLB, 97 % pacientů s PN s demencí a 94 % pacientů s PN netrpících demencí. Zkombinováním nálezu hyperechogenity SN, indexu asymetrie a věku počátku onemocnění bylo možné rozlišit mezi PN s demencí a DLB se

senzitivitou 96 %, specificitou 80 % a pozitivní prediktivní hodnotou 93 %.

Role TCS v diagnostice prodromálních stadií PN a DLB

V roce 2019 byla publikována aktualizovaná MDS (Movement Disorder Society) **kritéria pro diagnostiku prodromální PN**, zatím však využitelná jen pro vědecké účely (Heinzel et al., 2019). Rozlišujeme tři stadia časné PN – preklinické (neurodegenerativní proces již začal, pacient je prozatím bez příznaků), prodromální (jsou přítomny některé symptomy, diagnóza prozatím nemůže být stanovena) a stadium klinických příznaků PN (Berg et al., 2015). Pro detaily viz tabulka 3.

McKeith a kol. (Mc Keith et al., 2020) v roce 2020 publikovali **kritéria pro diagnostiku**

DLB v prodromální fázi se symptomy naznačujícími možný vývoj v DLB. Kritéria slouží prozatím k vědeckým účelům. Prodromální fáze DLB je dle McKeith a kol. rozdělena na prodromální DLB s mírnou kognitivní poruchou (MCI-LB; mírná kognitivní porucha s Lewyho tělísky), prodromální DLB s deliriózními stavy a prodromální DLB s psychiatrickými symptomy. Hlavní klinické příznaky a diagnostické biomarkery pro diagnostiku MCI-LB jsou vypsány v tabulce 4. Pro ostatní zmiňované podtypy prodromální DLB doposud nebyly zveřejněny studie s diagnostickými biomarkery.

Pro hodnocení role TCS v diagnostice prodromálních stadií PN a DLB jsme na portálu PubMed vyhledali 23 studií. Mnoho z nich probíhalo longitudinálně ve dvou krocích. Nejprve byli všichni dobrovolníci (jednak zdraví jedinci, ale také jedinci s přítomností rizikových faktorů PN) vyšetřeni metodou TCS a s odstupem 1–10 let bylo posouzeno, zda došlo k rozvoji PN nebo DLB. Byl zkoumán i vztah hyperechogenity SN a mnohých dalších rizikových faktorů jako například ztráty čichu, deprese či zácpy. Mnoho studií bylo zaměřeno na výskyt hyperechogenity SN u pacientů s idiopatickou poruchou chování v REM spánku (iRBD), tj. všeobecně uznávaného prodromálního stadia synukleinopatií, zejména PN a DLB (Reichmann, 2017). Studie zabývající se rolí TCS v diagnostice PN a DLB jsou řazeny do podkapitol dle skupiny vyšetřovaných jedinců, pro více detailů viz tabulka 5. Jak již bylo zmíněno výše, hyperechogenita SN není závislá na závažnosti choroby a její progresi, ultrazvuková diagnostika tedy slouží pouze k odhalení rizika nemoci, neslouží k její monitoraci (Berg, Godau et al., 2008).

Role TCS v diagnostice prodromální PN (viz též přehledná tabulka 5)

Berg a kol. (2001) zjišťovali, zda hyperechogenita SN souvisí s alterací motorických funkcí u starších lidí (nad 60 let). Jedinci se zjištěnou hyperechogenitou SN vykazovali častěji a také významněji parkinsonskou symptomatologií (hodnoceno dle standardizované škály UPDRS III) než jedinci bez

Tab. 3. Věrohodnostní poměry rizikových a prodromálních markerů prodromální Parkinsonovy nemoci (Heinzel et al., 2019)

Rizikové markery	LR+	LR-
Mužské pohlaví	1,2 (muž)	0,8 (žena)
Pravidelná expozice pesticidům	1,5	Neaplikovatelné
Expozice rozpouštědlům	1,5	Neaplikovatelné
Vyhýbání se kofeinu	1,35	0,88
Kouření		
Aktivní kuřáctví	Neaplikovatelné	0,51
Nekuřáctví	1,2	Neaplikovatelné
Stop kuřáctví	Neaplikovatelné	0,91
Přibuzenství prvního stupně s jedincem trpícím PN	2,5	Neaplikovatelné
Nositel známé genetické mutace PN	Závisí na věku a konkrétní mutaci (2,5–20,0)	Neaplikovatelné
Polygenní riziko onemocnění	1,57	0,45
Hyperechogenita SN	3,4	0,38
Diabetes mellitus II. typu	1,5	0,97
Fyzická inaktivita	1,3	0,91
Nízká plazmatická hladina urátů	1,8 (muži)	0,88 (muži)
Prodromální markery	LR+	LR-
Porucha chování v REM spánku polysomnograficky prokázaná	130	0,65
Možná porucha chování v REM spánku zjištěná dotazníkem	2,8	0,89
Abnormální nálezy DaTscan	43,3	0,66
Subklinický parkinsonismus (UPDRS III skóre vyšší než 3 body s výjimkou akčního třesu nebo vyšší než 6 bodů s výjimkou posturálního i akčního třesu)	9,6	0,55
Abnormita v motorických testech	3,5	0,60
Ztráta čichu	6,4	0,40
Zácpa	2,5	0,82
Nadměrná denní spavost	2,7	0,86
Ortostatická hypotenze	18,5	0,88
Symptomatická ortostatická hypotenze	3,2	0,80
Erektivní dysfunkce	3,4 (muži)	0,87 (muži)
Močová inkontinence (stresová)	2,0	0,90
Deprese, úzkosti	1,6	0,88
Globální kognitivní deficit	1,8	0,88

Diagnostická kritéria pro stanovení prodromální PN vychází ze stanovení pravděpodobnosti, s jakou má daný jedinec PN (Berg et al., 2015). Prvním krokem je stanovení prevalence prodromální PN dle věku. Ve výpočtu je zohledněna prevalence, incidence a kumulativní riziko PN. Druhým krokem je započítání věrohodnostního poměru (LR = likelihood ratio) stanovených rizikových a prodromálních markerů. Pozitivní LR určuje, kolikrát pozitivní test pravděpodobnost nemoci zvýší, negativní LR určuje, kolikrát negativní test pravděpodobnost nemoci sníží (Heinzel et al., 2019). Konkrétní rizikové a prodromální markery PN jsou vypsány v tabulce 3, včetně jejich LR. Pro náš článek je důležité, že mezi rizikové markery je řazena také hyperechogenita SN. U každého pacienta se snažíme získat co nejvíce informací stran přítomnosti rizikových či prodromálních markerů. Pravděpodobná prodromální PN znamená, že je pravděpodobnost vyšší než 80 %.

Tab. 4. Kritéria pro diagnostiku pravděpodobné a možné MCI-LB (McKeith et al., 2020)

Základ pro diagnostiku MCI-LB	Narušení jedné nebo více kognitivních domén, zachována soběstačnost
Hlavní klinické znaky	Fluktuace kognitivních schopností a pozornosti Zrakové halucinace Porucha chování v REM spánku Známky parkinsonismu (bradykineze, klidový třes nebo rigidita)
Diagnostické biomarkery	Snížené vychytávání dopaminu na DaTscan Polysomnograficky prokázaná RBD Snížené vychytávání meta-iodobenzylguanidinu myokardem
Pravděpodobná MCI-LB	
a) přítomnost minimálně dvou hlavních klinických znaků, bez nebo s přítomností orientačních biomarkerů	
b) přítomnost jednoho hlavního klinického znaku společně s alespoň jedním biomarkerem	
Možná MCI-LB	
a) přítomnost jednoho hlavního klinického znaku, bez přítomnosti biomarkeru	
b) přítomnost minimálně jednoho diagnostického biomarkeru, bez přítomnosti hlavního klinického znaku	
Podpůrné klinické znaky	viz Tab. 2

SN hyperechogenity. Pozitivní ultrazvukový nálezy je považován za jeden z rizikových faktorů PN, jelikož ne všichni jedinci se zjištěnou hyperechogenitou SN vykazovali známky zpomalení hybnosti. PN se plně rozvinula pouze u dvou pacientů (celkem z 11 vykazujících SN hyperechogenitu). V jiné studii Berg a kol. (2002) jedinci s hyperechogenní SN vykazovali snížené vychytávání dopaminu ve striatu pomocí DaTscan, což naznačovalo subklinické poškození nigrostriatálního systému. Behnke a kol. (2007) porovnávali výsledky ultrazvukového vyšetření s motorickými a kognitivními schopnostmi u skupiny velmi starých lidí (ve věku 86–95 let) bez diagnostikovaného extrapyramidového onemocnění – ve vyšetřované skupině však všichni vykazovali mírné motorické příznaky (snížené synkineze, bradykineze, anteflexe trupu atd.). Hyperechogenita SN byla nalezena u 46 % subjektů (častěji u mužů) a souvisela s přítomností extrapyramidových symptomů a vyšší UPDRS III skóre. Nebyla nalezena korelace mezi velikostí SN a věkem či kognitivními schopnostmi vyšetřovaných. U velmi starých lidí je tedy nálezy hyperechogenity SN, jakož i minimálních symptomů parkinsonismu, častý. V další studii Berg a kol. (2013) byli pomocí TCS vyšetřeni zdraví dobrovolníci starší 50 let (n = 1 847). S odstupem tří let byla u 11 z nich diagnostikována PN, přičemž 80 % těchto nově diagnostikovaných na počátku vykazovalo hyperechogenitu SN (v případě zdravých jedinců pouze 18,3 %). Z toho plyne 17,4krát vyšší riziko onemocnění PN v případě nálezu SN hyperechogenity v časovém horizontu tří let. Většina byla vyšetřena i po pěti letech od vstupní návštěvy, PN byla nově diagnostikována u dalších deseti lidí. Jedinci s hyperechogenní SN měli v časovém horizontu pěti let 20,4krát vyšší riziko onemocnění než jedinci bez tohoto markeru. Dle této studie je senzitivita TCS 82,4 %, specifita 82,5 %, pozitivní prediktivní hodnota 6,5 % a negativní prediktivní hodnota 99,7 % pro diagnostikování prodromální PN. V návaznosti na poslední zmíněnou studii proběhla takzvaná PRIPS studie (Berg et al., 2013), mající za úkol najít nejlepší kombinaci prediktivních faktorů s nejvyšší specifitou a senzitivitou

Tab. 5. Souhrn zmíněných studií zabývajících se diagnostikou prodromální PN pomocí TCS

Autoři	Subjekty (n)	Charakter studie	Vyšetření	Zaměření/cíle studie	Hlavní výsledky
Berg a kol. (2001)	Zdraví, starší 60 let, n = 93	Průřezová	UZ vyšetření, klinické vyšetření hybnosti	Souvislost SN echogenity s alterací hybnosti	Hyperechogenita SN souvisí s výskytem parkinsonské symptomatologie
Berg a kol. (2002)	Zdraví jedinci, n = 20 (10 SN+, 10 SN-)	Průřezová	UZ vyšetření, klinické vyšetření, neuropsychologické vyšetření, DaTscan	Souvislost hyperechogenity SN s výsledky neurologického, neuropsychologického a DaTscan vyšetření	Jedinci se SN hyperechogenitou vykazovali snížené vychytávání dopaminu ve striatu, vyšetření motoriky a kognitivních schopností neprokázalo rozdíly
Sommer a kol. (2004)	Pacienti s idiopatickou hyposmií, n = 30	Průřezová	UZ vyšetření, čichové testy, neurologické vyšetření, v případě SN+ bylo doplněno DaTscan	Zda idiopatická ztráta čichu může poukazovat na nigrostriální degeneraci	SN hyperechogenita byla zjištěna u 11 pacientů, 3 z nich vykazovali klinické známky parkinsonismu, 5 mělo abnormální DaTscan
Walter a kol. (2004)	Nositelé mutace v genu Parkin, n = 14 (7 symptomatických a 7 asymptomatických)	Průřezová	UZ vyšetření, DaTscan	Srovnání SN hyperechogenity u symptomatických a asymptomatických nositelů mutace v genu Parkin, úloha v diagnostice preklinických stadií	Abnormální UZ i DaTscan nález u všech symptomatických a 3 asymptomatických nositelů, normální UZ i DaTscan nález u 2 asymptomatických, abnormální UZ a normální DaTscan nález u 2 asymptomatických
Schweitzer a kol. (2007)	Zdraví, starší 50 let, n = 1 120	Průřezová	UZ vyšetření, epidemiologický dotazník (vzdělání, rodinná anamnéza, osobní anamnéza, užívání léků, abúzus, sociální anamnéza, expozice toxinům)	Zhodnocení vztahu hyperechogenity SN a četných rizikových faktorů	Pouze pozitivní rodinná anamnéza a mužské pohlaví jsou významně spjatý s nálezem hyperechogenity SN
Behnke a kol. (2007)	Velmi staří, netrpící poruchou hybnosti, n = 33	Průřezová	UZ vyšetření, vyšetření motoriky a kognitivních schopností	Souvislost hyperechogenity SN s motorickým a kognitivním deficitem	Hyperechogenita SN korelovala s přítomností extrapyramidových symptomů (u nikoho nebyla splněna UK PDS Brain bank kritéria (Marsili, Rizzo et Colosimo, 2018))
Gaenslen a kol. (2008)	Pacienti s parkinsonským syndromem, t. č. určeným, n = 60 (po stanovení diagnózy: 43 PN, 13 APS (6 MSA, 4 PSP, 2 CBD), 4 jiné diagnózy	Longitudinální (1 rok)	UZ vyšetření, klinické vyšetření, za 12 měsíců klinické vyšetření zopakováno, stanovena diagnóza, v případě nejistoty doplněno DaTscan vyšetření	Využití UZ k diagnostice časných stadií parkinsonských syndromů	Senzitivita UZ vyšetření v případě idiopatické PN 94,9 %, specifita 85,7 %, v případě odlišení od APS senzitivita 66,7 %, specifita 68,6 %
Iranzo a kol. (2010)	Pacienti s idiopatickou RBD, n = 43	Longitudinální (5 let)	UZ vyšetření, DaTscan, s odstupem 2–5 let klinické vyšetření	Zda se u pacientů s idiopatickou RBD, kteří vykazují abnormální DaTscan a hyperechogenitu SN, rozvine neurodegenerativní choroba vázaná na nigrostriální degeneraci	Abnormální DaTscan u 17 (40 %), hyperechogenní SN u 14 (36 %), alespoň jedna vyšetřovací metoda patologická u 27 (63 %); celkem 8 pozitivně testovaných (30 %) onemocnělo (5 PN, 2 DLB, 1 MSA)
Liepert a kol. (2011)	Zdraví, starší 50 let, n = 1 204	Průřezová	UZ vyšetření	Souvislost mezi hyperechogenitou SN a premotorickými markery	Hyposmie se vyskytla u 25,4 % (24,1 % SN- a 31,9 % SN+), mírné parkinsonské příznaky u 9,7 % (6,4 % SN- a 26,7 % SN+), deprese u 11,4 % (5,8 % u SN- a 7,3 % u SN+), zácpa u 6 % (15,9 % SN- a 19,7 % SN+)
Kim a kol. (2012)	Pacienti s ET nebo PN, n = 111 (47 PN, 64 ET)	Průřezová	UZ vyšetření, klinické vyšetření, zjišťování RF	Vztah hyperechogenity SN a premotorických příznaků PN u pacientů s ET a PN	Hyperechogenita SN byla nalezena v případě 74,5 % pacientů s PN, 12,5 % pacientů s ET a 10 % zdravých kontrol; ve skupině pacientů s ET i PN byla prokázána souvislost mezi velikostí SN a přítomností premotorických příznaků
Berg a kol. (2013)	Zdraví, starší 50 let, n = 1 847 (1 271 dobrovolníků dostupných i po 5 letech)	Longitudinální (5 let)	UZ vyšetření, s odstupem 3 a poté i 5 let klinické vyšetření	Vliv SN hyperechogenity jako prediktivního faktoru pro vznik PN	S odstupem tří let byla PN diagnostikována u 11 lidí (80 % na počátku vykazovalo SN+) = 17,4krát vyšší riziko onemocnění; po dalších dvou letech byla PN zjištěna u 10 lidí (77,8 % na počátku vykazovalo SN+) = 20,4krát vyšší riziko onemocnění
Berg a kol. (2013)	Zdraví, starší 50 let, n = 1 847	Longitudinální (5 let)	UZ vyšetření, klinické vyšetření, dotazník (věk, mužské pohlaví, rodinná anamnéza, hyposmie, zhoršení motorických funkcí)	Určení nejlepší kombinace prediktivních faktorů s nejvyšší specifikitou a senzitivitou pro časnou detekci PN	Hyposmie společně s pozitivní rodinnou anamnézou dosáhly senzitivity 100 % a hyposmie společně s mírným narušením motorických funkcí dosáhly senzitivity 90 %

Tab. 5. Souhrn zmíněných studií zabývajících se diagnostikou prodromální PN pomocí TCS – pokračování

Autoři	Subjekty (n)	Charakter studie	Vyšetření	Zaměření/cíle studie	Hlavní výsledky
Sprenger a kol. (2016)	Pacienti s ET, n = 70 (54 se dostavilo k neurologickému vyšetření po 6 letech)	Longitudinální (6 let)	UZ vyšetření, klinické vyšetření	Zda hyperechogenita SN u pacientů s ET naznačuje vyšší riziko onemocnění PN	Jedinci s ET, kteří na počátku vykazovali hyperechogenní SN měli 7x vyšší riziko onemocnění PN než jedinci bez tohoto ultrazvukového markeru.
Noyce a kol. (2018)	Zdraví jedinci, n = 71 (46 s nejvyšším předpokládaným rizikem onemocnění a 25 méně rizikových)	Průřezová	UZ vyšetření, on-line dotazník (hyposmie, porucha chování v REM spánku, test klepání prsty), klinické vyšetření	Vliv hyperechogenity SN a abnormálního nálezu na DaTscan na výskyt motorických i non-motorických známek PN	Výsledky DaTscan souvisely s příznaky motorickými (UPDRS skóre, test klepání prsty) i nonmotorickými (hyposmie, porucha chování v REM spánku), hyperechogenita SN souvisela pouze s příznaky motorickými
Cardaioli a kol. (2019)	Pacienti s ET, PN a kontroly, n = 188 (79 pacientů s PN, 59 s ET, 50 kontrolních subjektů)	Longitudinální (3 roky)	UZ vyšetření, za tři roky klinické vyšetření	Zda hyperechogenita SN u pacientů s ET naznačuje vyšší riziko onemocnění PN	Celkem 11 (18,6%) pacientů s ET po 3 letech vykazovalo známky parkinsonismu, u dalších 9 (15,3%) pacientů s ET byla naplněna diagnostická kritéria pro pravděpodobnou PN; hyperechogenita SN je typická pro 15% pacientů s ET
Mahlknecht a kol. (2020)	Subjekty bez diagnostikovaného extrapyramidového onemocnění n = 539	Longitudinální (10 let)	UZ vyšetření, klinické vyšetření vč. hyposmie, kontrola po 5 a následně i po 10 letech	Zhodnocení rizika rozvoje PN u subjektů s hyperechogenní SN, hyposmií a mírnými parkinsonskými příznaky	V průběhu 10 let se PN rozvinula u 20 subjektů; relativní riziko rozvoje PN v průběhu 10 let bylo v případě hyperechogenity SN 7,43, v případě hyposmie 3,60 a v případě mírných parkinsonských příznaků 5,52; relativní riziko onemocnění v případě hyposmie zůstávalo stejné, kdežto rizikovost SN hyperechogenity a mírných parkinsonských příznaků byla v prvních 5 letech vyšší
Miyamoto a kol. (2020)	Pacienti s idiopatickou RBD, n = 34	Longitudinální (10 let)	Ultrazvukové vyšetření SN, čichové testy, s odstupem 10 let klinické vyšetření	Zda nález hyperechogenity SN u pacientů s IRBD zvyšuje riziko onemocnění PN či DLB	Celkem 14 (41,2%) pacientů vykazovalo na počátku hyperechogenní SN, 8 z nich (57,4%) onemocnělo (5 PN, 3 DLB); normoechogenní SN vykazovalo na počátku 20 pacientů, 5 z nich (25%) onemocnělo (1 PN, 4 DLB)

K popisu spolehlivosti určité diagnostické metody či testu využíváme pojmy: senzitivita, specifita, pozitivní prediktivní hodnota a negativní prediktivní hodnota. Senzitivita je schopnost diagnostického testu správně určit jedince jako nemocného, počítá se vydělením počtu správně diagnostikovaných nemocných osob celkovým počtem nemocných osob (správně pozitivní + falešně negativní) (Parikh et al., 2008). Specifita je naopak schopnost testu správně určit jedince jako zdravého, počítá se vydělením počtu správně určených zdravých osob celkovým počtem zdravých osob (správně negativní + falešně pozitivní) (Parikh et al., 2008). Pozitivní prediktivní hodnota vyjadřuje procento jedinců pozitivně testovaných, kteří jsou skutečně nemocní. Počítá se vydělením počtu správně diagnostikovaných nemocných osob celkovým počtem pozitivně testovaných (správně pozitivní + falešně pozitivní) (Parikh et al., 2008). Negativní prediktivní hodnota vyjadřuje naopak procento jedinců negativně testovaných, kteří jsou skutečně zdraví. Počítá se vydělením počtu správně negativně testovaných osob celkovým počtem negativně testovaných (správně negativní + falešně negativní) (Parikh et al., 2008).

pro časnou detekci PN. Kromě vyšetření SN byl také zohledněn věk, mužské pohlaví, pozitivní rodinná anamnéza PN, hyposmie i nenápadné zhoršení motorických funkcí (minimální hybné symptomy parkinsonismu). Po třech letech byli všichni dostupní účastníci (n = 1 535) vyšetřeni k posouzení přítomnosti PN. Žádný z uvedených faktorů nedosáhl sám o sobě cílové senzitivity ani specifity (nad 90%). Ze všech možných kombinací dvou faktorů, pouze hyposmie společně s pozitivní rodinnou anamnézou dosáhly senzitivity 100% (specifita 65,4%) a hyposmie společně s mírným narušením motorických funkcí dosáhly cílové senzitivity 90% (specifita 56,0%). Dle autorů bychom tedy nejprve měli zohlednit věk, hyposmií a minimální parkinsonismus, a po-

té vyšetřit echogenitu SN. Senzitivita tohoto postupu byla 80,0%, specifita 90,6%, pozitivní prediktivní hodnota však pouze 6,1%. Studie Noyce a kol. (2018) se soustředila na motorické i nemotorické symptomy prodromální PN (hyposmie, porucha chování v REM spánku, celkové UPDRS skóre hodnotící hybné symptomy parkinsonismu, test klepání prsty) u doposud zdravých jedinců a jejich souvislost se změnami na DaTscan a změnou echogenity SN. Dobrovolníci byli vybráni dle on-line dotazníku, jehož součástí byl i test klepání prsty (finger tapping). Skupina s předpokládaným vyšším rizikem rozvoje PN vykazovala horší výsledky DaTscan i vyšší echogenitu SN než skupina s předpokládaným nižším rizikem. Studie od autorů Sommer a kol. (2004) se zabývala

tím, zda idiopatická ztráta čichu může poukazovat na nigrostriatální degeneraci. Bylo vyšetřeno 30 lidí s idiopatickou hyposmií, přičemž hyperechogenita SN byla zjištěna u 11 z nich. Klinické známky parkinsonismu byly popsány v případě 3 pacientů se SN hyperechogenitou. Ultrazvukové vyšetření SN u pacientů s idiopatickou hyposmií je tedy nápomocné při vyhledávání jedinců ve zvýšeném riziku rozvoje PN. Walter a kol. (2004) se zabývali studiem symptomatických i asymptomatických nositelů mutace v genu Parkin. Vyšší echogenita SN byla spojena s mutací na obou alelách. Vyšetření SN se tedy jeví jako vhodná screeningová metoda pro detekci preklinického parkinsonismu i u jedinců s touto genetickou mutací. V roce 2007 byla provedena velká průřezová

studie Schweitzer a kol. (2007) hodnotící vztah hyperechogenity SN s výskytem mnohých faktorů (pozitivní rodinná anamnéza, expozice toxinům, kouření, alkohol, stupeň vzdělání, zaměstnání, deprese, chronická zácpa a jiné) u starších 50 let bez známek PN. V této studii byla prokázána souvislost hyperechogenity SN s pozitivní rodinnou anamnézou a také s mužským pohlavím. Liepelt a kol. (2011) se ve své studii zabývali vztahem hyperechogenity SN a dalších pre-motorických markerů PN u zdravých dobrovolníků starších 50 let, z nichž vykazovalo 16 % hyperechogenitu SN. Souběh dvou a více rizikových faktorů byl častější u subjektů s hyperechogenitou SN (9,2 % vs. 2,1 %). Mahlknecht a kol. (2020) hodnotili riziko rozvoje PN v časovém horizontu deset let u subjektů s hyperechogenitou SN, hyposmií a mírnými parkinsonskými příznaky. V průběhu deseti let se PN rozvinula u 3,7 % zúčastněných. Na rozdíl od jedinců, kteří neonemocněli, nově diagnostikovaní vykazovali na počátku vyšší echogenitu SN a vyšší UPDRS III skóre. Všichni dobrovolníci byli vyšetřeni již po pěti letech, kdy se PN rozvinula u 11 pacientů (u 8 z nich byla na počátku zjištěna SN hyperechogenita). S odstupem dalších pěti let se PN rozvinula u 9 pacientů (z nichž 4 na počátku vykazovali hyperechogenitu SN). Relativní riziko rozvoje PN v průběhu 5 a 10 let v případě hyposmie zůstávalo stejné (3,0 vs. 3,6), kdežto relativní riziko v případě SN hyperechogenity a mírných parkinsonských příznaků bylo v prvních 5 letech vyšší než v druhých pěti letech (SN hyperechogenita 24,7 vs. 7,4, mírné parkinsonské příznaky 7,7 vs. 5,5). Z uvedeného lze vyvodit, že hyperechogenita SN by mohla být vhodným markerem časné fenokonverze.

Role TCS v diagnostice prodromální DLB

Zatím jsme nenalezli studii, která by prospektivně hodnotila přínos TCS v diagnostice prodromální MCI-LB nebo v predikci DLB u pacientů s MCI. Není zatím ani známo, zda TCS pomůže vyhledat osoby v riziku prodromální DLB u osob s depresí, delíriem nebo halucinacemi/psychózou jako možným počátečním symptomem DLB.

Role TCS (a DaTscan) pro stanovení rizika fenokonverze iRBD do synukleinopatie

Ve studii Iranzo a kol. (2010) abnormální nález na DaTscan vykazovalo 40 % pacientů s iRBD, nález hyperechogenity SN 36 % pacientů. Alespoň jedna vyšetřovací metoda byla patologická u 63 % subjektů. Synukleinopatií (PN, DLB, MSA) onemocnělo v časovém horizontu 2–5 let od zobrazovacího vyšetření 30 % pozitivně testovaných. Nebyla nalezena korelace mezi mírou vychytávání radiofarmaka nebo velikostí hyperechogenity SN a věkem pacienta, věkem počátku RBD, trváním RBD či celkovým UPDRS III skóre. Jedinci s normálním DaTscan a zároveň normoechogenitou SN neonemocněli synukleinopatií. Kombinací obou metod získáme senzitivitu 100 % a specifitu 55 % pro stanovení rizika konverze iRBD do synukleinopatie za dobu 2–5 let. Vyšší riziko fenokonverze u pacientů s iRBD a hyperechogenitou SN potvrzuje i studie Miyamoto a kol. (2020).

Role TCS v diagnostice prodromální PN u pacientů s ET

Studie u pacientů s esenciálním třesem (ET) většinou popisují normální echogenitu SN, zdá se však, že přítomnost ET může být spojena s vyšším rizikem rozvoje PN (Thenganatt et Jankovic, 2016; Tan et al., 2008; Fekete et Jankovic, 2011; Shahed et Jankovic, 2007). Proto se studie Kim a kol. (2012) zaměřila na možný vztah hyperechogenity SN a typických pre-motorických příznaků PN u pacientů s ET ve srovnání s pacienty s PN. Hyperechogenita SN byla nalezena v případě 74,5 % pacientů s PN, 12,5 % pacientů s ET a 10 % zdravých kontrol. U pacientů s ET i PN byla prokázána významná souvislost mezi velikostí SN a přítomností nemotorických příznaků, především zácpy a RBD, dále přítomností pozitivní rodinné anamnézy parkinsonismu a mužského pohlaví. Ve studii Sprenger a kol. (2016) jedinci s ET, kteří na počátku vykazovali hyperechogenitu SN, měli 7× vyšší riziko onemocnění PN než jedinci bez tohoto ultrazvukového markeru, senzitivita byla stanovena na 77,8 %, specifita 75,6 %. Ve studii Cardaioli a kol. (2019) byla po třech letech sledování naplněna diagnostická kritéria pro pravděpodobnou PN u 15,3 % pacientů s ET, přičemž dalších 18,6 % vykazovalo známky parkinsonismu. Změřené hodnoty echogenity SN se významně nelišily

u pacientů s PN a těch pacientů s ET, u kterých se později rozvinuly známky parkinsonismu. Lze tedy shrnout, že výsledky TCS studií podporují vyšší riziko onemocnění PN u pacientů s ET.

Role TCS v odlišení prodromální PN a časných forem APS

Studie Gaenslen a kol. (2008) se zabývala využitím TCS v případě časných stadií parkinsonských syndromů, kdy ještě nelze stanovit přesnou diagnózu. Celkem 60 dobrovolníků s parkinsonským syndromem dosud blíže nespecifikovaným bylo vyšetřeno nejprve pomocí UZ, a poté klinicky neurologicky. S odstupem 12 měsíců bylo klinické vyšetření zopakováno, v některých případech již mohla být stanovena diagnóza, v ostatních bylo doplněno DaTscan vyšetření. Idiopatická PN byla diagnostikována u 43 pacientů, APS u 13 pacientů (6 pacientů MSA, 4 PSP, 2 CBS), 4 pacientům byly sděleny jiné diagnózy. Senzitivita ultrazvukového vyšetření byla v případě diagnostiky PN 94,9 %, specifita 85,7 %, pozitivní prediktivní hodnota 94,9 % a negativní prediktivní hodnota 85,7 %. V případě odlišení prodromální PN a časných forem APS byla senzitivita 66,7 %, specifita 68,6 %, pozitivní prediktivní hodnota 35,5 % a negativní prediktivní hodnota 88,9 %. Z výsledků studie Gaenslen a kol. vyplývá, že podobně jako v případě DaTscan vyšetření lze sice TCS použít v časné diferenciální diagnostice mezi PN a APS, ale vyšetření nám samotnou diagnózu časné APS nestanoví.

Závěr

Výše uvedené studie prokazují souvislost mezi hyperechogenitou SN a alterací nigrostriatálního systému, a to již v prodromálních stadiích PN a DLB. Hyperechogenita SN je považována za jeden z rizikových faktorů PN, vyšetření TCS může napomoci při odlišení DLB od AN a k odlišení PN od APS, avšak samo o sobě nelze stanovit diagnózu. Hyperechogenita SN není závislá na závažnosti choroby ani na její progresi. TCS vyšetření může sloužit k plošnému screeningu pacientů v riziku synukleinopatií, zejména za přítomnosti dalších rizikových nemotorických symptomů a demografických faktorů, jako je vyšší věk, mužské pohlaví a pozitivní rodinná anamnéza onemocnění.

Práce vznikla za podpory grantu AZV č. NU20–04–00294.

LITERATURA

- Bártová P, Kraft O, Bernátek J, Havel M, Ressler P, Lango-vá K, Herzig R, Skoloudík D. Transcranial sonography and (123I)-FP-CIT single photon emission computed tomography in movement disorders. *Ultrasound Med Biol* 2014; 40(10): 2365–2371. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.05.014.
- Behnke S, Double KL, Duma S, Broe GA, Guenther V, Becker G, Halliday GM. Substantia nigra echomorphology in the healthy very old: Correlation with motor slowing. *NeuroImage* 2007; 34(3): 1054–1059. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.10.010.
- Berg D. In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography – a new approach for early detection of substantia nigra damage. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2006; 113(6): 775–780. doi: 10.1007/s00702-005-0447-5.
- Berg D, Behnke S, Seppi K, Godau J, Lerche S, Mahlknecht P, Liepelt-Scarfone I, Pausch C, Schneider N, Gaenslen A, Brockmann K, Srujies K, Huber H, Wurster I, Stockner H, Kiechl S, Willeit J, Gasperi A, Fassbender K, Gasser T, Poewe W. Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2013; 28(2): 216–219. doi: 10.1002/mds.25192.
- Berg D, Godau J, Seppi K, Behnke S, Liepelt-Scarfone I, Lerche S, Stockner H, Gaenslen A, Mahlknecht P, Huber H, Srujies K, Klenk J, Fassbender K, Maetzler W, Poewe W. The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20(1): 102–108. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03798.x.
- Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol* 2008; 7(11): 1044–1055. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70239-4.
- Berg D, Grote C, Rausch WD, Mäurer M, Wesemann W, Riederer P, Becker G. Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1999; 25(6): 901–904. doi:10.1016/S0301-5629(99)00046-0.
- Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, Gasser T, Goetz CG, Halliday G, Joseph L, Lang AE, Liepelt-Scarfone I, Litvan I, Marek K, Obeso J, Oertel W, Olanow CW, Poewe W, Stern M, Deuschl G. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2015; 30(12): 1600–1611. doi: 10.1002/mds.26431.
- Berg D, Roggendorf W, Schröder U, Klein R, Tatschner T, Benz P, Tucha O, Preier M, Lange KW, Reiners K, Gerlach M, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch Neurol* 2002; 59(6): 999–1005. doi: 10.1001/archneur.59.6.999.
- Berg D, Siefker C, Ruprecht-Dörfler P, Becker G. Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects. *Neurology* 2001; 56(1): 13–17. doi: 10.1212/wnl.56.1.13.
- Bor-Seng-Shu E, Pedrosa JL, Felicio AC, de Andrade DC, Teixeira MJ, Braga-Neto P, Batista IR, Barsottini OG, Borges V, Ferraz HB, Shih MC, Bressan RA, de Andrade LA, Walter U. Substantia nigra echogenicity and imaging of striatal dopamine transporters in Parkinson's disease: a cross-sectional study. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20(5): 477–481. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.01.015.
- Bouwman AEP, Vlaar AMM, Srujies K, Mess WH, Weber WEJ. Transcranial sonography for the discrimination of idiopathic Parkinson's disease from the atypical parkinsonian syndromes. *Int Rev Neurobiol* 2010; 90: 121–146. doi: 10.1016/S0074-7742(10)90009-3.
- Cardaioli G, Ripandelli F, Paolini Paoletti F, Nigro P, Simoni S, Brahimi E, Romoli M, Filidei M, Eusebi P, Calabresi P, Tamasco N. Substantia nigra hyperechogenicity in essential tremor and Parkinson's disease: a longitudinal study. *Eur J Neurol* 2019; 26(11): 1370–1376. doi: 10.1111/ene.13988.
- Desai Bradaric B, Patel A, Schneider JA, Carvey PM, Hendey B. Evidence for angiogenesis in Parkinson's disease, incidental Lewy body disease, and progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2012; 119(1): 59–71. doi: 10.1007/s00702-011-0684-8.
- Favaretto S, Walter U, Baracchini C, Pompanin S, Bussé C, Zorzi G, Ermani M, Cagnin A. Accuracy of transcranial brain parenchyma sonography in the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Eur J Neurol* 2016; 23(8): 1322–1328. doi: 10.1111/ene.13028.
- Fekete R, Jankovic J. Revisiting the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2011; 26(3): 391–398. doi: 10.1002/mds.23512.
- Gaenslen A, Unmuth B, Godau J, Liepelt I, Di Santo A, Schweitzer KJ, Gasser T, Machulla HJ, Reimold M, Marek K, Berg D. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. *Lancet Neurol* 2008; 7(5): 417–424. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70067-X.
- Heinzel S, Berg D, Gasser T, Chen H, Yao C, Postuma RB. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2019; 34(10): 1464–1470. doi: 10.1002/mds.27802.
- Iranzo A, Lomeña F, Stockner H, Valldeoriola F, Vilaseca I, Salamero M, Molinuevo JL, Serradell M, Duch J, Pavia J, Gallejo J, Seppi K, Högl B, Tolosa E, Poewe W, Santamaria J. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study [corrected]. *Lancet Neurol* 2010; 9(11): 1070–1077. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70216-7.
- Jesus-Ribeiro J, Freire A, Sargento-Freitas J, Sousa M, Silva F, Moreira F, Cunha MJ, Walter U, Januário C. Transcranial Sonography and DaTSCAN in Early Stage Parkinson's Disease and Essential Tremor. *Eur Neurol* 2016; 76(5–6): 252–255. doi: 10.1159/000452216.
- Kim J-S, Oh Y-S, Kim Y-I, Koo J-S, Yang D-W, Lee K-S. Transcranial sonography (TCS) in Parkinson's disease (PD) and essential tremor (ET) in relation with putative premotor symptoms of PD. *Arch Gerontol Geriatr* 2012; 54(3): e436–e439. doi: 10.1016/j.archger.2012.01.001.
- Li D-H, He Y-C, Liu J, Chen S-D. Diagnostic Accuracy of Transcranial Sonography of the Substantia Nigra in Parkinson's disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 20863. doi: 10.1038/srep20863.
- Liepelt I, Behnke S, Schweitzer K, Wolf B, Godau J, Wollenweber F, Dillmann U, Gaenslen A, Di Santo A, Maetzler W, Berg D. Pre-motor signs of PD are related to SN hyperechogenicity assessed by TCS in an elderly population. *Neurobiol Aging* 2011; 32(9): 1599–1606. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.10.004.
- Mahlknecht P, Stockner H, Marini K, Gasperi A, Djamshidian A, Willeit J, Kiechl S, Willeit J, Rungger G, Poewe W, Seppi K. Midbrain hyperechogenicity, hyposmia, mild parkinsonian signs and risk for incident Parkinson's disease over 10 years: A prospective population-based study. *Parkinsonism Relat Disord* 2020; 70: 51–54. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.12.008.
- Marsili L, Rizzo G, Colosimo C. Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease: From James Parkinson to the Concept of Prodromal Disease. *Front Neurol* 2018; 9: 156. doi: 10.3389/fneur.2018.00156.
- Martínez-Hernández R, Montes S, Higuera-Calleja J, Yescas P, Boll MC, Díaz-Ruiz A, Rios C. Plasma ceruloplasmin ferroxidase activity correlates with the nigral sonographic area in Parkinson's disease patients: a pilot study. *Neurochem Res* 2011; 36(11): 2111–2115. doi: 10.1007/s11064-011-0535-x.
- McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, Aarsland D, Galvin J, Attems J, Ballard CG, Bayston A, Beach TG, Blanc F, Bohnen N, Bonanni L, Bras J, Brundin P, Burn D, Chen-Plotkin A, Duda JE, El-Agnaf O, Feldman H, Ferman TJ, Ffytche D, Fujishiro H, Galasko D, Goldman JG, Gomperts SN, Graff-Radford NR, Honig LS, Iranzo A, Kantarci K, Kaufer D, Kukull W, Lee VMY, Leverenz JB, Lewis S, Lippa C, Lunde A, Masellis M, Masliah E, McLean P, Mollenhauer B, Montine TJ, Moreno E, Mori E, Murray M, O'Brien JT, Orimo S, Postuma RB, Ramaswamy S, Ross OA, Salmon DP, Singleton
- A, Taylor A, Thomas A, Tiraboschi P, Toledo JB, Trojanowski JQ, Tsuang D, Walker Z, Yamada M, Kosaka K. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017; 89(1): 88–100. doi: 10.1212/WNL.0000000000004058.
- McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, Blanc F, Boeve BF, Fujishiro H, Kantarci K, Muscio C, O'Brien JT, Postuma RB, Aarsland D, Ballard C, Bonanni L, Donaghy P, Emre M, Galvin JE, Galasko D, Goldman JG, Gomperts SN, Honig LS, Ikeda M, Leverenz JB, Lewis SJG, Marder KS, Masellis M, Salmon DP, Taylor JP, Tsuang DW, Walker Z, Tiraboschi P. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2020; 94(17): 743–755. doi: 10.1212/WNL.0000000000009323.
- Miyamoto M, Miyamoto T. Relationship of substantia nigra hyperechogenicity to risk of Lewy body disease in idiopathic REM sleep behavior disorder patients: a longitudinal study. *Sleep Med* 2020; 68: 31–34. doi: 10.1016/j.sleep.2019.09.008.
- Noyce AJ, Dickson J, Rees RN, Bestwick JP, Isaacs IU, Politis M, Giovannoni G, Warner TT, Lees AJ, Schrag A. Dopamine reuptake transporter–single-photon emission computed tomography and transcranial sonography as imaging markers of prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018; 33(3): 478–482. doi: 10.1002/mds.27282.
- Parikh R, Mathai A, Parikh S, Sekhar GC, Thomas R. Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. *Indian J Ophthalmol* 2008; 56(1): 6.
- Pavlović AM, Pekmezović T, Jovanović Z, Medjedović TS, Veselinović N, Norton MC, Sternić N. Transcranial Parenchymal Sonographic Findings in Patients With Cerebral Small Vessel Disease: A Preliminary Study. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med* 2015; 34(10): 1853–1859. doi: 10.7863/ultra.14.11059.
- Reichmann H. Premotor Diagnosis of Parkinson's Disease. *Neurosci Bull* 2017; 33(5): 526–534. doi: 10.1007/s12264-017-0159-5.
- Richter D, Katsanos AH, Schroeder C, Tsigoulis G, Paraskevas GP, Müller T, Alexandrov AV, Gold R, Tönges L, Krogias C. Lentiform Nucleus Hyperechogenicity in Parkinsonian Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis with Consideration of Molecular Pathology. *Cells* 2019; 9(1). doi: 10.3390/cells9010002.
- Ressler P, Skoloudík D, Hlutiš P, Kanovský P. Hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging* 2007; 17(2): 164–167. doi: 10.1111/j.1552-6569.2007.00114.x.
- Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13(2): 67–76. doi: 10.1016/j.parkreldis.2006.05.033.
- Schweitzer KJ, Behnke S, Liepelt I, Wolf B, Grosser C, Godau J, Gaenslen A, Bruessel T, Wendt A, Abel F, Müller A, Gasser T, Berg D. Cross-sectional study discloses a positive family history for Parkinson's disease and male gender as epidemiological risk factors for substantia nigra hyperechogenicity. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2007; 114(9): 1167–1171. doi: 10.1007/s00702-007-0725-5.
- Skoloudík D, Walter U. Method and validity of transcranial sonography in movement disorders. *Int Rev Neurobiol* 2010; 90: 7–34. doi: 10.1016/S0074-7742(10)90002-0.
- Sommer U, Hummel T, Corman K, Mueller A, Frasnelli J, Kropp J, Reichmann H. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: Combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov Disord* 2004; 19(10): 1196–1202. doi: 10.1002/mds.20141.
- Sprenger FS, Wurster I, Seppi K, Stockner H, Scherfler C, Sojer M, Schmidauer C, Berg D, Poewe W. Substantia nigra hyperechogenicity and Parkinson's disease risk in patients with essential tremor. *Mov Disord* 2016; 31(4): 579–583. doi: 10.1002/mds.26515.

41. Školoudík D. Transkraniální sonografie – možnosti zobrazení intrakraniálních struktur v B obraze. *Čes Slov Neurol Neurochir Časopis Čes Slov Neurol Neurochir* 2017; 80(1): 8–23. Accessed April 28, 2021. <http://www.medvik.cz/link/bmc17006227>.
42. Tan E-K, Lee S-S, S F-C, Lum S-Y. Evidence of increased odds of essential tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2008; 23(7): 993–997. doi: 10.1002/mds.22005.
43. Thenganatt MA, Jankovic J. The relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 22(Suppl 1): S162–165. doi: 10.1016/j.parkrel-dis.2015.09.032.
44. Walter U, Behnke S, Eyding J, Niehaus L, Postert T, Seidel G, Berg D. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound Med Biol* 2007; 33(1): 15–25. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2006.07.021.
45. Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Greim B, Benecke R. Sonographic discrimination of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol* 2006; 253(4): 448–454. doi: 10.1007/s00415-005-0023-9.
46. Walter U, Klein C, Hilker R, Benecke R, Pramstaller PP, Dressler D. Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2004; 19(12): 1445–1449. doi: 10.1002/mds.20232.
47. Walter U, Školoudík D. Transcranial sonography (TCS) of brain parenchyma in movement disorders: quality standards, diagnostic applications and novel technologies. *Ultraschall Med Stuttg Ger* 1980. 2014; 35(4): 322–331. doi: 10.1055/s-0033-1356415.
48. Yasuda T, Fukuda-Tani M, Nihira T, Wada K, Hattori N, Mizuno Y, Mochizuki H. Correlation between levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor in the striatum of patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2007; 206(2): 308–317. doi: 10.1016/j.expneurol.2007.05.012.
49. Zhu Y, Wang B, Tao K, Yang H, Wang Y, Zhou T, Yang Y, Yuan L, Liu X, Duan Y. Iron accumulation and microglia activation contribute to substantia nigra hyperechogenicity in the 6-OHDA-induced rat model of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 36: 76–82. doi: 10.1016/j.parkrel-dis.2017.01.003.