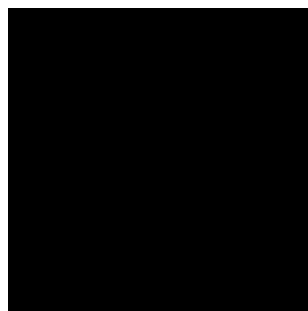


UNIVERZITA KARLOVA

2. lékařská fakulta



Studijní program: Neurovědy

MUDr. Jiří Cerman

Využití testů prostorové navigace a metabolických biomarkerů v časně a
diferenciální diagnostice neurodegenerativních onemocnění

The Utility of Spatial Navigation and Metabolic Biomarkers in Early and
Differential Diagnosis of Neurodegenerative Diseases

Disertační práce

Vedoucí disertační práce: doc. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.
Školitel konzultant: prof. MUDr. Jakub Hort, Ph.D.

Praha 2019

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci na téma „Využití testů prostorové navigace a metabolických biomarkerů v časně a diferenciální diagnostice neurodegenerativních onemocnění“ zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze dne 26. 6. 2019

.....
MUDr. Jiří Cerman

Poděkování

Chtěl bych poděkovat svému školiteli doc. MUDr. Janu Laczó, Ph.D. za jeho vedení, praktické rady a trpělivost a neocenitelnou pomoc, kterou mi vždy velmi ochotně poskytoval v průběhu celého studia nebo při psaní článků.

Rovněž bych rád poděkovat svému školiteli konzultantovi prof. MUDr. Jakubu Hortovi, Ph.D., který mi umožnil stát se členem kognitivního týmu a poskytoval mi vždy inspiraci, cenné rady a dostatek příležitostí ke vzdělávání.

Svou vděčnost bych chtěl tímto vyjádřit i vedení Neurologické kliniky 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole primáři MUDr. Aleši Tomkovi, Ph.D. a přednostovi prof. MUDr. Petru Marusičovi Ph.D. za to, že mi umožnili se vědecké práci systematicky věnovat a vždy mi ochotně poskytli dostatek prostoru pro vzdělávání.

Děkuji i své rodině, především rodičům a sourozencům a partnerce Mírcě za pochopení a podporu, kterou mi po celou dobu studia velmi ochotně poskytovali.

Identifikační záznam

CERMAN, Jiří. Využití testů prostorové navigace a metabolických biomarkerů v časně a diferenciální diagnostice neurodegenerativních onemocnění [The Utility of Spatial Navigation and Metabolic Biomarkers in Early and Differential Diagnosis of Neurodegenerative Diseases] Praha, 2019. 95 stran a 6 příloh. Dizertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta, Neurologická klinika 2. LF a FN Motol. Vedoucí závěrečné práce doc. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.

Abstrakt

Alzheimerova nemoc (AN) je nejčastější neurodegenerativní onemocnění vedoucí k demenci a představuje výrazný socioekonomický problém. V současné době je možná pouze symptomatická léčba AN a vývoj nové kauzální terapie naráží na řadu překážek, které mimo jiné souvisí s náročností identifikace časných stadií a možnostmi diferenciální diagnostiky jednotlivých neurodegenerativních onemocnění. V posledních letech se proto do popředí zájmu dostávají metody, které by byly snadno dostupné a umožnily spolehlivě identifikovat jedince s rizikem rozvoje AN již v preklinických a prodromálních stadiích.

Předkládaná práce přináší základní přehled současného poznání o neurodegenerativních onemocněních a především AN a rozšiřuje známé poznatky v této oblasti. Jejím cílem je především zmapovat možný přínos vyšetřování prostorové orientace jako nové experimentální metody, která je vhodná pro časnou diagnostiku a diferenciální diagnostiku pokročilejších stadií neurodegenerativních onemocnění, a také zhodnotit přínos vyšetření metabolických biomarkerů v klinické praxi.

U časných stadií neurodegenerativních onemocnění se práce zaměřuje především na hodnocení narušení specifického typu prostorové orientace – integrace dráhy u pacientů s AN a na subjektivní obtíže s prostorovou orientací v preklinických a prodromálních stadiích AN. U pokročilejších stadií neurodegenerativních onemocnění jsou zkoumány specifické rozdíly v postižení jednotlivých strategií prostorové orientace u nejčastějších neurodegenerativních onemocnění vedoucích k demenci. Pozornost je také věnována možnému využití prostorové orientace jako spolehlivé metody pro hodnocení efektu nově vyvíjených léků. Jedním z dalších zaměření této práce je porovnání diagnostické shody u nejčastěji používaných metabolických biomarkerů AN.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease leading to dementia and represents a significant socio-economic problem. Currently, only symptomatic treatment of AD is possible and the development of new causal therapy faces a number of difficulties, which are inter alia related to identifying early stages and the possibilities of differential diagnosis of specific neurodegenerative diseases. Therefore, in recent years, methods that are easily available and able to reliably identify individuals at risk of developing AD already at preclinical and prodromal stages are of particular interest.

The work presents a basic overview of the current knowledge about neurodegenerative diseases and especially AD and extends the knowledge in this area. The main goals of the thesis are to map out the potential contribution of spatial navigation testing as a new experimental method, which is suitable for early diagnosis and differential diagnosis of advanced stages of neurodegenerative diseases, and to evaluate the benefits of metabolic biomarker testing in clinical practice.

In the early stages of neurodegenerative diseases, the work focuses primarily on the evaluation of impairment of a specific type of spatial navigation – path integration in patients with AD and also on subjective spatial navigation complaints in preclinical and prodromal stages of AN. In the more advanced stages of neurodegenerative diseases, specific differences in the spatial navigation strategies of the most common neurodegenerative diseases leading to dementia are investigated. Attention is also paid to the possible use of spatial navigation as a reliable method for evaluating the effect of newly developed drugs. One of the other topics of this work is the comparison of the diagnostic concordance of the most commonly used metabolic biomarkers in AD.

Obsah

Teoretický úvod do problematiky.....	10
1. Kognitivní funkce.....	10
1.1. Paměť.....	10
1.1.1. Krátkodobá paměť a pracovní paměť.....	10
1.1.2. Dlouhodobá paměť.....	11
1.1.3. Deklarativní a nedeklarativní paměť.....	12
1.1.4. Prostorová paměť.....	13
1.2. Pozornost.....	14
1.3. Exekutivní funkce.....	14
1.4. Zrakově-prostorové funkce.....	15
1.5. Praktické funkce.....	15
1.6. Gnostické funkce.....	15
1.7. Fatické funkce.....	16
2. Porucha kognitivních funkcí jako kontinuum.....	17
2.1. Fyziologické stárnutí mozku.....	17
2.2. Subjektivní kognitivní pokles.....	17
2.3. Mírná kognitivní porucha.....	19
2.4. Demence.....	21
3. Neurodegenerativní onemocnění vedoucí k demenci.....	22
3.1. Epidemiologie.....	22
3.2. Alzheimerova nemoc.....	23
3.2.1. Etiopatogeneze Alzheimerovy nemoci.....	23
3.2.2. Rizikové faktory.....	25
3.2.3. Klinický obraz.....	26
3.2.4. Diagnostická kritéria.....	27
3.2.5. Terapie Alzheimerovy nemoci.....	29

3.3.	Demence s Lewyho tělísky	32
3.4.	Frontotemporální lobární degenerace	33
3.4.1.	Behaviorální varianta frontotemporální demence	34
3.4.2.	Primární progresivní afázie	35
3.4.3.	Kortikobazální degenerace, progresivní supranukleární obrna a frontotemporální lobární degenerace spojená s onemocněním motoneuronu	35
3.5.	Další demence neurodegenerativní etiologie	36
3.6.	Demence jiné než neurodegenerativní etiologie	37
3.6.1.	Vaskulární demence	37
4.	Diagnostické nástroje	38
4.1.	Neuropsychologické vyšetření	38
4.2.	Strukturální zobrazovací metody	39
4.3.	Funkční zobrazovací metody	39
4.4.	Molekulární zobrazovací metody	40
4.5.	Likvorologické vyšetření	41
4.6.	Genetické vyšetření	42
4.7.	Experimentální testy	42
4.7.1.	Vyšetření prostorové orientace	42
	Vědecká část	49
5.	Cíle práce a hypotézy	49
6.	Metodika, způsob organizace práce a sběru dat	50
7.	Využití a přínos výsledků	50
8.	Články	52
8.1.	Články k tématu – abstrakta	52
8.2.	Články k tématu in extenso	56
9.	Diskuze ke stanoveným hypotézám	57

9.1.	Integrace dráhy bude narušena již v časných stádiích AN (aMCI a lehká demence) a bude souviset s atrofií hipokampu, entorhinálního a dolního parietálního kortexu.....	57
9.2.	Subjektivní stížnosti na prostorovou orientaci referované pacienty prostřednictvím dotazníků budou přítomny ve zvýšené míře nejen u pacientů s MCI a demencí při AN, ale budou se také vyskytovat v rizikovém stadiu SCD.....	59
9.3.	Existují specifické rozdíly v postižení prostorové orientace u pacientů s AN, DLB a FTLD a tyto rozdíly přímo odrážejí specifické postižení mozkových struktur, které je typické pro tato onemocnění.....	61
9.4.	Allocentrická prostorová orientace bude u potkanů i člověka narušena po podání anticholinergní látky (skopolaminu) a toto narušení bude zmírněno při současném podání inhibitoru acetylcholinesterázy (donepezilu).....	63
9.5.	Amyloidová PET a metabolické biomarkery v likvoru u pacientů s možnou AN budou vykazovat dobrou diagnostickou shodu.....	64
10.	Shrnutí	66
11.	Summary.....	68
12.	Přehled použitých zkratk	70
13.	Použitá literatura.....	73
14.	Seznam publikací.....	92
14.1.	Články k tématu	92
14.2.	Podpůrné články.....	92
15.	Přílohy	93

Teoretický úvod do problematiky

1. Kognitivní funkce

Pojem kognitivní funkce označuje komplexní psychické a myšlenkové procesy, které umožňují získávání a zpracování informací, interakci s okolním prostředím, schopnost učit se a přizpůsobovat se dynamicky měnícím podmínkám. Jedná se vyšší kognitivní funkce, které často spoléhají na interakci mezi jednotlivými částmi mozku a integritu mozkových sítí (Petersen a Sporns, 2015). Mezi základní kognitivní funkce se obvykle řadí paměť, pozornost, fatické, exekutivní, zrakově-prostorové, praktické a gnostické funkce.

1.1. Paměť

Paměť lze definovat jako schopnost ukládat, uchovávat a znovu vybavovat získané informace. Podle časového hlediska je možno dělit paměť na krátkodobou (částečně se překrývající s pojmem pracovní paměť) a dlouhodobou paměť. Klinický význam má dále dělení paměti na deklarativní (explicitní, vědomě vybavitelná) a nedeklarativní (implicitní, vědomě nevybavitelná). Nově bývá vyčleňována také prostorová paměť (prostorová orientace), která byla dříve řazena do paměti deklarativní.

1.1.1. Krátkodobá paměť a pracovní paměť

Krátkodobá paměť typicky uchovává informace po určitou omezenou dobu (nejčastěji v řádech desítek sekund). V krátkodobé paměti jsou informace k dispozici pro další zpracování, uložení do dlouhodobé paměti anebo jsou zapomenuty. Do jisté míry se tedy s pojmem pracovní paměť překrývá. Pracovní paměť se však spíše rozumí hypotetický model, který popisuje, jak je s krátkodobě uloženými informacemi aktivně manipulováno, zatímco koncept krátkodobé paměti popisuje schopnost omezené množství informací udržet po krátkou dobu v aktivním připraveném stavu (Baddeley, 2012). Biologickým podkladem krátkodobé paměti může být podle některých autorů dočasná facilitace synaptických spojů v neokortikálních sítích (Mongillo et al., 2008).

Model pracovní paměti lze z funkčního hlediska popsat jako součinnost tří podřízených (neboli otrockých) jednotek: vizuálně-prostorový náčrtník, fonologická smyčka a epizodický buffer, který byl do modelu pracovní paměti přidán jako poslední. Čtvrtá jednotka, která se nazývá centrální exekutivní, je těmto jednotkám nadřazena, koordinuje je a obsažené informace zpracovává, ačkoliv sama žádnou kapacitu pro uložení nemá. Data, která byla získána z elektrofyziologických pokusů a pomocí funkčních zobrazovacích metod, naznačují, že centrální řídicí složka souvisí s činností předních a dorzolaterálních částí prefrontální kůry (Fuster, 2001).

Vizuálně-prostorový náčrtník a fonologická smyčka jsou kapacitně vzájemně nezávislé systémy, které slouží ke krátkodobému uložení sensorických informací, ale rychle se ztrácejí, pokud s nimi není dále manipulováno. Fonologická smyčka ukládá zvukové informace, které mohou být řečového i neřečového charakteru a pro její funkci je dle behaviorálních pokusů s fMRI důležitý gyrus temporalis superior, prefrontální kůra a suplementární motorická area (Perrachione *et al.*, 2017). Vizuálně-prostorový náčrtník je obdobný systém pro informace vztahující se k prostoru a objektům. Je závislý na funkci okcipito-parietálních oblastí a je také úzce propojen s dorzálním a ventrálním proudem kortikálního zpracování zrakových informací (Baddeley, 2012).

Epizodický buffer umožňuje integrovat slovní, zrakové a prostorové informace do logických celků a vytvářet časovou posloupnost. Pomocí procesu, který se nazývá „kouskování“ (anglicky „chunking“), umožňuje udržet v pracovní paměti větší množství informací než by například odpovídalo kapacitě fonologické smyčky a vizuálně-prostorového náčrtníku díky jejich spojování do logických jednotek. Morfometrické studie u pacientů s AN ukazují, že narušení epizodického bufferu nejvíce korelovalo s atrofií předního hippocampu, ačkoliv se zřejmě nejedná o jedinou významnou oblast pro tuto funkci (Berlingeri *et al.*, 2008).

1.1.2. Dlouhodobá paměť

Dlouhodobá paměť umožňuje skladovat informace po téměř neomezenou dobu (celý život). Z neuropsychologického hlediska je přepsání informace do dlouhodobé paměti (a také rychlost tohoto procesu) závislé na funkci pracovní paměti (Baddeley, 2012). Základní jednotkou dlouhodobé paměti je paměťová stopa (engram), jejímž neurobiologickým podkladem jsou strukturální a funkční změny v mozku. V roce 1973 byl poprvé popsán mechanismus dlouhodobé potenciace (LTP – long term potentiation),

kdy tetanickým drážděním presynaptických spojů v hipokampu pokusného zvířete došlo k funkčním změnám těchto drah (Bliss and Lømo, 1973). Dále bylo experimentálně prokázáno, že blokáda dlouhodobé potenciace u pokusných zvířat inhibuje schopnost prostorového učení (Morris *et al.*, 1986) a aplikací specifické protein-kinázy Mzeta došlo k narušení již ustanovených (cca 24hod starých) vzpomínek (Pastalkova *et al.*, 2006). Synaptická plasticita v hipokampu a navazující změny v neokortexu bývají považovány za strukturální podklad dlouhodobé paměti (Hort a Rusina, 2007).

Z klinického hlediska je možné dělit dlouhodobou paměť na paměť recentní (minuty, dny, týdny a roky) a trvalou (desetiletí). Recentní paměť je závislá na činnosti hipokampu, který zastává katalogovou funkci především při rychlé lokalizaci paměťové stopy. Pro paměť trvalou je naopak zásadní funkce neokortikálních struktur, kdy se při vybavování paměťových stop hraje významnou roli frontální lalok.

Jak bylo demonstrováno na případu pacienta H. M., který měl bilaterální poškození mezeitemporálních struktur následkem čehož u něj došlo k výrazné poruše tvorby nových sémantických a epizodických znalostí (Corkin, 2002), hipokampus je důležitou strukturou pro tvorbu jakýchkoliv nových vědomých (deklarativních) paměťových stop, ale dlouhodobé vzpomínky mohou zůstat podstatněji nenarušeny.

1.1.3. Deklarativní a nedeklarativní paměť

Deklarativní (explicitní) paměť zahrnuje informace, které jsme schopni vědomě vyjádřit a verbálně popsat. Zahrnuje paměť sémantickou, což lze popsat jako soubor faktů a znalostí bez vztahu k místu a času jejich vzniku a dále paměť epizodickou, která uchovává události a zdůrazňuje vazbu paměťové stopy na časový údaj. Tato paměť je závislá na funkci hipokampu.

Zatímco výše zmíněný pacient H. M. měl výrazné obtíže při zapamatování nových faktů a událostí, dokázal se učit novým motorickým dovednostem, například při kreslení figury v zrcadlovém obraze (Corkin, 2002). Tento typ paměti, která se nazývá procedurální, je zahrnován pod souhrnný pojem **nedeklarativní (implicitní) paměť**. Součástí nedeklarativní paměti je dále učení neasociativní (habitace a senzitivace) a asociativní (klasické a operativní podmiňování) a priming. Mezi základní struktury, které se podílejí na nedeklarativní učení, patří striatum, mozeček, amygdala a částečně i neokortex (především v případě primingu).

1.1.4. Prostorová paměť

Prostorová paměť je podkladem prostorové orientace, kterou lze charakterizovat jako schopnost určení a udržení dráhy z výchozího bodu v prostoru do cíle, přičemž klíčový je odhad vlastní pozice a pozice cíle. Tento typ paměti byl tradičně řazen mezi paměť deklarativní, zřejmě z důvodu její závislosti na funkci hipokampu, avšak dnes je spíše tendence tuto neurofyziologicky a funkčně specifickou jednotku oddělovat (Moscovitch *et al.*, 2006). Recentní studie navíc ukazují, že postižení prostorové orientace nemusí korelovat s postižením ostatních kognitivních funkcí a může se tak jednat o nezávislou kognitivní doménu (Laczó *et al.*, 2017).

V roce 1978 byly O'Keefem a Nadelem na animálních modelech poprvé popsány tzv. place cells. Jedná se o specifickou populaci pyramidových neuronů v oblasti CA1 hipokampu, která vykazuje selektivní aktivitu, jež je vázána na konkrétní polohu zvířete v prostředí (O'Keefe *et al.*, 1998). S rozvojem neurofyziologického modelu prostorové paměti a orientace byly v následujících letech popsány další funkčně specifické populace jako např. grid cells, boundary cells, head direction či speed cells.

Z neuropsychologického hlediska je prostorová orientace komplexním způsobem chování, které lze podle využívání informací z okolního prostředí rozdělit do několika odlišných komponent (neboli strategií). Mezi základní patří egocentrická a allocentrická orientace, dále lze vyčlenit integraci dráhy (path integration) či orientaci podle blízké značky (Vlček *et al.*, 2011).

Orientace podle blízké orientační značky, je jednou z nejjednodušších strategií, která umožňuje najít cíl cesty, který je v bezprostřední blízkosti viditelného orientačního bodu (značky) a závisí především na funkcích vyššího zrakového vnímání (dorzální proud) a funkci striata (Vlček *et al.*, 2011).

Orientace egocentrická neboli orientace podle výchozí pozice svého těla je složitějším typem strategie, která vyžaduje vytvoření prostorových vztahů vzhledem k vlastnímu tělu (výsledkem je vektor vyjadřující např. počet kroků a směr ke konkrétnímu cíli z konkrétního startovního bodu). Tato strategie je v určitých situacích velmi účinná, avšak nevýhodou je její malá flexibilita. Pro její funkci je důležitý především zadní parietální lalok, což bylo dokumentováno animálními studiemi, studiích na pacientech s fokální lézemi nebo pomocí fMRI (Kase *et al.*, 1977; McDaniel *et al.*, 1995; Maguire *et al.*, 1998; Weniger *et al.*, 2009).

Allocentrickou orientaci lze považovat za evolučně nejpokročilejší a nejflexibilnější komponentu, neboť umožňuje najít cíl bez ohledu na aktuální vlastní pozici subjektu v prostoru, či z dosud neznámé pozice. Ve fázi učení vznikají vzájemné prostorové a geometrické reprezentace vztahů mezi polohou cíle a orientačních bodů, které tvoří tzv. kognitivní mapu. Allocentrická orientace závisí na meziotemporálních strukturách (Morris *et al.*, 1982; Nedělská *et al.*, 2012).

Integrace dráhy je strategie, která nevyužívá vnější orientační body, nýbrž sčítá (integruje) senzorické informace z vestibulárních orgánů (o poloze hlavy a úhlovém zrychlení), proprioceptorů a trunkálních graviceptorů a zrakové informace ve formě optického toku (Mittelstaedt and Mittelstaedt, 2001). Tento typ strategie je výhodný například při odhadu nejvhodnější trajektorie návratu do výchozího bodu z neznámé pozice. Tato funkce využívá komplexních informací mj. z place cells, head direction cells a především z grid cells (McNaughton *et al.*, 2006).

1.2. Pozornost

Pozornost je schopnost selektivně soustředit psychickou činnost a alokovat mentální zdroje na určité vnitřní či vnější podněty. Je základem pro to, aby daný vjem mohl vstoupit do vědomí, a má tedy nezastupitelnou regulační a kontrolní funkci. Pozornost může být vyvolána záměrně (tedy s úmyslem) či bez úmyslu a je výrazně posilována důležitostí či neočekávaností podnětu. Přepokládá se, že pozornost závisí na funkci více neuronálních sítí, jejichž součástí jsou neokortikální struktury, thalamus či bazální ganglia, limbický systém a další.

1.3. Exekutivní funkce

Exekutivní funkce jsou zastřešujícím pojmem, který zahrnuje více kognitivních dovedností, které úzce souvisí především se schopností plánovat dílčí kroky, cíleně iniciovat a udržet činnost, ale také činnost ukončit, přerušit a přepnout mezi činnostmi či adekvátně reagovat na nové skutečnosti při řešení problému a snaze dosáhnout cíle. Exekutivní funkce bývají typicky spjaty s funkcí frontálního laloku a navazujících neuronálních sítí. Porucha exekutivních funkcí se nazývá dysexekutivní syndrom a projevuje se řadou příznaků, mj. poruchou plánování či rozhodování, ale také poruchou chování a desinhibicí.

1.4. Zrakově-prostorové funkce

Zrakově-prostorové funkce umožňují zrakové vnímání objektů v prostoru a jejich uspořádání, schopnost mentální manipulace s prostorem a orientaci v něm. Tato schopnost je klíčová pro správný pohyb v trojrozměrném prostoru. Zrakově-prostorové funkce závisí na neporušeném vyšším zrakovém vnímání (informací zpracovávaných okcipitální kůrou) a jeho dalším zpracování parietální kůrou především v nedominantní hemisféře.

1.5. Praktické funkce

Pod tímto pojmem rozumíme především schopnost plánovat a vykonávat komplexní účelné pohyby. Léze především v asociačních oblastech parietálního a frontálního laloku dominantní hemisféry a jejich spojích může způsobit poruchu praktických funkcí – apraxii a to na různých úrovních. Při apraxii ideatorní je narušen samotný koncept a vědomá motivace pohybu, pacient však může být schopen provádět tyto činnosti automatizovaně. Ideomotorická apraxie se vyznačuje poruchou naplánování a projevuje se především při komplexních činnostech, které vyžadují provedení úkolů ve správných sekvencích. Při motorické apraxii je pohyb správně naplánován, ale je nesprávně proveden.

1.6. Gnostické funkce

Gnostické funkce umožňují vyšší syntézu smyslového vnímání. Jedná se o schopnost zpracovávat a interpretovat smyslové vjemy. Jejich postižením vzniká agnozie, při které dochází k poruše poznávání již známých podnětů, přestože není přítomna porucha smyslového vnímání, sensorické dráhy či zpracování na úrovni primárního sensorického kortexu a není přítomna ani jiná kognitivní dysfunkce (například anomie). Podle postižení jednotlivých smyslových složek rozlišujeme agnozii zrakovou, sluchovou a taktilní. Agnozie se může vyskytovat ve formě izolované a vztahovat se jen k určitým aspektům daného podnětu (například prozopagnosie – izolovaná neschopnost rozpoznávat známé tváře u lézí fuziformního gyru) nebo se může vyskytovat ve formě, která je více komplexní (například anozognozie – porucha uvědomování si vlastního

onemocnění). Agnozie obecně vznikají v důsledku léze asociačních parieto-temporo-okcipitálních oblastí.

1.7. Fatické funkce

Fatické neboli řečové funkce zahrnují schopnost sdělovat informace a těmto informacím také porozumět. Pod pojmem řečová komunikace se většinou rozumí komunikace pomocí jazyka (kodifikovaná podoba řeči) – mluvená řeč, čtení a psaní. Jedná se o složitý děj, pro jehož správné fungování je sice zapotřebí více mechanismů (mj. i sensorické vstupy a svalové efektorové výstupy) a regulačních okruhů (např. okruh bazálních ganglií, thalamu či mozečku), klinicky však lze odlišit některé specifické typy řečových poruch (afázií), které lze přiřadit ke konkrétním lézím řečových center (obvykle lokalizovaných v dominantní hemisféře) či řečových okruhů. Dle Bostonské klasifikace (Murdoch, 1990) lze rozeznat následující jednotky:

- **Brocova afázie** se vyznačuje neplynulým (nonfluentním) projevem, narušením stavby věty a porušováním gramatických pravidel (agramatismy), naopak poměrně dobře bývá zachováno porozumění. Bývá spjata s lézí gyrus frontalis inferior a inzulární krajiny dominantní hemisféry.
- **Wernickeova afázie** se vyznačuje fluentním projevem s četnými parafáziemi, které mohou činit řeč až zcela nesrozumitelnou, a výrazně bývá narušeno porozumění jednotlivým slovům a větám. Bývá spjata s lézí gyrus temporalis superior dominantní hemisféry
- **Transkortikální motorická afázie** je podobná Brocově afázii a **transkortikální senzitivní afázie** je podobná Wernickeově afázii, v obou případech je však pacient schopen zopakovat slyšené. Typická lokalizace léze je kolem (ale ne přímo v místě) Brockova resp. Wernickeova řečového centra. Popisována bývá i smíšená forma.
- **Kondukční afázie** se vyznačuje fluentním projevem a dobrým porozuměním, avšak výrazně narušena bývá schopnost zopakování. Typická je léze fasciculus arcuatus či parietálního laloku dominantní hemisféry.
- **Globální afázie** postihuje všechny aspekty fatických funkcí včetně porozumění psanému projevu a bývá přítomna při rozsáhlých lézích dominantní hemisféry například při cévních mozkových příhodách

- **Anomická afázie** se vyznačuje výrazným chyběním slov při jinak plynulé a gramaticky správné řeči. Chybějící slova jsou nahrazována zájmeny a opisy, bývá narušeno pojmenování objektů a předmětů. Porozumění řeči bývá poměrně dobře zachované.

2. Porucha kognitivních funkcí jako kontinuum

2.1. Fyziologické stárnutí mozku

V průběhu stárnutí dochází v mozku člověka k mnoha fyziologickým změnám na úrovni chemické, buněčné, strukturální a funkční. Metabolické změny a změny na úrovni genové exprese vedou ke zhoršování plasticity a kvality jednotlivých okruhů (Hof a Morrison, 2004; Burke a Barnes, 2006). Dochází ke zmenšování objemu mozkové tkáně, kdy morfologické změny v šedé hmotě předcházejí strukturálně pozorovatelný úbytek bílé hmoty (Sowell *et al.*, 2003).

Stárnutí zřejmě nepostihuje všechny mozkové struktury stejnou rychlostí a dosavadní výzkum ukazuje, že mezi nejvulnerabilnější struktury patří zejména prefrontální kortex a meziotemporální struktury (Jack *et al.*, 1998; Resnick *et al.*, 2003). S tím mohou souviset i pozorovatelné funkční změny zahrnující snížení rychlosti zpracování informací, která postupně klesá prakticky již od časně dospělosti (Eckert *et al.*, 2010; Ebaid *et al.*, 2017), zhoršování pracovní paměti a exekutivních funkcí či změny v některých strategiích prostorové orientace (Gazova *et al.*, 2012).

I přes tyto změny v průběhu fyziologického stárnutí zůstává u starších lidí zachována schopnost zvládat základní potřeby, budovat a udržovat mezilidské vztahy a aktivně se podílet na životě společnosti. Funkční změny stárnoucího mozku by tedy neměly znemožnit jedinci proces rozvoje, učení a udržování funkčních schopností bez ohledu na věk.

2.2. Subjektivní kognitivní pokles

Koncept subjektivního kognitivního poklesu (SCD; z angl. Subjective Cognitive Decline) se na poli kognitivní neurologie prosadil teprve nedávno (Jessen, Amariglio, van Boxtel, *et al.*, 2014). Vznikl z nutnosti co nejčasnější detekce patologického stárnutí a ze snahy posouvat diagnostiku neurodegenerativních onemocnění do preklinických stadií a

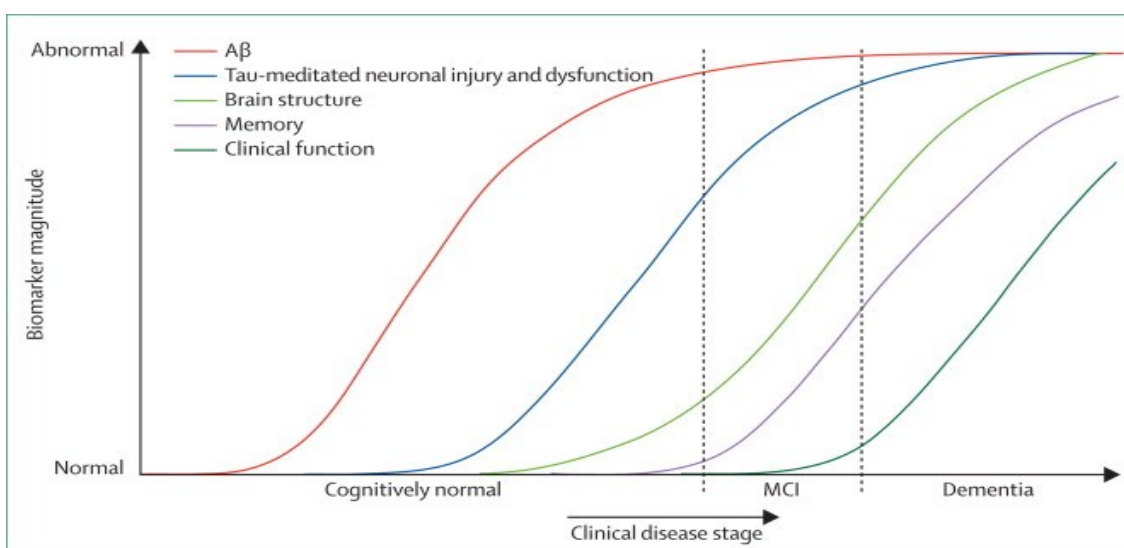
lze jej tedy vnímat jako přechodné stadium mezi fyziologickým stárnutím a mírnou kognitivní poruchou.

Základní kritéria SCD navržená Jessenem jsou následující (Jessen, Amariglio, van Boxtel, *et al.*, 2014):

1. subjektivně udávaný a přetrvávající pokles kognitivních funkcí v porovnání s dříve normálním stavem, přičemž tento pokles nesouvisí s žádným akutním onemocněním
2. výkon ve standardizovaných kognitivních testech je normální s ohledem na věk, vzdělání a pohlaví pacienta

Pacient tedy musí podstoupit komplexní neuropsychologické vyšetření, které vyloučí objektivní kognitivní deficit. Klinicky musí být také vyloučena jiná etiologie (psychiatrické nebo neurologické onemocnění, vliv užívané medikace nebo jiného systémového onemocnění).

Existuje řada longitudinálních studií, že subjektivně udávaný pokles kognitivních funkcí zvyšuje riziko rozvoje klinicky manifestní AN (van Oijen *et al.*, 2007; Reisberg *et al.*, 2010; a J. Mitchell *et al.*, 2014) a také je spojen se zvýšenou pravděpodobností abnormálních hodnot biomarkerů AN (Rami *et al.*, 2011; Perrotin *et al.*, 2012). Toto je v souladu se současnými teoretickými modely AN, kdy je možné očekávat pozitivitu biomarkerů již 10 až 15 let před výskytem prvních klinických příznaků (Jack *et al.*, 2013). V případě existence účinné cílené terapie AN (monoklonální protilátky, vakcinace, inhibitory enzymů podílejících se na tvorbě patologických proteinů) by toto stadium



Obr. 1: Model dynamiky biomarkerů v patofyziologii AN (Jack *et al.*, 2013)

tvorilo vhodné okno pro terapeutický zásah, význam má však i s ohledem na nové možnosti prevence (léčba interních rizikových faktorů, fyzická a duševní aktivita, úprava stravovacích návyků, atd.).

I přesto, že stížnosti na zhoršování kognitivních funkcí jsou významným rizikovým faktorem pro rozvoj demence, tak z důvodu nízké pozitivní prediktivní hodnoty (Mitchell *et al.*, 2014; Rabin *et al.*, 2015) a absence objektivního kognitivního markeru, nebude SCD samo o sobě dostatečně silným argumentem pro případné zahájení cílené léčby. Rovněž tyto stížnosti mohou být významně ovlivněny osobnostními rysy, vzděláním, depresí či anxiétou, což je vždy nutné v dané situaci zohlednit. Screeningové vyšetření biomarkerů u pacientů s SCD by bylo logisticky velmi náročné a neúnosně nákladné. Relativně levný a dostupný nástroj, který by dokázal heterogenní SCD skupinu stratifikovat na osoby s nižším a zvýšeným rizikem rozvoje MCI nebo demence by tedy byl velmi přínosný.

Z důvodu vysoké heterogenity skupiny udávající subjektivní kognitivní pokles byla přidána rozšiřující podpůrná kritéria SCD plus (Jessen, Amariglio, van Boxtel, *et al.*, 2014), jejichž cílem je co nejvíce přiblížit model k preklinické AN.

Podpůrná kritéria SCD plus:

- subjektivní pokles především v oblasti paměťových funkcí
- nástup SCD během posledních 5 let
- věk na počátku obtíží ≥ 60 let
- udávané obavy, které jsou spojeny s SCD a vedou k návštěvě lékaře
- pocit, že paměť je subjektivně horší než u vrstevníků

Jsou-li k dispozici, lze navíc zahrnout informace od pečovatele, rizikový APOE genotyp a biomarkery AN.

2.3. Mírná kognitivní porucha

Pojem mírná kognitivní porucha (MCI z anglického mild cognitive impairment) zahrnuje pacienty s objektivně měřitelným zhoršením kognitivních funkcí, které však nedosahuje také intenzity, že by u pacienta došlo ke ztrátě soběstačnosti. Tento termín tedy lze chápat jako prodromální stadium demence.

Kritéria MCI byla poprvé definována Petersenem v roce 1999 (Petersen *et al.*, 1999) a nejprve zahrnovala pouze pacienty s narušením paměti (amnestická MCI), později však byla tato kritéria revidována, a zahrnovala také pacienty s postižením jiných než paměťových funkcí (neamnestická MCI).

Kritéria MCI dle Petersena (Petersen, 2004):

- pokles kognitivních funkcí referovaný pacientem nebo osobou blízkou
- postižení v jedné či více kognitivních doménách vzhledem k věku pacienta
- aktivity denního života (ADL) jsou zachovány
- není přítomna demence

Bod 2 „postižení v jedné či více kognitivních doménách vzhledem k věku pacienta“ je nutno interpretovat v souladu s prvním kritériem. Jedná se především o vyjádření změny stavu pacienta. Rozhodnutí, zda se jedná o normální stav či kognitivní deficit, je ponecháno na úsudku lékaře. V praxi se nicméně často používá neuropsychologické vyšetření a výkon pacienta je vztažen k normě pro daný věk a vzdělání a za patologický skór se pak považuje výkon nejčastěji pod 1,5 SD někdy také pod 1,0 SD.

Přítomnost MCI je výrazným rizikovým faktorem pro rozvoj demence. Dle údajů z longitudinálních studií konvertuje ročně do demence 5 až 12 % pacientů s MCI (Petersen, 2004; Mitchell a Shiri-Feshki, 2009). Riziko konverze významně zvyšují další rizikové faktory, mezi které patří přítomnost patologického agregovaného beta amyloidu v mozkové kůře na amyloidové PET, snížený objem hipokampů, hypometabolismus v temporálních a parietálních oblastech na glukózové PET či genotyp APOE ϵ 4 (Petersen a Morris, 2005; Jack *et al.*, 2010; Landau *et al.*, 2010). Metabolické biomarkery byly zařazeny do nedávných diagnostických kritérií a nyní je tedy možné diagnostikovat AN již ve fázi MCI (Marilyn S. Albert *et al.*, 2011).

MCI lze dále na základě kognitivního profilu subklasifikovat do následujících skupin:

- **amnestická MCI (aMCI)**, u které je přítomna porucha paměťových funkcí (mohou být postiženy zároveň i jiné kognitivní funkce)

- **neamnestická MCI (naMCI)**, u které není přítomna porucha paměťových funkcí, je ale vyjádřena porucha jedné či více nepaměťových kognitivních funkcí

Podle počtu postižených kognitivních domén se MCI dále klasifikuje na:

- **jednodoménovou MCI**, kde je přítomno postižení pouze jedné kognitivní funkce
- **vícedoménovou MCI**, kde je přítomno postižení více kognitivních funkcí

Klasifikace MCI má význam z hlediska určení pravděpodobnosti progresu do demence při AN nebo při jiném neurodegenerativním onemocnění. Typickou rizikovou skupinou pro progresi do demence při AN jsou pacienti s aMCI. Předchozí studie také prokázaly, že postižení prostorové orientace je u této skupiny pacientů obdobné jako u pacientů s demencí při AN (Hort *et al.*, 2007). Pacienti s naMCI mohou častěji konvertovat do jiných typů demencí, kdy například pro frontotemporální lobární degeneraci je typické časně narušení řečových nebo exekutivních funkcí, zatímco pro demenci s Lewyho tělísky je typické časně postižení zrakově-prostorových funkcí (Petersen, 2004). V klinických podmínkách je běžně pozorována i zpětná konverze MCI do normální kognice nebo SCD (Koepsell a Monsell, 2012). Důvodem zpětné konverze může být fluktuace v kognitivním výkonu anebo také jiná než neurodegenerativní příčina MCI (např. deprese). Pro predikci progresu MCI do demence při AN má v současné době velký význam využití biomarkerů. Pomocí kombinace biomarkerů (například stanovením hladiny A β a fosforylovaného tau proteinu v likvoru) lze nyní na základě kritérií pro prodromální AN (Albert *et al.*, 2011) stanovit diagnózu AN i před rozvojem syndromu demence či MCI.

2.4. Demence

Syndrom demence je charakterizován trvalým, nezvratným a progredujícím zhoršováním kognitivních funkcí, které vede k poruše soběstačnosti a aktivit denního života (ADL). Z tohoto důvodu bývají pacienti odkázáni na péči druhých osob. Tento syndrom je obvykle doprovázen výraznými změnami na zobrazovacích metodách, které

jsou odrazem signifikantního úbytku neuronů vlivem buněčné smrti. Příčiny, které k těmto změnám vedou, mohou nastávat z důvodu neurodegenerativního onemocnění nebo sekundárně při jiných systémových onemocněních.

Podle McKhanna et al., je demence diagnostikována, když kognitivní nebo behaviorální změny (McKhann 2011):

- A) narušují schopnost fungovat v práci nebo v obvyklých činnostech,
- B) představují pokles z předchozí úrovně fungování,
- C) nelze vysvětlit delíriem nebo jiným psychiatrickým onemocněním,
- D) kognitivní poruchy jsou zjištěny prostřednictvím kombinace anamnézy od nemocného a pečovatele a neuropsychologického vyšetření,
- E) kognitivní nebo behaviorální deficit se týká minimálně dvou z následujících oblastí:
 - 1. Zhoršená schopnost získávat a pamatovat si nové informace
 - 2. Porucha myšlení a řešení komplikovanějších úkolů, špatný úsudek
 - 3. Porucha zrakově-prostorových funkcí
 - 4. Porucha fatických funkcí
 - 5. Změny v osobnosti, chování a vystupování

3. Neurodegenerativní onemocnění vedoucí k demenci

3.1. Epidemiologie

Demence je progredující a společensky devastující stav, který postihuje cca 5,4 % lidí starších 65 let, přičemž prevalence se dále zvyšuje s přibývajícím věkem. Dle odhadů žilo v roce 2005 na světě okolo 25 miliónů pacientů s demencí a očekává se, že toto číslo se může zdvojnásobit během 30 let, neboť dalších 4,7 miliónů pacientů přibývá každý rok (Ferri *et al.*, 2005). Dle dat České Alzheimerovské společnosti z roku 2016 bylo v České republice postiženo demencí odhadem 156 000 osob, odhady pro rok 2050 poté hovoří o téměř 383 000 osobách (Mátl, Mátlová a Holmerová, 2016). Dle Evropské Federace Neurologických Společností (EFNS) se finanční náklady na péči o pacienty s demencí v Evropě ročně odhadují na 141 miliard, z čehož více než polovinu tvoří nepřímé náklady (Hort *et al.*, 2010).

Alzheimerova nemoc (AN) představuje příčinu cca 60 % demencí a jedná se tedy jednoznačně o nejčastější příčinu vůbec (Burns and Iliffe, 2009), v Evropě žije okolo 8 až 9 miliónů pacientů s AN. Druhá nejčastější příčina tzv. **vaskulární demence**, která tvoří kolem 20 % případů, není principiálně neurodegenerativní povahy (Iadecola, 2013). Mezi další časté neurodegenerativní příčiny demence patří **demence s Lewyho tělísky a frontotemporální lobární degenerace (FTLD)**.

Syndrom demence mohou způsobovat i další neurodegenerativní onemocnění včetně Parkinsonovy nemoci, Huntingtonovy nemoci, některých forem spinocerebellární ataxie (které jsou uvedeny dále) a prionová onemocnění. Z nejčastějších potenciálně léčitelných onemocnění, která vedou k syndromu demence, je vhodné zmínit normotenzní hydrocefalus a chronický subdurální hematom.

3.2. Alzheimerova nemoc

AN je neurodegenerativní onemocnění s typickým pozvolným průběhem a progresivní deteriorací kognitivních funkcí, která v konečném důsledku vede ke ztrátě vědomé kontroly nad bazálními fyzickými schopnostmi a k úmrtí pacienta. V počátečním stadiu je pro typickou variantu AN charakteristický amnestický syndrom a později se přidává porucha dalších kognitivních domén.

3.2.1. Etiopatogeneze Alzheimerovy nemoci

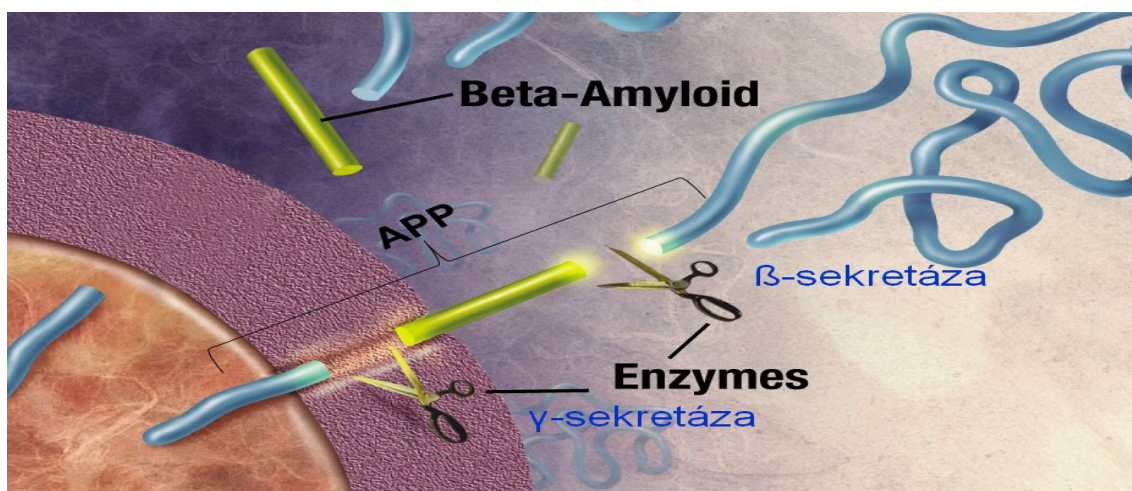
Přesná příčina AN dosud nebyla uspokojivě objasněna. Nejrozšířenější a neuznávanější hypotéza pokládá za klíčový moment poruchu metabolismu dvou specifických proteinů – beta amyloidu ($A\beta$) a tau proteinu.

$A\beta$ je fragment transmembránového amyloidového prekurzorového proteinu (APP), který za fyziologických okolností plní řadu funkcí spojených s nervovou plasticitou, tvorbou synapsí či růstem nervových buněk (Turner *et al.*, 2003; Priller *et al.*, 2006). Za patologických okolností dochází ke zvýšené aktivitě β -sekretázy, která v součinnosti s γ -sekretázou vede ke zvýšené tvorbě monomerických fragmentů beta amyloidu (především $A\beta$ 1-42, jehož název vychází z počtu aminokyselinových fragmentů). Agregací monomerů dochází k tvorbě dimerů a následně oligomerů, které jsou považovány za nejvíce toxické formy $A\beta$ (Reiss *et al.*, 2018). Intracelulárním působením oligomerů $A\beta$ 1-42, dochází k narušení synaptické funkce (nejvíce na

dendritických trnech pyramidových buněk) a synaptické plasticity (Lacor *et al.*, 2007). Další patologickou agregací oligomerů vznikají fibrily, které následně v extracelulárním prostoru tvoří mikroskopicky pozorovatelné amyloidové plaky (Braak a Braak, 1991; Tiraboschi *et al.*, 2004).

Současně dochází k hyperfosforylaci proteinu tau a ke vzniku intracelulárních neurofibrilárních klubek (tangles). Tau protein za fyziologických okolností plní funkce spojené s cytoskeletem a stabilizací mikrotubulů. Hyperfosforylovaný tau protein naopak strukturu a funkci mikrotubulů narušuje, způsobuje rozpad sítě mikrotubulů a tím i narušení axonálního transportu v neuronu (Iqbal *et al.*, 2005). Mechanismus, kterým jsou patofyziologické procesy obou proteinů propojeny, není v současné době přesně znám, avšak předpokládá se, že metabolismus A β je v této kaskádě dějů narušen dříve (Jack *et al.*, 2013) a je spouštěčem patofyziologických procesů spojených s tau proteinem, který potencuje další agregaci A β (Bloom, 2014).

V poslední době je přímý vliv A β na rozvoj AN některými autory zpochybňován (Reitz, 2012; Ricciarelli a Fedele, 2017). Příklady selhání řady studií s novými léčivými totiž ukazují, že samotné ovlivnění metabolismu A β ať již zablokováním β - či γ -sekretáz nebo snížením amyloidové nálože není dostačující (více v kapitole o léčbě). Skutečností ovšem zůstává, že přítomnost amyloidových plaků a neurofibrilárních klubek je pro AN patognomonická (Braak *et al.*, 2011; Montine *et al.*, 2012) a jsou známy také kauzální mutace AN zasahující do metabolismu APP (více v kapitole o rizikových faktorech).



Obr. 2: Vznik fragmentů beta amyloidu z APP. Adaptováno z National Institute on Aging

3.2.2. Rizikové faktory

Riziko rozvoje AN je výsledkem interakce rizikových faktorů prostředí, životního stylu a genetických faktorů. Heritabilita AN je podle studií na švédských dvojčatech odhadována okolo 74 % (Gatz *et al.*, 1997; Wilson *et al.*, 2011). Jsou známy některé autozomálně dominantní familiární formy AN a jejich kauzální mutace, které stojí za vznikem cca 3,5 % případů AN (Harvey, Skelton-Robinson a Rossor, 2003) a podílejí se zejména na vzniku tzv. AN s časným počátkem (Early-onset Alzheimer's disease, pod 65 let věku). Většina těchto familiárních forem je způsobena mutací v genech pro APP a nebo presenilin 1 a 2, což jsou podjednotky enzymu γ -sekretázy (Bertram, Lill a Tanzi, 2010). Rovněž pacienti s trizomií chromozomu 21 (Downův syndrom), který obsahuje lokusy pro APP či β -sekretázu, vykazují v období střední dospělosti známky obdobné patologie jako pacienti s AN (Lott a Head, 2005).

Za jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů u pacientů s AN s pozdním počátkem (nad 65 let věku) se považuje přítomnost $\epsilon 4$ alely genu pro apolipoprotein E (APOE) (Mahley, Weisgraber a Huang, 2006). Jeho produkt – protein apolipoprotein E je přítomen i v jiných částech těla než CNS a je zapojen do metabolismu cholesterolu (Liu *et al.*, 2013). Mnoho prací včetně genomových asociačních studií (genome-wide association study, GWAS) prokázalo, že heterozygotní nosiči alely $\epsilon 4$ mají cca 3x vyšší riziko rozvoje AN a homozygotní nosiči alely $\epsilon 4$ (tvořící kolem 2 % populace) mají 12 až 15x vyšší riziko ve srovnání s homozygoty nesoucí alelu $\epsilon 3$. Celoživotní odhad rozvoje AN u homozygotů APOE $\epsilon 4$ je až 60 %. Přítomnost alely $\epsilon 2$ se naopak považuje za protektivní (Farrer *et al.*, 1997; Blennow, de Leon a Zetterberg, 2006; Genin *et al.*, 2011).

Mezi rizikové faktory dále patří vyšší věk a ženské pohlaví a také některé další faktory, které jsou potenciálně ovlivnitelné léčbou a mezi něž patří diabetes mellitus, hypertenze, obezita, hypercholesterolemie, atd. (Burns and Iliffe, 2009). Vzdělání zřejmě oddaluje nástup klinické manifestace AN tím, že vytváří větší kognitivní rezervu (Paradise, Cooper a Livingston, 2009; Cheng, 2016). Vysoká kognitivní rezerva je přítomna také u bilingválních jedinců, kteří mají nižší riziko rozvoje demence při AN (Freedman *et al.*, 2014). Velký význam má fyzická aktivita, která je dle některých studií schopna významně snížit riziko rozvoje demence především u pacientů s rizikovou alelou APOE $\epsilon 4$ (Bugg *et al.*, 2012; Farina, Rusted a Tabet, 2014). Jako protektivní faktor se

ukazuje zdravá strava, za jejíž model se často považuje především středomořská dieta, naopak rizikovým faktorem je vyšší příjem tuků a cukrů (Solfrizzi *et al.*, 2011).

3.2.3. Klinický obraz

Klinický obraz AN je velmi různorodý a závisí na stadiu onemocnění. Některé formy AN se mohou manifestovat netypickými příznaky a naopak některá jiná onemocnění mohou mít totožný klinický obraz.

U klasické varianty AN se jako typický první příznak objevuje porucha epizodické paměti, přičemž nejvíce bývá postižena paměť recentní a bývá přítomna i porucha orientace v prostoru. Pacienti mají často zhoršenou orientaci v prostoru na místech nových a také na místech méně známých, která navštěvují jen zřídka (McShane *et al.*, 1998; Pai a Jacobs, 2004). Oba symptomy jsou způsobeny progredující atrofií meziotemporálních struktur, kterou lze prokázat na strukturálních zobrazovacích metodách (Scheltens *et al.*, 1995; Nedělská *et al.*, 2012; Halliday, 2017).

Poměrně často také bývá postižen náhled pacientů na svůj zdravotní stav (bývá přítomna anozognozie), a proto se k vyšetření mohou dostavit až v pozdní fázi a na naléhání svého okolí (Vogel *et al.*, 2004; Lin *et al.*, 2010). Časně mohou být postiženy i exekutivní funkce, avšak dominující dysexekutivní syndrom je spíše typickým nálezem u FTLD nebo vaskulární demence (Hort *et al.*, 2010). S progresí onemocnění se postupně se rozvíjí výraznější postižení i dalších kognitivních funkcí jako například sémantické paměti, fatických funkcí (s dominující anomíí), pozornosti či zrakově-prostorových funkcí. Častými příznaky jsou i behaviorální a psychiatrické symptomy, které se mohou projevat apatií, depresí, iritabilitou a motorickým neklidem, a především v pokročilých stádiích onemocnění se objevuje agrese vůči okolí a pečovatелům a bludná produkce (Förstl and Kurz, 1999).

V průběhu onemocnění dochází k narušení aktivit denního života (ADL). Ve stadiu lehké demence jsou charakteristicky narušeny instrumentální ADL a v pozdějších stádiích i bazální ADL zahrnující základní hygienu, stolování či oblékání. Deteriorace stavu pokračuje až do té míry, že pacienti ztratí zcela schopnost komunikovat, jíst či chodit a nevyhnutelné úmrtí nastává nejčastěji v souvislosti s infekčními komplikacemi. Medián přežití od nástupu demence se nejčastěji udává mezi 7 a 10 lety (Todd *et al.*, 2013).

Některé varianty AN mohou mít již od počátku atypickou klinickou prezentaci zahrnující relativní ušetření paměti či dominující fokální kognitivní příznaky zahrnující

poruchy řeči, zrakově-prostorových funkcí, alexii nebo behaviorálně-dysexekutivní syndrom (Freedman *et al.*, 1991; Rohrer, Rossor a Warren, 2012; Ossenkoppele *et al.*, 2015; Ferreira *et al.*, 2017). Na druhou stranu nedávno popsána jednotka LATE (Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy) se může klinicky a i dle MRI nálezů prezentovat jako typická AN (Nelson *et al.*, 2019). Diagnostika atypických variant a časných stadií AN je obtížná a často se nelze obejít bez vyšetření metabolických biomarkerů.

3.2.4. Diagnostická kritéria

Definitivní diagnózu AN lze v současné době stanovit až histopatologickým vyšetřením, v klinické praxi se nicméně řídíme podle platných diagnostických kritérií. Podle National Institute on Aging and the Alzheimer's Association (NIA-AA) je dnes možno rozlišit u AN stadium preklinické (bez objektivně měřitelného deficitu, kdy část pacientů se může projevovat jako SCD), prodromální (odpovídá MCI) a stadium demence. U pacientů s demencí patří mezi nejpoužívanější kritéria NINCDS-ADRDA („National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke“ a „The Alzheimer's Disease and Related Disorders Association“), jejichž poslední revidovanou verzi publikoval dr. McKhann v roce 2011 (McKhann *et al.*, 2011). U pacientů v prodromálním stadiu je možné diagnostikovat AN podle kritérií dr. Albertové (Albert *et al.*, 2011). Preklinickou fázi AN definují kritéria publikovaná dr. Sperlingovou (Sperling *et al.*, 2011), i když tato kritéria mají především výzkumné využití.

Mezi dalšími kritérii je možné zmínit IWG-2 kritéria (International Work Group) vypracovaná a revidovaná v roce 2010 dr. Duboisem (Dubois *et al.*, 2010) a nebo kritéria Americké psychiatrické asociace (DSM-V).

Mezi nejnovější kritéria patří AT(N) klasifikace, která AN definuje pouze biologicky na základě positivity biomarkerů a zcela opomíjí klinický obraz (Jack *et al.*, 2018). Systém AT(N) charakterizuje AN jako kontinuum na základě následujících znaků: „A“ značí přítomnost agregovaného A β na amyloidové PET popř. sníženou hladinu A β 1-42 nebo patologický poměr A β 1-42/A β 1-40 v likvoru, „T“ značí zvýšenou hladinu fosforylovaného tau proteinu v likvoru nebo přítomnost patologických depozit tau proteinu na PET s ligandy vázícími tau protein a „(N)“ známky neurodegenerace např. atrofii na strukturálních zobrazovacích metodách nebo zvýšení celkového tau proteinu v

likvoru. Tato diagnostická kritéria jsou zejména výzkumná a byla vyvinuta s cílem umožnit klinické studie nových léků.

V ČR jsou k dispozici doporučené diagnostické postupy vycházející z doporučení Evropské federace neurologických společností (Ressner, Hort a Rusina, 2008; Hort *et al.*, 2010).

3.2.4.1. NINCDS-ADRDA kritéria dle McKhanna (McKhann *et al.*, 2011)

Tato kritéria umožňují diagnostikovat AN s různou pravděpodobností podle klinické prezentace jako „pravděpodobnou“ (probable) nebo „možnou“ (possible). Demenci lze dle těchto kritérií hodnotit také jako „nepravděpodobnou“ (unlikely) AN.

K diagnóze AN tato kritéria používají také biomarkery, které jsou rozděleny do dvou skupin. První skupinu tvoří markery A β , které zahrnují sníženou hladinu A β 1-42 v likvoru anebo zvýšenou akumulaci A β na amyloidové PET mozku. Druhou skupinu tvoří markery neuronálního poškození, které zahrnují zvýšený celkový nebo fosforylovaný tau protein v likvoru, specifický vzorec sníženého vychytávání glukózy na FDG PET a známky atrofie na MRI mozku. Pravděpodobnost AN podle biomarkerů se hodnotí jako „vysoká“ (high), pokud jsou obě skupiny biomarkerů pozitivní, „střední“ (intermediate), pokud je pozitivní jen jedna skupina biomarkerů a „velmi nízká“ (lowest), pokud jsou obě skupiny biomarkerů negativní. Biomarkery jsou hodnoceny jako neinformativní, pokud nejsou dostupné nebo pokud jsou jejich výsledky v rozporu. Podobným způsobem se také interpretují výsledky biomarkerů u AN v prodromálním stadiu podle kritérií dr. Albertové (Albert *et al.*, 2011).

Pravděpodobná demence při AN splňuje následující kritéria:

- splňuje kritéria demence
- je dokumentován typický časový průběh (postupný počátek a postupná progresse)
- je jasná anamnéza zhoršování kognitivních funkcí (například od pečovatele)
- kognitivní deficit v 1 z následujících kategorií (vyplývající z anamnézy a vyšetřením kognitivních funkcí):
 - amnestický kognitivní deficit (narušení učení a vybavování)

- neamnestický kognitivní deficit (narušení řeči, zrakově-prostorových, poznávacích a exekutivních funkcí)

Pravděpodobná AN s vyšší mírou jistoty (Probable AD dementia with increased level of certainty) je u:

- pravděpodobné AN s průkazem kauzální genetické mutace (APP, PSEN1 a PSEN2)
- pravděpodobné AN s dokumentovanou progresí kognitivního deficitu (opakovaná vyšetření s anamnézou od pečovatele a vyšetřením kognitivních funkcí).

Možná demence při AN je v následujících případech:

- Atypický průběh v čase (například náhlý počátek či není jednoznačně dokumentovaná postupná progresse)
- Smíšená prezentace onemocnění, kde demence sice splňuje hlavní kritéria AN, ale jsou přítomny i známky svědčící pro jiný typ demence: a) známky vaskulárních změn na MRI mozku nebo anamnéza cévní mozkové příhody b) příznaky charakteristické pro demenci s Lewyho tělísky či c) jiné onemocnění nebo komorbidita či medikace, která by mohla mít efekt na kognitivní funkce

Nepravděpodobná AN

- Nesplňuje klinická diagnostická kritéria AN
- Bez ohledu na splnění klinických kritérií pro pravděpodobnou či možnou AN je dostatek důkazů pro jinou diagnózu, například HIV, Huntingtonovu nemoc nebo jiný typ demence zřídka se vyskytující v koincidenci s AN
- Bez ohledu na splnění klinických kritérií pro možnou AN jsou biomarkery (A β a markery neuronálního poškození) negativní

3.2.5. Terapie Alzheimerovy nemoci

V současné době je k dispozici pouze symptomatická léčba AN. Léčba kauzální nebo „disease modifying“ je v současné době ve fázi vývoje nebo klinického testování, které bylo zatím u všech zkoušených preparátů neúspěšné. V klinické praxi se v tuto chvíli

nejvíce používají léky skupiny inhibitorů acetylcholinesterázy (donepezil, rivastigmin a galantamin) a memantin.

3.2.5.1. *Inhibitory acetylcholinesterázy*

Inhibitory acetylcholinesterázy (AChEI) reverzibilně blokují funkci acetylcholinesterázy, tedy enzymu, který způsobuje degradaci acetylcholinu v synaptické štěrbině. Jeho blokáda vede ke zvýšení množství acetylcholinu na synapsích. Efekt těchto léků byl prokázán v randomizovaných dvojitě slepých placebem kontrolovaných studiích (Mohs *et al.*, 2001), které také prokázaly zpomalení klinické progresy onemocnění a zhoršování funkčního stavu pacienta až po dobu tříletého sledování (Winblad *et al.*, 2006).

Jednotlivé látky (donepezil, rivastigmin a galantamin) se vzájemně odlišují farmakokinetikou, selektivitou působení a četností nežádoucích účinků a jsou určeny pro léčbu lehké až středně těžké demence. Pro jejich nasazení ve stadiu MCI v současné době není dostatek důkazů. Doporučení pro léčbu AChEI a SPC specifikují jejich využití u pacientů s potvrzenou AN, u kterých je tíže kognitivního postižení hodnoceného pomocí Mini Mental State Examination Test (MMSE) v rozmezí 25 až 13 bodů. MMSE by mělo být pravidelně kontrolováno v intervalech 3 měsíců a u pacientů, kde není dokumentován prokazatelný účinek (tedy došlo k poklesu o více než 2 body v MMSE za 3 měsíce), by měla být léčba vysazena. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří gastrointestinální obtíže, kterým lze předcházet postupnou titrací dávky a při jejich vzniku je nutné zvážit přechod na jinou účinnou látku nebo jinou lékovou formu (např. transdermální).

Nejvíce používanou látkou je donepezil, který je lékem volby u pacientů s prokázanou AN. Další používanou látkou pro léčbu AN je rivastigmin, který je dostupný i transdermální formě. Rivastigmin je také lékem volby u pacientů s Parkinsonovou nemocí s demencí a lze jej využít i u pacientů s DLB, kde má dobrý efekt i na zrakové halucinace. Galantamin kromě reverzibilní kompetitivní inhibice acetylcholinesterázy působí alosterickou modifikací nikotinových receptorů usnadňující cholinergní přenos. Studie prokázaly efekt AChEI také u pacientů s vaskulární demencí (Román *et al.*, 2010), v této indikaci však nejsou tyto léky registrovány.

3.2.5.2. Memantin

Tento lék funguje na principu nekompetitivní antagonizace glutamátových N-methyl-D-aspartátových (NMDA) receptorů. Předpokládá se, že snižuje buněčnou apoptózu, která je spojena s excitotoxicitou při zvýšené koncentraci vápníkových iontů v neuronech v důsledku chronické glutamátem navozené neurotoxicitě.

Účinnost tohoto léku byla potvrzena klinickými studiemi u pacientů se středně-těžkou až těžkou demencí (van Dyck *et al.*, 2007) avšak není dostatek důkazů pro jeho použití u lehké demence při AN (Schneider *et al.*, 2011). Memantin je možné nasadit u pacientů s prokázanou AN buďto v kombinaci s AChEI u pacientů s hodnotami v MMSE v rozmezí 17 až 6 bodů nebo v monoterapii u pacientů, kteří netolerují AChEI, a to při postižení kognitivních funkcí dle MMSE v rozmezí 19 až 6 bodů. Pravidelné kontroly po 3 měsících a hodnocení efektu memantinu je obdobné jako u AChEI. Nežádoucí účinky u pacientů léčených memantinem nebývají závažné, nejčastěji se jedná o závratě, bolesti hlavy či únavnost.

3.2.5.3. Vývoj nových léčivých přípravků

I přes velmi intenzivní vývoj a klinické testování nebyl od roku 2004 registrován pro léčbu AN žádný nový lék. Ačkoli byla v roce 2010 ve fázi závěrečného testování řada nových přípravků, žádný z nich v klinických zkouškách přesvědčivě neprokázal svoji účinnost.

Cílem nových léčebných přístupů je především ovlivnit průběh AN (disease modifying therapy), tedy onemocnění zcela zastavit nebo alespoň výrazně zpomalit. V současné době bylo otestováno mnoho nových přístupů včetně protizánětlivých léků nebo léků používaných v léčbě diabetu mellitu. Největší důraz byl kladen na vývoj léků ovlivňujících metabolismus A β , který je pro AN patognomonický.

Vývoj léků ovlivňujících metabolismus A β zahrnuje mnoho látek, které se zaměřují na mnoho cílů v amyloidové kaskádě a jde především o aktivní nebo pasivní imunizaci proti různým epitopům A β (například bapineuzumab, solanezumab či nejnovější aducanumab aj.), inhibitory β -sekretáz (například beta-site APP cleaving enzyme 1 neboli BACE-1) a inhibitory agregace A β . U studie s aducanumabem došlo sice ke snížení množství A β na amyloidové PET mozku, avšak nebyl prokázán jeho uspokojivý efekt na kognitivní funkce (Sevigny *et al.*, 2016), podobné selhání v podobě nedostatečného

klinického efektu bylo zjištěno i u BACE-1 inhibitoru verubecestatu (Egan *et al.*, 2018) a dalších. Slibný je zatím vývoj u tamiprosatu, který snižuje agregaci a ukládání A β a mohl by být účinný především u APOE ϵ 4 homozygotů (Abushakra *et al.*, 2016).

Vhodným terapeutickým cílem by mohl být také protein tau, u kterého se testují inhibitory enzymů, které se podílejí na jeho fosforylaci a inhibují jeho agregaci, či stabilizují mikrotubuly, avšak efekt u těchto molekul nebyl zatím prokázán.

Důvodů, proč studie s novými léky převážně selhávají, se předpokládá více. Může jít o nevhodně zvolené terapeutické cíle, neúčinné molekuly anebo také o příliš pokročilé stadium onemocnění u pacientů v době testování či dokonce o nevhodně zvolené kohorty pacientů. Retrospektivní analýzy studií s léky, které měly ovlivnit metabolismus A β , ukázaly, že mnoho pacientů nemělo AN (Salloway *et al.*, 2014; Degenhardt *et al.*, 2016). Pacienti, kteří byli v těchto studiích zahrnuti, sice byli vybráni dle tehdy platných diagnostických kritérií, ale jejich diagnóza nebyla podpořena biomarkery. Vývoj nástrojů umožňujících časnou a přesnou diagnostiku AN je proto zásadní i pro vývoj nových léčiv.

3.3. Demence s Lewyho tělísky

Demence s Lewyho tělísky (DLB) je neurodegenerativní onemocnění, které se histopatologicky řadí do skupiny synukleinopatií, a udává se jako druhé nejčastější neurodegenerativní onemocnění způsobující demenci po AN. Klinicky se projevuje poruchou kognitivních funkcí, neuropsychiatrickými příznaky a parkinsonským syndromem. Kognitivní porucha je typicky výrazně fluktuujícího charakteru (v řádu hodin i dnů) a minimálně o 1 rok předchází rozvoji parkinsonského syndromu (tento časový údaj je však arbitrární), na rozdíl od Parkinsonovy nemoci s demencí, kde poruchy hybnosti se typicky vyskytují daleko dříve, než dojde k rozvoji kognitivní poruchy (Mollenhauer *et al.*, 2010).

Za velmi typický příznak této nemoci se považují komplexní vizuální halucinace a porucha chování vázaná na REM spánek, která může předcházet řadu let rozvoji DLB (St Louis, Boeve a Boeve, 2017). Relativně časté jsou také projevy autonomní dysfunkce a dále změny nálady včetně deprese a úzkosti. Z kognitivních funkcí bývají výrazně narušeny exekutivní a především zrakově-prostorové funkce (již v časných stádiích je narušeno obkreslení dvou křížících se pentagramů) i vyšší zrakové vnímání (Mori *et al.*, 2000; Mosimann *et al.*, 2004).

Nález na MRI bývá často nevýrazný, není zde přítomen specifický vzorec atrofie a atrofie nebývá výrazněji vyjádřena, včetně často zachované velikosti objemu hipokampů (Watson, Blamire a O'Brien, 2009). Přínosnější bývají metody nukleární medicíny například FDG PET, kde bývá typickým nálezem hypometabolismus parieto-okcipitálních oblastí (Whitwell *et al.*, 2017) a dále snížení myokardiální inervace na ¹²³I-MIBG skenu či vizualizace poruchy dopaminového transportu pomocí ¹²³I-ioflupanu (tyto metody jsou podrobněji popsány v samostatné kapitole).

Kauzální léčba DLB není v současné době známa a proto je možná pouze léčba symptomatická. Léčba kognitivních příznaků pomocí blokátorů acetylcholinesterázy (nejčastěji se využívá rivastigmin) je poměrně účinná a má efekt i na vizuální halucinace (McKeith *et al.*, 2000) Podávání levodopy s cílem léčby parkinsonského syndromu může ve vyšších dávkách zhoršovat neuropsychiatrické příznaky. Velká opatrnost je na místě při léčbě antipsychotiky, neboť především starší generace této skupiny léků může u pacientů s DLB vyvolat maligní neuroleptický syndrom (Boot, 2015). Pokud je nutné podávat antipsychotika, jsou vhodnou volbou především kvetiapin a tiaprid.

Základním kritériem pro diagnózu DLB je syndrom demence. Recentní diagnostická kritéria DLB z roku 2017 přehledně rozdělují symptomy na **jádrové** (neboli „core“, mezi které patří výrazná fluktuace obtíží, porucha chování vázaná na REM spánek, parkinsonský syndrom a opakované vizuální halucinace) a symptomy podpůrné a zavádějí i využití biomarkerů (McKeith *et al.*, 2017).

3.4. Frontotemporální lobární degenerace

Jedná se o velmi heterogenní skupinu neurodegenerativních onemocnění s odlišnou etiopatogenezi i klinickou prezentací, mezi které se řadí behaviorální varianta frontotemporální demence (bvFTD), primární progresivní afázie (PPA, sémantická a nonfluentní varianta), kortikobazální degenerace (CBD), progresivní supranukleární obrna (PSP) a frontotemporální lobární degenerace s onemocněním motoneuronu (FTLD-MND) (Finger, 2016). Jejich společným rysem je progresivní postižení temporálních a frontálních laloků, i když v případě CBD dochází k postižení i parietálního laloku a bazálních ganglií a v případě PSP i bazálních ganglií a mezencefala. Termín frontotemporální demence (FTD) je spíše spjat s klinickou prezentací onemocnění, zatímco FTLD zdůrazňuje společnou patologii těchto onemocnění.

FTLD je po AN s časným počátkem druhou nejčastější příčinou neurodegenerativní demence u pacientů pod 65 let, ve věku nad 65 let je až na třetím místě po DLB (Knopman a Roberts, 2011). Nejčastější prezentací FTLD je bvFTD (Snowden *et al.*, 2011).

Podkladem těchto onemocnění je porucha metabolismu některých klíčových proteinů a vznik charakteristických intracelulárních inkluzí. V některých případech jsou známy kauzální mutace vedoucí k charakteristické proteinopatii. Na základě těchto změn lze rozlišit několik podskupin FTLD:

- 1) FTLD tau, která je charakterizována inkluzemi tau proteinu (například Pickova tělíčka) a zahrnuje především bvFTD, CBD a PSP,
- 2) FTLD TDP, která je charakterizována inkluzemi pozitivními na protein TDP 43 a zahrnuje především sémantickou variantu PPA,
- 3) FTLD UPS, která je charakterizována ubikvitin pozitivními inkluzemi a zahrnuje i podskupinu FTLD FUS s FUS inkluzemi
- 4) FTLD MND s MND inkluzemi

3.4.1. Behaviorální varianta frontotemporální demence

Tato varianta se klinicky vyznačuje především poruchami osobnosti, chování (desinhibicí, hyperoralitou, stereotypním a kompulzivním chováním), poruchou emocí a ztrátou empatie. Později se mohou objevit i další symptomy spojené s dysfunkcí frontálního a temporálního laloku jako dysexekutivní syndrom nebo porucha paměti.

Pacienti s typickým klinickým nálezem spadají dle diagnostických kritérií do skupiny „possible FTD“. Typický nález na zobrazovacích metodách zahrnující frontální a temporální atrofii a hypometabolismus na FDG-PET ve stejných oblastech podporuje diagnostickou jistotu (probable FTD). Naopak pokud je u pacienta profil metabolických biomarkerů typických pro AN, potom je nutné pomýšlet spíše na frontální variantu AN, která se někdy od bvFTD obtížně klinicky odlišuje. Definitivní diagnóza je možná zatím jen histopatologicky nebo průkazem známé genetické mutace (Rascovsky *et al.*, 2011).

3.4.2. Primární progresivní afázie

Tato skupina onemocnění je charakterizována časným izolovaným narušením řečových funkcí, které postupně progreduje do obrazu frontální demence s behaviorálními projevy. Klinicky se je možné odlišit následující syndromy:

- 1) **nonfluentní/agramatickou variantu (nfvPPA)**, která se vyznačuje neplynulým, těžkopádným projevem s častými zárazy a četnými gramatickými chybami ve spontánním projevu. Může být narušeno i porozumění syntakticky složitým větám, ale porozumění jednotlivým slovům bývá zachováno. Na MRI mozku často nalézáme atrofii frontoinzulární oblasti dominantní hemisféry (Gorno-Tempini *et al.*, 2011; Rusina a Cséfalvay, 2018)
- 2) **sémantickou variantu (svPPA)**, která se vyznačuje zachovalou plynulostí projevu, ale narušením porozumění a ztrátou významu jednotlivých slov. Pacienti nejsou schopni pojmenovat jednotlivé předměty ani vysvětlit nebo popsat jejich význam. Na MRI mozku často nalézáme výrazně asymetrickou atrofii předního temporálního laloku dominantní hemisféry (Gorno-Tempini *et al.*, 2011; Rusina a Cséfalvay, 2018).
- 3) **logopenickou variantu (lvPPA)**, která se vyznačuje sníženou plynulostí projevu a anomickými pauzami. Na rozdíl od pacientů se svPPA jsou tito pacienti schopni popsat objekt a jeho využití a na rozdíl od pacientů s nfvPPA nebývají v projevu přítomny agramatismy, avšak naopak bývá narušeno opakování vět. Na MRI mozku nalézáme atrofii temporoparietálně v oblasti Sylviovy rýhy levé hemisféry. Tato varianta je histopatologicky heterogenní a častěji než inkluze tau proteinu je zde možné nalézt obraz neurofibrilárních klubek a amyloidových plaků, a potom je nutno takovou variantu klasifikovat jako AN (Gorno-Tempini *et al.*, 2011; Rusina a Cséfalvay, 2018).

3.4.3. Kortikobazální degenerace, progresivní supranukleární obrna a frontotemporální lobární degenerace spojená s onemocněním motoneuronu

Tato skupina onemocnění se vyznačuje kombinací poruchy kognitivních funkcí a poruch hybnosti.

- 1) **PSP** se klinicky prezentuje nejčastěji jako atypický parkinsonský syndrom s dominující axiální rigiditou a posturální instabilitou (pacienti si stěžují na četné pády již od počátku onemocnění). Charakteristická je také paréza vertikálního pohledu, která však nemusí být přítomna u všech podtypů. Bohatý klinický obraz dokresluje behaviorální a kognitivní poruchy a poruchy chůze. Na MRI mozku bývá přítomna typická atrofie mezencefala a atrofie korová (především frontálně) (Finger, 2016).
- 2) Pro **CBD** je charakteristická kombinace extrapyramidového syndromu a narušení funkcí parietálního laloku. Častou klinickou prezentací bývá asymetrická končetinová rigidita, dystonie a myoklonus ve spojení s asymetrickou končetinovou apraxií, poruchou diskriminačního čítí, alien-limb syndromem, akalkulií a narušením zrakově-prostorových funkcí. Typickým nálezem na MRI mozku bývá výrazná asymetrická parietální atrofie společně s mírnější frontální atrofií. Pod obdobným klinickým obrazem, který se obecně nazývá kortikobazální syndrom, může někdy probíhat i atypická varianta AD nebo Creutzfeldt-Jakobova nemoc (Whitwell *et al.*, 2010; Finger, 2016).
- 3) **FTLD-MND** zahrnuje pacienty s amyotrofickou laterální sklerózou, u kterých se vyskytují symptomy typické pro FTLD včetně behaviorálních či řečových poruch nebo dysexekutivního syndromu. U těchto pacientů lze typicky nalézt inkluze proteinu TDP-43. (Strong *et al.*, 2009).

3.5. Další demence neurodegenerativní etiologie

Rozvoj kognitivního deficitu je možné pozorovat u 40 % pacientů s idiopatickou Parkinsonovou nemocí, zejména v pozdní fázi. Typická je zejména porucha pozornosti, pracovní paměti a zpomalení psychomotorického tempa. Tato jednotka se nazývá **Parkinsonova nemoc s demencí** a je nutné ji odlišovat od demence s Lewyho tělísky, která má podobný klinický obraz, kde ale rozvoj kognitivního deficitu začíná výrazně dříve, tedy před nebo nejpozději v průběhu rozvoje parkinsonského syndromu.

Kognitivní deficit a rozvoj demence je charakteristickým nálezem u některých forem **spinocerebelární ataxie (SCA)**. Častý výskyt byl zaznamenán zejména u SCA 3, SCA 2, SCA 17 a DRPLA (dentatorubrální pallidoluysiánská atrofie) (Teive a Arruda, 2009).

Kognitivní deficit, narušení hybnosti (zahrnující choreatické dyskineze a poruchy volní hybnosti) a behaviorální změny jsou typické pro **Huntingtonovou nemoc**. S progresí onemocnění, které obvykle začíná mezi 30 až 50 rokem, dochází postupně k rozvoji syndromu demence (Walker, 2007; Frank, 2014).

Prionová onemocnění jsou charakterizována přítomností proteinu s patologickou konformací (prionu) a jeho kaskádovitým šířením. Mezi nejčastější prionová onemocnění patří Creutzfeldt-Jakobova nemoc, která může mít sporadickou i familiární formu a jejímž typickým projevem je obraz rychle progredující demence.

3.6. Demence jiné než neurodegenerativní etiologie

Kognitivní deficit je příznakem řady dalších onemocnění CNS, která nejsou primárně neurodegenerativní povahy. Kompletní výčet a popis těchto onemocnění je mimo rozsah a zaměření této práce. Mezi nejvýznamnější z nich patří vaskulární demence a normotenzní hydrocefalus.

3.6.1. Vaskulární demence

Vaskulární demence (VaD) je po AN druhou nejčastější příčinou demence u pacientů starších 65 let, její příčina však není primárně neurodegenerativní, ale souvisí s cévním onemocněním mozku. Na základě etiologie lze rozlišit 1) multiinfarkovou demenci, která způsobena mnohočetnými kortiko-subkortikálními ischemiemi, 2) subkortikální ischemickou leukoencefalopatií, která je způsobena onemocněním malých tepen (small vessel disease) a 3) cévní mozkovou příhodu v kognitivně strategické oblasti (například thalamus, hipokampus aj.). Přesná epidemiologická data se liší dle konkrétní metodiky a navíc velmi častým klinickým i histopatologickým nálezem je tzv. smíšená patologie, tedy koexistence změn typických pro AN a VaD. (Battistin a Cagnin, 2010; Custodio *et al.*, 2017). Tyto dvě jednotky navíc sdílejí mnoho společných rizikových faktorů, jako věk, hypertenzi, diabetes mellitus, genotyp APOE ε4 (ačkoli zde se nejedná o tak významný rizikový faktor jako u AN) obezitu a hypercholesterolemii (Rohn, 2014).

Pro klinický obraz VaD jsou charakteristické náhlé změny, skoková zhoršení a fluktuace stavu a přítomnost topického neurologického nálezu. V narušení kognitivních funkcí dominuje především porucha pozornosti, zpomalení psychomotorického tempa, dysexekutivní syndrom, porucha paměti s dominující poruchou vybavování a behaviorální projevy (především apatie a iritabilita). Pro klinické hodnocení je přínosné

využití Hachinského škály (Hachinski *et al.*, 2012) a z pomocných vyšetření je přínosná především MRI mozku, kde lze zobrazit rozsah a lokalizaci vaskulárních změn.

Kauzální léčba VaD není v současné době známa a management onemocnění se zaměřuje především na prevenci a léčbu rizikových faktorů. Některé studie naznačují možný efekt IChE v léčbě VaD, ale tato léčba zatím nebyla schválena a není v této indikaci hrazena (Román *et al.*, 2010).

4. Diagnostické nástroje

Diagnostika neurodegenerativních onemocnění včetně AN je velmi komplexní proces. Zahrnuje neurologické vyšetření, jehož součástí je především podrobná anamnéza, kde je nutné zdůraznit význam rodinné, pracovně-sociální a farmakologické anamnézy. V neurologickém nálezu je možné pozorovat ložiskové příznaky typické pro některá onemocnění (např. expresivní fatickou poruchu či pohledovou obrnu aj.) a dále je možné využít některé z krátkých screeningových testů jako například Mini-Mental State Examination (MMSE), test hodin, dotazníky ADL a další.

Dalším krokem v diagnostice je provedení základního laboratorního screeningu a strukturálních zobrazovacích vyšetření mozku (MRI nebo CT), které pomohou vyloučit sekundární příčiny kognitivního postižení. Také je vhodné provést vyšetření kognitivních funkcí pomocí standardizované neuropsychologické baterie, především v časných stádiích. V indikovaných případech potom lze použít širokou škálu dalších pomocných metod, jako jsou funkční a molekulární zobrazovací metody, genetické vyšetření, lumbální punkce zahrnující vyšetření metabolických biomarkerů nebo některé experimentální kognitivní testy.

4.1. Neuropsychologické vyšetření

Neuropsychologické vyšetření má zásadní význam v rámci vyšetřovacího procesu kognitivních poruch a nelze se bez něj obejít především v časnějších stádiích neurodegenerativních onemocnění (SCD a MCI). Kromě objektivizace, určení tíže a rozsahu kognitivního deficitu pomůže neuropsychologické vyšetření také určit míru postižení jednotlivých kognitivních domén a určit tak tzv. kognitivní profil, který je přínosný pro diferenciálně diagnostickou rozvahu. Velmi přínosné je i monitorování dynamiky kognitivního deficitu v čase pomocí opakování vyšetření v ročních či

dvouletých intervalech. Neuropsychologické vyšetření používá rozsáhlé testové baterie zaměřené na globální kognitivní funkce, jednotlivé kognitivní domény a zjišťována je i míra depresivních a úzkostných symptomů.

4.2. Strukturální zobrazovací metody

Strukturální zobrazovací metody zobrazují anatomické poměry v mozku. Mezi základní metody využívané u pacientů s podezřením na neurodegenerativní vyšetření patří výpočetní tomografie (CT) a magnetická rezonance (MRI). MRI mozku je senzitivnější a specifitější metoda, CT mozku je však možné využít u pacientů, kde je MRI kontraindikována, nebo došlo k akutnímu nebo subakutnímu vzniku kognitivního deficitu a je tak silné podezření na sekundární příčinu (například cévní mozková příhoda nebo expanzivní proces) a také u pacientů v pokročilejších stádiích onemocnění, kteří hůře spolupracují a pro které je vyšetření MRI velmi dlouhé a náročné.

Na MRI mozku se obvykle hodnotí rozsah cévních změn a celková míra korové atrofie, atrofie jednotlivých mozkových struktur a její vývoj v čase. Výhodné je zařazení volumetrické T1 vážené MP RAGE sekvence do vyšetřovacího protokolu, která umožní lepší vizuální semikvantitativní hodnocení atrofie a je nezbytnou podmínkou pro automatizované kvantitativní hodnocení atrofie specifických mozkových struktur (Brant-Zawadzki, Gillan a Nitz, 1992). Mezi základní vizuální škály patří hodnocení globální kortikální atrofie a změn v bílé hmotě dle Fazekase (Wahlund *et al.*, 2017). Dále pro diagnostiku AN je přínosné hodnocení hipokampální atrofie pomocí škály dle Scheltense (Scheltens *et al.*, 1995), atrofie parietální kůry pomocí škály dle Koedamové (Koedam *et al.*, 2011) a hodnocení atrofie entorhinální a perirhinální kůry (Urs *et al.*, 2009). Pro diagnostiku onemocnění z okruhu FTLD je přínosné využití škál atrofie orbitofrontální, přední cingulární a přední temporální oblasti (Kipps *et al.*, 2007; Ambikairajah *et al.*, 2014).

4.3. Funkční zobrazovací metody

Pomocí funkčních zobrazovacích metod je možné zobrazit změny perfuze nebo metabolické aktivity mozku, které předcházejí změny strukturální a jsou detekovatelné již v prodromálním stadiu onemocnění (Jack *et al.*, 2013). Mezi tyto metody patří především metody nukleární medicíny a funkční magnetická rezonance (fMRI). Klinicky

nejvýznamnější je v současné době 18-fluorodeoxyglukózová pozitronová emisní tomografie (FDG PET), která umožňuje hodnotit metabolismus glukózy ve specifických oblastech mozku a určit tak vzorce hypometabolismu specifické pro různá neurodegenerativní onemocnění (Brown *et al.*, 2014; Shivamurthy *et al.*, 2015). Perfuzní SPECT (single photon emission computed tomography) mozku je v současné době spíše na ústupu z důvodu menší senzitivity a specifacity oproti FDG PET (O'Brien *et al.*, 2014).

Funkční zobrazení mozku pomocí fMRI je v současné době využíváno spíše pro výzkumné účely, například při zkoumání aktivace specifických struktur v klidovém stavu (resting state fMRI) a při řešení úkolů (task-based fMRI). Z dalších metod je možné dále zmínit metodu zobrazení tenzorů difúze pomocí MRI (DTI), která je schopna zobrazit jednotlivé nervové dráhy bílé hmoty mozku a jejich úbytek, či zobrazení perfuze pomocí ALS (arterial spin labeling).

4.4. Molekulární zobrazovací metody

Molekulární zobrazovací metody patří mezi metody nukleární medicíny a v současné době nabývají velkého významu v časné a diferenciální diagnostice neurodegenerativních onemocnění. Jejich význam dále narůstá i s ohledem na vývoj a klinické testování nových léčiv zaměřených proti specifickým patologickým proteinům.

V ČR je od roku 2015 klinicky dostupná amyloidová PET s využitím flutemetamolu, který umožňuje zobrazit in vivo kortikální depozita fibrilárního A β . Mezi další radiofarmaka schválená k diagnostice AN patří florbetaben a florbetapir. Amyloidová PET je v ČR plně hrazena z veřejného zdravotního pojištění, avšak vzhledem k vysoké ceně vyšetření je indikace přísně regulována Státním ústavem pro kontrolu léčiv (OOP SÚKL 02-18, 2018). Pro klinické využití je dostačující vizuální hodnocení snímků (pozitivní vs. negativní), které v případě flutemetamolu dosahuje v porovnání s histopatologickou diagnózou vysoké senzitivity 88 až 92 % i specifacity 88 až 90 % (Thurfjell *et al.*, 2014; Curtis *et al.*, 2015; Salloway *et al.*, 2017). Amyloidovou PET je možné hodnotit také automatizovanou metodou, která umožňuje kvantitativní popis výsledného obrazu (tzv. SUVR; standardized uptake value ratio) a v současnosti má spíše výzkumné využití. Amyloidová PET sleduje obdobný proces jako vyšetření biomarkerů v likvoru, nicméně amyloidová PET zobrazuje agregovaný kortikální A β , zatímco analýzou likvoru se stanovuje rozpustná forma A β . Obě formy A β však spolu velmi úzce

souvisejí (Blennow *et al.*, 2015). V ČR zatím nebyla k dispozici dostupná data, která by využití obou metod v klinické praxi srovnávala.

Ligandy se specifickou vazbou k určitým izoformám tau proteinu jsou v současné době dostupné pouze k výzkumným účelům a v ČR zatím nejsou schváleny. Velmi slibná je druhá generace ligandů, například ¹⁸F-MK-6240, který se selektivně váže na párová helikální filamenta tau proteinu, která jsou specifická pro AN (Okamura *et al.*, 2018). Velký přínos tau PETu spočívá v tom, že dobře koreluje s tíží postižení kognitivních funkcí v longitudinálních studiích (Jack, Wiste, *et al.*, 2018; Gordon *et al.*, 2019).

V rámci diferenciální diagnostiky neurodegenerativních onemocnění, především při podezření na DLB, má velký význam scintigrafie s ioflupanem (v ČR spíše známým pod obchodním názvem DatSCAN). Ioflupan se váže na presynaptický dopaminový transportní systém zpětného vychytávání dopaminu a snížená akumulace radiofarmaka ve striatu je typickým nálezem u neurodegenerativních onemocnění postihujících bazální ganglia včetně DLB a dalších parkinson plus onemocnění. Pro diferenciální diagnostiku neurodegenerativních onemocnění s parkinsonským syndromem je přínosné využití 123-I-MIBG (123 I-meta-iodobenzylguanidin) myokardální scintigrafie, která zobrazuje postganglionární denervaci sympatického autonomního nervového systému, jež je typická pro Parkinsonovu nemoc a DLB, zatímco u MSA, PSP či CBD je přítomna denervace sympatiku již preganglionálně a proto je zde nález normální (Orimo *et al.*, 2012; Joers and Emborg, 2014).

4.5. Likvorologické vyšetření

Kromě základního likvorologického vyšetření, které zahrnuje cytologii, stanovení koncentrace bílkovin, měření propustnosti hemato-likvorové bariéry, měření hladin protilátek a jejich intratékální syntézy, má u AN velký význam vyšetření metabolických biomarkerů. Mezi nejčastěji používanými biomarkery jsou hladiny beta amyloidu A β 1-42, celkového tau (t-tau) a fosforylovaného tau 181 (p-tau) proteinu v likvoru. Hladina A β 1-42 a p-tau má dobrou specificitu a senzitivitu pro odlišení AN od zdravých kontrol (Blennow and Hampel, 2003) a v preklinickém stadiu AN by měla být pozitivita A β 1-42 v likvoru předcházet pozitivitě amyloidové PET (Jack, Knopman, *et al.*, 2010). Nevýhodou této metody může být obtížná standardizace procedury. Vyšetření biomarkerů v likvoru má dobrou u shodu v rámci jednotlivých ELISA setů (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay), avšak problematická může být vysoká variabilita mezi

různými laboratořemi, která je pravděpodobně způsobena rozdíly v preanalytických a analytických metodách, například používáním rozdílných analytických kitů (Verwey *et al.*, 2009; Mattsson *et al.*, 2011; Vos *et al.*, 2014). Mezi dalších významné markery v likvoru patří protein 14-3-3, který hraje roli v diagnostice prionových onemocnění (Weber *et al.*, 1997).

4.6. Genetické vyšetření

Z genetických vyšetření má klinický význam především stanovení genů pro familiární autozomálně dominantní formy AN: genu pro APP na 21. chromozomu, genu pro PSEN1 na 14. chromozomu a pro PSEN2 na 1. chromozomu. Tyto tři mutace způsobují přibližně 50 % všech familiárních forem AN. U sporadické formy AN je možné vyšetřit gen APOE, který je lokalizován na dlouhém raménku 19. chromozomu a má tři typy alel: $\epsilon 2$ (protektivní), $\epsilon 3$ (neutrální) a $\epsilon 4$ (rizikovou), ale jeho rutinní testování v běžné klinické praxi není doporučováno. U onemocnění z okruhu FTLD je možné vyšetření následujících genů: GRN (granulin), MAPT (Microtubule-associated protein tau) a C9orf72 (chromosome 9 open reading frame72), především u familiárních forem FTLD.

4.7. Experimentální testy

Cílem vývoje nových experimentálních testů je nalézt prakticky využitelné a levné nástroje, které by byly dostatečně senzitivní a specifické pro časnou a diferenciální diagnostiku neurodegenerativních onemocnění. Testy, které přímo vycházejí z animálních studií, je navíc možné využít k monitorování efektu nových farmak, která byla vyvinuta translačním výzkumem.

Jedním z přístupů, který bude popsán v této práci, je vyšetření prostorové orientace.

4.7.1. Vyšetření prostorové orientace

Postižení prostorové orientace je charakteristické pro pacienty s demencí při AN (McShane *et al.*, 1998; Pai a Jacobs, 2004) a je přítomno časně a poměrně výrazně již v prodromálních stádiích AN (Kalová *et al.*, 2005; Laczó *et al.*, 2010). Dosud provedené studie ukazují, že pacienti s amnestickou MCI mají těžké postižení prostorové orientace

srovnatelné s pacienty s demencí při AN (Hort *et al.*, 2007; Laczó *et al.*, 2009) a že postižení prostorové orientace přímo souvisí s atrofií hipokampálních struktur (Nedělská *et al.*, 2012).

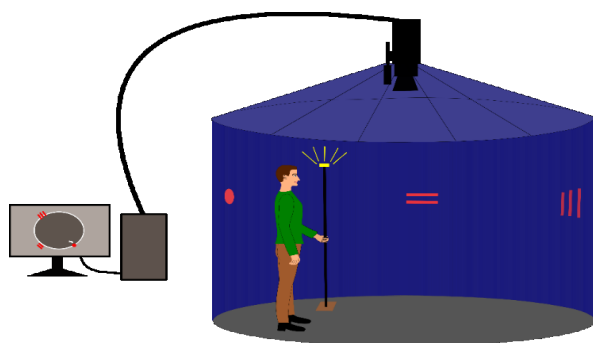
Prostorovou orientaci lze u lidí vyšetřovat pomocí experimentálních testů, které přímo vycházejí z experimentů na zvířatech. Jedním z nejznámějších nástrojů k vyšetřování prostorové orientace u laboratorních zvířat je Morrisovo vodní bludiště (MWM) (Morris *et al.*, 1982). Jedná se o kruhový bazén naplněný vodou, v němž se nachází ostrůvek (platforma), který v závislosti na konkrétním pokusu může nebo nemusí být z vody pro zvíře viditelný. Přirozeným chováním potkana je co nejrychleji lokalizovat ostrůvek a z vody tak uniknout. Ze změřeného času, za který potkan ostrůvek lokalizuje, je potom možné usuzovat, zda je u pokusného zvířete zachována schopnost učení a prostorová paměť. Dr. Morris v těchto pokusech prokázal, že potkani jsou schopni lokalizovat skrytý ostrůvek pomocí určení prostorových vztahů mezi jednotlivými orientačními body nacházejícími se mimo bazén a ostrůvkem, který měli nalézt a také, že potkani s lézí hipokampu mají tuto schopnost výrazně narušenou (Morris *et al.*, 1982).

Pro vyšetřování prostorové orientace u lidí lze využít zařízení Blue Velvet Arena (BVA). Jedná se o kruhovou arénu o velikosti cca 2,8 metrů v průměru, která je vybavená kamerou pro snímání polohy subjektu pomocí diody, jež je umístěná na tyči, kterou subjekt s sebou nosí, dále displeji, které znázorňují startovní pozici a orientační značky, a světelných projektorů, pomocí kterých je možné pacientům zobrazovat cíl. Pomocí nastavení konkrétní konfigurace startovní pozice, orientačních značek a cíle lze v BVA testovat různé protokoly (testy), které vyšetřují specifické strategie prostorové orientace. **Test skrytého cíle** (The Hidden Goal Task, HGT) je přímou analogií MWM a umožňuje vyšetřovat egocentrickou a allocentrickou orientaci a allocentrické oddálené vybavení. Pomocí **testu jednoduché navigace** lze vyšetřit orientaci podle blízké značky a egocentrickou nebo allocentrickou orientaci. Jedná se o jednodušší variantu testů, která je vhodnější pro pacienty s demencí. V **Arena Path Integration Task** (APIT) se pacienti orientují bez použití zraku, a hodnotí se zde schopnost integrace dráhy (path integration, PI).

4.7.1.1. Test skrytého cíle (HGT)

HGT se provádí ve virtuálním (na počítači) nebo reálném (BVA) prostředí a je určen především k vyšetření egocentrické a allocentrické prostorové orientace a dále umožňuje vyšetřit allocentrické oddálené vybavení.

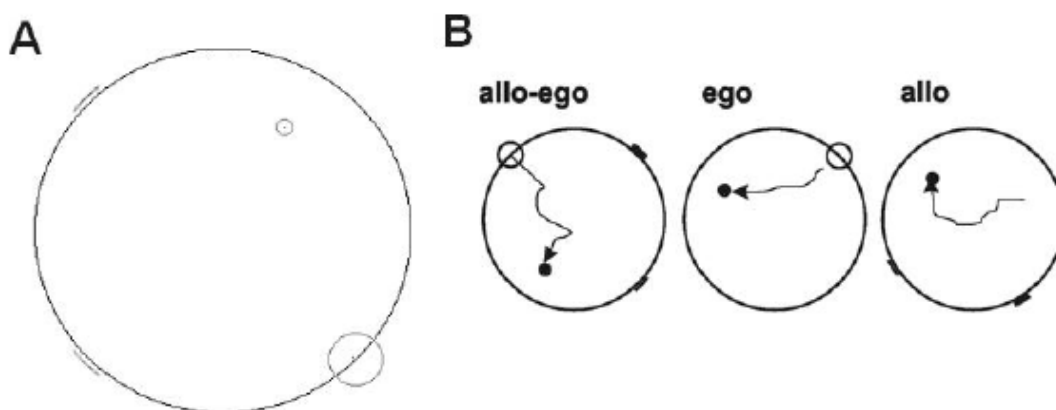
Úkolem testovaného subjektu je najít polohu skrytého cíle, který je v reálné části testu promítán pomocí světelného projektoru na podlahu arény. Skrytý cíl je možné nalézt pomocí pozice startu a tedy použitím egocentrické orientace nebo pomocí pozice vzdálených orientačních značek tedy použitím orientace allocentrické. Každá fáze testu probíhá nejprve ve virtuálním prostředí na počítači a poté v reálném prostředí BVA. Test se skládá ze 4 fází. V prvních 3 fázích je 8 pokusů správného nalezení cíle a po každém z těchto pokusů je subjektům ukázána jeho správná poloha, což umožňuje hodnotit



Obr 3: Blue Velvet Arena. Zapůjčeno s laskavým svolením MUDr. Martiny Pařízkové

v těchto fázích efekt učení (zlepšování v průběhu jednotlivých pokusů). Ve 4. fázi neboli oddáleném vybavení po 30 minutách jsou pokusy pouze 2 a správná poloha cíle není subjektům ukázána. Po každém pokusu se absolutní poloha startu, cíle a orientačních značek změní (celá konfigurace se otočí o několik úhlových stupňů), ale jejich vzájemné vztahy zůstávají nezměněné. Testování začíná vysvětlením principu úlohy a zadáním instrukcí a následně se provede zácvik. Poté již následují jednotlivé fáze. V 1. fázi se mohou subjekty orientovat pomocí pozice startu a orientačních značek a mohou tedy používat egocentrickou i allocentrickou strategii. Ve 2. fázi se subjekt může orientovat pouze pomocí startovní pozice, jelikož zde nejsou k dispozici orientační značky a je tedy zaměřena na vyšetřování egocentrické strategie. Ve 3. fázi je pro orientaci k cíli možné použít pouze orientační značky, jelikož pozice startu a cíle jsou na sobě vzájemně nezávislé. Tato fáze je tedy zaměřena na vyšetřování allocentrické strategie. Ve 4. fáze je

možné k orientaci použít pouze orientační značek obdobně jako ve 3. fázi. Tato fáze se provádí s odstupem 30 minut od 3. fáze a na rozdíl od ní zde není subjektu ukázána správná poloha cíle jako v předchozích fázích a nelze zde tedy hodnotit efekt učení. Hlavní výstupní hodnotou je vzdálenostní chyba v centimetrech, která udává vzdálenost mezi polohou cíle, jež subjekt označil, a skutečnou polohou cíle.

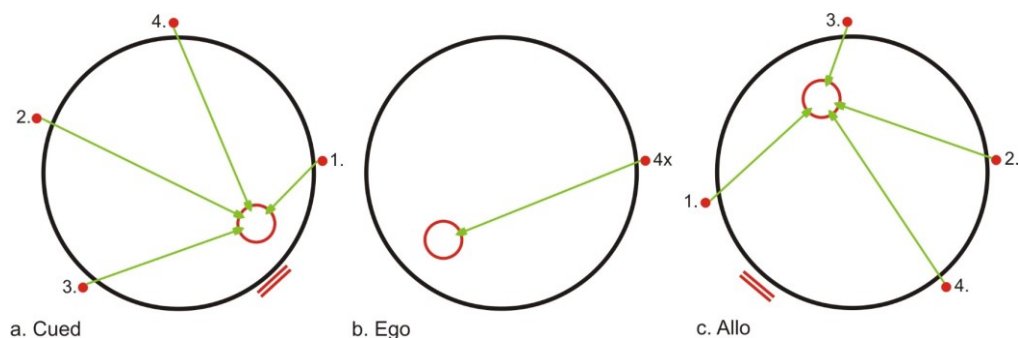


Obr 4: Test se skrytým cílem. Zapůjčeno od doc. MUDr. Jana Laczó, Ph.D.

4.7.1.2. *Test jednoduché navigace*

Jedná se zjednodušenou verzi HGT, která je vhodnější pro pacienty se syndromem demence. Tento test se provádí v reálném prostředí BVA a na počítači s dotykovou obrazovkou a vyšetřuje celkem tři orientační strategie: orientaci k blízké orientační značce (cued; C), orientaci podle vzdálené orientační značky (allocentrická; A) a orientaci podle startovní pozice (egocentrická; E). Před začátkem testování proběhne standardizovaným způsobem vysvětlení principu a úloh v testu, které je podrobnější a více názorné než v testu HGT. Následně každý subjekt absolvuje několik zácvků: nejprve na papíře a později i nanečisto na počítači včetně úlohy, kde si subjekty nacvičí ovládání dotykového pera. Test se skládá ze tří úloh (C, A a E), z nichž každá je zaměřena na jednu ze základních orientačních strategií. V každé ze tří úloh jsou čtyři pokusy ve statické fázi, kde poloha cíle je stále na stejném místě, a čtyři v dynamické fázi, kde celá konfigurace startu, cíle a orientační značky rotuje před každým pokusem o určitý počet úhlových stupňů okolo osy arény. Úkolem subjektu je určit polohu skrytého cíle na podlaze arény a to buď podle blízké orientační značky (subtest C), vzdálené orientační značky (subtest A) nebo podle startovní pozice (subtest E). Správná poloha cíle je subjektům ukázána před prvním pokusem v každé ze statických fází a dále po skončení každého pokusu.

Výkon se opět hodnotí podle vzdálenostní chyby v centimetrech mezi polohou cíle, jež subjekt označil, a skutečnou polohou cíle.



Obr. 5: Základní úlohy ve statické fázi testu jednoduché navigace

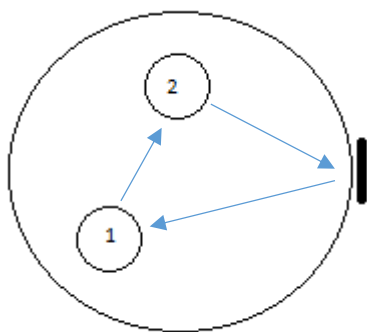
4.7.1.3. Testy integrace dráhy (APIT)

APIT probíhá pouze v reálném prostředí BVA a je zaměřen na vyšetřování integrace dráhy, tedy navigace bez viditelných orientačních značek. Na začátku jsou testovanému subjektu, promítnuty na podlahu BVA pomocí světelného projektoru 2 místa (cíle), jejichž polohu si subjekt musí zapamatovat. Při obou prezentacích cílů je testovaný subjekt vyzván, aby rukou ukázal směr a místo prezentovaného místa a bylo možné ověřit, že rozumí instrukcím, a poté si subjekt na oči nasadí masku. Testovaný subjekt by měl projít všemi místy přesně v tom pořadí, jak byly na začátku prezentovány, a vrátit se přímou a co nejkratší cestou zpět do startu (toto tvoří pomyslnou trojúhelníkovou cestu, viz Obr. 6). Během cesty označí polohu obou prezentovaných míst a následně startu. Při označení žádného z míst a ani po skončení testu není poskytnuta žádná zpětná vazba. Úloha má celkem 8 pokusů.

Výsledek testu se hodnotí pomocí softwaru a je možno rozlišit několik druhů chyb. Hodnotíme 1) chybu odhadu vzdálenosti (v cm) zvláště pro každého jednotlivé místo d pozice, kterou udal subjekt (pro cíl č. 1, cíl č. 2 a pro pozici startu) a z jednotlivých údajů následně hodnotíme celkovou přesnost PI. Zda jsou chyby způsobeny špatným odhadem úhlů nebo vzdálenosti, je možné zjistit 2) z absolutní vzdálenostní chyby (absolutní rozdíl mezi odhadovanou a správnou pozicí dvou po sobě jdoucích posledních míst ev. startu). Nejde zde o přesnost určení konkrétního místa nebo startu, ale zda vzdálenost mezi těmito místy byla určena správně. Obdobně se hodnotí 3) absolutní

úhlová chyba, která opět hodnocena jako absolutní rozdíl mezi odhadem a správnou polohou dvou po sobě jdoucích míst a ne dle přesnosti určení konkrétního cíle.

Celková chybovost v PI může být přímo úměrná délce celé trasy, proto je vhodné měřit ještě 4) relativní vzdálenostní chybu. Ta je určena jako podíl vzdáleností chyby k celkové vzdálenosti, kterou subjekt urazil při cestě ze startu do místa č. 1, č. 2 a zpět do



Obr. 6: Test Integrace dráhy. Zapůjčeno a adaptováno od MUDr. Ivany Mokrišové cíle.

4.7.1.4. Dotazník prostorové orientace

Dotazník byl navržen na základě klinických zkušeností a předchozích výzkumů. Dotazník se skládá celkem z 15 otázek, rozdělených do 7 sekcí a existuje ve verzi pro pacienty i pro pečovatele. Subjekt vybírá nejlepší odpověď na základě sebeuposouzení a u některých otázek hodnotí také závažnost příznaků na 4bodové škále a se zaměřením na období posledních 3 měsíců.

V první části dotazníku pacient posuzuje obtíže s orientací v prostoru v různých prostředích, seřazených vzestupně od nejvíce známého prostředí (vlastní domov) až po nejméně známé prostředí (mimo vlastní město). Ve druhé části dotazníku subjekt retrospektivně hodnotí, zda se ztratili v nějakém specifickém prostředí. Ve třetí a čtvrté části subjekt posuzuje svoje orientační schopnosti ve srovnání s mláďím na relativně známých místech resp. místech, která navštěvuje méně často. V páté části by měl subjekt uvést, zda zhoršení orientace v prostoru vedlo k tomu, že potřeboval ukázat směr, šestá část se zaměřuje na obtíže v náročném modelovém prostředí supermarketu a poslední,

části je zhodnoceno, jak porucha orientace v prostoru ovlivňuje každodenní fungování subjektu.

Plná verze dotazníku pro pacienty, která byla využita v této práci, je připojena formou přílohy.

Vědecká část

5. Cíle práce a hypotézy

Cílem výzkumné práce bylo zmapovat možný přínos vyšetřování prostorové orientace v časných a pokročilých stádiích neurodegenerativních onemocnění a zhodnotit přínos vyšetření metabolických biomarkerů v klinické praxi. U časných stadií neurodegenerativních onemocnění se práce zaměřuje především na hodnocení narušení specifického typu prostorové orientace – integrace dráhy u pacientů s AN a na obtíže s prostorovou orientací jako časného příznaku AN a hodnocení frekvence jejího výskytu na kontinuu normální kognice – subjektivní kognitivní stížnosti – mírná kognitivní porucha – demence. U pokročilých stadií neurodegenerativních onemocnění se práce zaměřuje především na rozdíly v postižení prostorové orientace u nejčastějších neurodegenerativních onemocnění vedoucích k demenci: AN, DLB a FTLD. Dále jsou zde hodnoceny možnosti využití testu allocentrické prostorové orientace jako spolehlivé metody pro hodnocení efektu léků ovlivňujících kognitivní funkce s výhledem jeho možného využití při vývoji nových léků. Práce dále porovnává možnosti využití nejčastějších metabolických biomarkerů AN v klinické praxi – amyloidové PET a biomarkerů v likvoru a zaměřuje se na jejich diagnostickou shodu a možnosti interpretace jejich výsledků.

V rámci výzkumné práce byly stanoveny tyto základní hypotézy:

- 1) Integrace dráhy bude narušena již v časných stádiích AN (aMCI a lehká demence) a bude souviset s atrofií hipokampu, entorhinálního a dolního parietálního kortexu
- 2) Subjektivní stížnosti na prostorovou orientaci referované pacienty prostřednictvím dotazníků budou přítomny ve zvýšené míře nejen u pacientů s MCI a demencí při AN ale budou se také vyskytovat v rizikovém stadiu SCD
- 3) Existují specifické rozdíly v postižení prostorové orientace u pacientů s AN, DLB a FTLD a tyto rozdíly přímo odrážejí specifické postižení mozkových struktur, které je typické pro tato onemocnění
- 4) Allocentrická prostorová orientace bude u potkanů i člověka narušena po podání anticholinergní látky (skopolaminu) a toto narušení bude zmírněno při současném inhibitoru acetylcholinesterázy (donepezilu)

- 5) Amyloidová PET a metabolické biomarkery v likvoru u pacientů s možnou AN budou vykazovat dobrou diagnostickou shodu

6. Metodika, způsob organizace práce a sběru dat

Sběr dat probíhal v Kognitivním centru při Neurologické klinice 2. LF UK a FN Motol v rámci Czech Brain Aging Study (CBAS). Jedná se o longitudinální prospektivní studii, která zahrnuje osoby ve věku 55let a více a sleduje množství anamnestických a biologických dat a také změny kognitivních funkcí v čase. Účastníky studie jsou pacienti Kognitivního centra a zdravé kontroly a podmínkou vstupu je podepsání informovaného souhlasu. Frekvence vyšetření je jednou ročně a při každé návštěvě u lékaře jsou sbírána socioekonomická data, rodinná, osobní a farmakologická anamnéza a dále je provedeno neurologické vyšetření a vyšetření základních vitálních funkcí. V pravidelných intervalech jsou dále sbírána data z laboratorního a neuropsychologického vyšetření a volumetrické MRI mozku. Protokoly neuropsychologických testů využitých v naší práci vycházejí z doporučeného Uniform Data Set (Weintraub *et al.*, 2009), jsou harmonizovány s protokoly používanými na zahraničních pracovištích a jsou doplněny o senzitivní paměťové testy. Pacientům i kontrolám jsou administrovány dotazníky zaměřující se na rizikové faktory, životní styl či subjektivní stížnosti na zhoršování kognitivních funkcí. U části kohorty jsou dále k dispozici genetická vyšetření, vyšetření biomarkerů (A β 1-42, t-tau a p-tau v mozkomíšním moku, amyloidová PET a další metody nukleární medicíny) a experimentální neuropsychologické testy včetně testů prostorové orientace.

Výsledky disertační práce pak vznikly na základě použití několika různých metodik, které jsou podrobněji popsány v rámci jednotlivých publikovaných prací.

7. Využití a přínos výsledků

Cílem této práce je přinést výsledky, které by mohly přispět k časnější a přesnější diagnostice a efektivnější diferenciatní diagnostice neurodegenerativních onemocnění. Důraz je kladen zejména na potenciální využití testů prostorové orientace pro diferenciatní diagnostiku nejčastějších neurodegenerativních demencí a jako screeningové metody pro časnou identifikaci rizikových pacientů, kteří následně mohou

být dále vyšetřováni pomocí nákladných a technicky náročných metod jako jsou metabolické biomarkery. Využití experimentálních testů prostorové orientace ve vývoji nových léků by mohlo pomoci překonat některé současné metodologické obtíže v preklinických a klinických studiích.

8. Články

8.1. Články k tématu – abstrakta

Real-space path integration is impaired in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment

(Mokrisova I., 2016)

Úvod: Integrace dráhy (PI) je jednou z důležitých strategií prostorové orientace, která umožňuje, aby se jedinec pomocí informací získaných v průběhu pohybu mohl vrátit zpět do startovní pozice. PI je závislá na mozkových strukturách, které jsou narušeny velmi časně v průběhu Alzheimerovy nemoci (AN), tedy meziotemporálních strukturách a parietální kůře.

Cíl: Cílem práce bylo posoudit, zda je PI postižena u pacientů s počínající AN a ve stadiu amnestické MCI (aMCI) a zjistit, jakou úlohu v postižení PI hrají hipokampus, entorhinální a dolní parietální kortex.

Metodologie: 27 pacientů s aMCI, 14 pacientů s časnou AN a 18 kontrol bylo vyšetřeno testem Arena Path Integration Task (APIT). Během testu museli účastníci bez použití zraku projít tři místa na předem určené trase ve tvaru trojúhelníku, která jim byla prezentována na začátku každého pokusu: start - místo č. 1 – místo č. 2 – start. Dále účastníci absolvovali 1,5T MRI mozku, na základě které byl následně softwarem FreeSurfer spočítán objem a tloušťka jednotlivých mozkových struktur.

Výsledky: Pacienti s aMCI a počínající AN dosahovali v testu horších výsledků než kontrolní skupina, a to především v přesnosti v koncovém bodě APIT ($p = 0,042$ a $p = 0,013$). Hipokampální objem a tloušťka entorhinálního a parietálního kortexu vysvětlily 36 až 45 % rozdílů v přesnosti PI mezi kontrolami a aMCI a 28 až 31% rozdílů mezi kontrolami a počínající AN.

Závěr: PI je u aMCI a počínající AN postižena pravděpodobně v důsledku postižení meziotemporálních struktur a parietálního kortexu. Testy PI (jako součást testování prostorové navigace) by mohly být užitečné pro identifikaci pacientů s časnou AN.

Subjective Spatial Navigation Complaints (SSNC) – A Frequent Symptom Reported by Patients with Subjective Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease

(Cerman J., 2017)

Úvod: V posledních letech je kladen stále větší důraz na vývoj jednoduchých nástrojů vhodných pro diagnostiku pacientů v časném stadiu Alzheimerovy nemoci (AN). Prostorová orientace je postižena velmi časně u pacientů s AN již ve stadiu mírné kognitivní poruchy (MCI).

Cíl: Cílem studie bylo zjistit frekvenci subjektivně udávaných stížností na prostorovou orientaci u pacientů se subjektivním kognitivním poklesem (SCD), amnestickou a neamnestickou MCI (aMCI a naMCI) a demencí při AN a posoudit, zda jednoduchý dotazník založený na těchto stížnostech může být použit k identifikaci pacientů v časných stádiích AN.

Metodika: Celkem bylo do studie zařazeno 184 osob: pacienti s aMCI (n=61), naMCI (n=27), SCD (n=63), pacienti s lehkou demencí při AN (n=20) a zdravé kontroly (n=13). Všichni účastníci podstoupili neuropsychologické vyšetření a vyplnili dotazník zaměřený na obtíže s prostorovou navigací (SSNC). Odpovědi na 15 položkový dotazník byly rozděleny do 4 kategorií dle tíže postižení (bez stížností, mírné, střední a závažné stížnosti).

Výsledky: 55 % pacientů s aMCI, 64 % s naMCI, 68 % s SCD a 72 % s demencí při AN si stěžovalo na obtíže s prostorovou orientací. 38 až 61 % těchto stížností bylo středně závažných nebo závažných. Pouze 33 % zdravých kontrol vyjádřilo stížnosti na prostorovou orientaci a nikdo z nich nehodnotil tíži obtíží jako středně závažnou či závažnou. Ve srovnání se zdravými kontrolami referovali pacienti s SCD, aMCI a demencí při AN častěji stížnosti na prostorovou orientaci ($p < 0,050$) a tyto výsledky zůstávaly statisticky signifikantní i po zohlednění věku, vzdělání, pohlaví, depresivní (OR: SCD = 4,00, aMCI = 3,90, AN = 7.02) a úzkostné (OR: SCD = 3,59, aMCI = 3,64, AN = 6,41) symptomatiky.

Závěr: Subjektivní stížnosti na prostorovou orientaci jsou časným příznakem nejen u demence při AN, ale také u SCD a aMCI a mohou být odhaleny pomocí jednoduchého a levného dotazníku.

Rozdíly v postižení prostorové orientace u demencí neurodegenerativní etiologie

(Cerman, 2014)

Úvod: Pro pacienty s demencí je charakteristická porucha soběstačnosti v důsledku postižení více kognitivních domén zahrnujících i prostorovou orientaci, která se dělí na tři základní komponenty závislé na odlišných mozkových strukturách: orientaci podle blízké značky, orientaci podle výchozí pozice těla a orientaci podle vzdálené značky.

Cíl: Cílem této studie bylo porovnat rozdíly v postižení těchto tří základních komponent prostorové orientace u nejčastějších demencí neurodegenerativní etiologie.

Metodika: Studie se zúčastnilo celkem 78 pacientů s degenerativními demencemi různé etiologie: s Alzheimerovou nemocí ($n = 61$), frontotemporální lobární degenerací ($n = 9$) a demencí s Lewyho tělísky ($n = 8$). Pacienti byli vyšetřeni v experimentálním zařízení Blue Velvet Arena, které umožňuje měřit výkon v každé ze tří základních komponent prostorové orientace, a následně byly jejich výsledky v jednotlivých testech vzájemně porovnávány.

Výsledky: V testu orientace podle blízké orientační značky měla skupina pacientů s frontotemporální lobární degenerací lepší výkon než skupina s Alzheimerovou nemocí ($p = 0,03$) a demencí s Lewyho tělísky ($p = 0,006$). V testu orientace podle výchozí pozice měla skupina s demencí s Lewyho tělísky horší výkon než skupina s Alzheimerovou nemocí ($p = 0,012$) a pacienti s frontotemporální lobární degenerací ($p = 0,012$). V testu orientace podle vzdálené orientační značky jsme mezi skupinami nenalezli signifikantní rozdíly ($p = 0,069$).

Závěr: Naše výsledky ukazují nejmírnější postižení prostorové orientace u pacientů s frontotemporální lobární degenerací a nejvýraznější u pacientů s demencí s Lewyho tělísky. V postižení prostorové orientace u pacientů s Alzheimerovou nemocí, frontotemporální lobární degenerací a demencí s Lewyho tělísky existují specifické rozdíly, které lze změřit v experimentálním zařízení Blue Velvet Arena.

Scopolamine disrupts place navigation in rats and humans: a translational validation of the Hidden Goal Task in the Morris water maze and a real maze for humans

(Laczó 2016)

Úvod: Vývoj nových léků pro léčbu AN vyžaduje, aby existovaly validní modely pro testování účinnosti těchto léků a senzitivní testy, které budou validovány v translačním výzkumu.

Cíl: Cílem práce bylo provést validizaci Testu skrytého cíle (Hidden goal task; HGT), který vychází z modelu Morrisova vodního bludiště (Morris water maze; MWM), v analogických protokolech pro laboratorní zvířata a člověka.

Metodika: V experimentu byl použit skopolamin k vyvolání kognitivního postižení, které napodobuje kognitivní deficit u AN, a donepezil, který se používá k symptomatické léčbě AN, aby se zhodnotila jeho potenciální schopnost zvrátit skopolaminem navozené kognitivní postižení. Byl testován vliv skopolaminu a účinek kombinace skopolaminu a donepezilu na allocentrickou orientaci v testu HGT u lidí a laboratorních potkanů. Testování allocentrické orientace v HGT se skládalo ze 4 částí, kdy nejdříve bylo provedeno testování před podáním medikace a dále 2, 4 a 8 hodin po podání medikace u lidských dobrovolníků a 1, 2,5 a 5 hodin po podání medikace u potkanů.

Výsledky: Skopolamin zhoršoval výkon v testech allocentrické orientace u potkanů i u lidí. V animálním experimentu současné podání donepezilu zmírnilo negativní účinek skopolaminu. V lidském experimentu byl u dobrovolníků, kterým byl podán skopolamin společně s donepezilem, pozorován stejný výkon jako u dobrovolníků na skopolaminu anebo placebo, což svědčí o pouze částečném zmírňujícím účinku donepezilu.

Závěr: V úloze, která přímo vychází z modelu MWM, bylo prokázáno, že skopolamin zhoršuje allocentrickou orientaci, zatímco současné podání donepezilu tento účinek ve srovnatelných protokolech u laboratorních zvířat a lidí zmírňuje. Efekt skopolaminu a donepezilu na allocentrickou orientaci může být studován současně u zvířat a lidí. HGT má potenciál se stát validním a spolehlivým nástrojem pro translační výzkum a také pro preklinické a klinické fáze farmakologických studií.

Poměr fosforylovaného tau proteinu k beta amyloidu v likvoru predikuje pozitivitu amyloidové PET v klinické praxi.

(Cerman, 2019) – v recenzním řízení

Úvod: Současná diagnostická kritéria Alzheimerovy nemoci zdůrazňují vedle klinické diagnózy také potřebu vyšetřování metabolických biomarkerů. V ČR je dostupné vyšetření pomocí amyloidové PET a vyšetření biomarkerů v likvoru (hladiny beta amyloidu A β 1-42, celkového tau proteinu a fosforylovaného tau proteinu 181). Cílem této studie bylo zhodnotit konkordanci amyloidové PET a biomarkerů v likvoru v klinických podmínkách a navrhnout způsob interpretace výsledků likvoru ke zlepšení predikce výsledku amyloidové PET především u rozporných případů

Metodika: Celkem 103 pacientů podstoupilo neuropsychologické vyšetření, MRI mozku, vyšetření biomarkerů a vizuálně hodnocenou PET s flutemetamolem. Následně byly srovnány konkordance výsledků biomarkerů v likvoru a amyloidové PET a byla vypočítána optimální cut off hodnota pro poměr A β 1-42 a fosforylovaného tau proteinu.

Výsledky: Výsledek PET byl konkordantní s výsledkem A β 1-42 v likvoru v 79 % a výsledkem fosforylovaného tau proteinu v 72 %. Ve 40 % byl nalezen rozporný výsledek mezi jednotlivými biomarkery v likvoru. Mezi PET pozitivními a negativními pacienty nejlépe rozlišoval poměr A β 1-42 a fosforylovaného tau proteinu (AUC = 0,938, 95 % CI = 0,890-0,986, P<0,001), kdy cut off hodnota 9,47 měla senzitivitu 91 % a specificitu 91,3 %.

Závěr: Obě metody vykazují dobrou vzájemnou diagnostickou shodu. V případě rozporných nálezů v likvoru doporučujeme využít poměrné hodnoty beta amyloidu a fosforylovaného tau proteinu.

8.2. Články k tématu in extenso

9. Diskuze ke stanoveným hypotézám

9.1. Integrace dráhy bude narušena již v časných stadiích AN (aMCI a lehká demence) a bude souviset s atrofií hipokampu, entorhinálního a dolního parietálního kortexu

Postižení prostorové orientace je charakteristickým nálezem u pacientů s AN a vyskytuje se u nich již v prodromálních stadiích. Předchozí studie prokázaly, že tíže postižení prostorové orientace je u pacientů s aMCI a lehkou demencí při AN srovnatelná (Hort *et al.*, 2007; Laczó *et al.*, 2009) a přímo souvisí s atrofií hipokampálních struktur (deIpoli *et al.*, 2007; Nedělská *et al.*, 2012) a parietálního laloku (Weniger *et al.*, 2009). Tyto struktury, které atrofují velmi časně v průběhu AN (Halliday, 2017), jsou klíčové také pro integraci dráhy (PI), a proto jsme předpokládali její zhoršení v porovnání se zdravými kontrolami nejen u pacientů s lehkou demencí při AN, ale i u pacientů s aMCI. PI není výrazně závislá na použití zraku, a proto by neměla být výrazněji ovlivněna jeho zhoršením, které se běžně vyskytuje u starších osob. Dosud publikované práce se zabývaly studiem PI převážně u zdravých starších dobrovolníků a většinou pouze ve virtuálním prostředí (Allen *et al.*, 2004; Mahmood *et al.*, 2009; Harris and Wolbers, 2012).

V naší práci jsme prokázali, že v testu APIT (Arena Path Integration Task), který probíhal v reálném prostředí BVA, je u pacientů s lehkou demencí při AN a také u pacientů s aMCI výrazně zhoršená PI ve srovnání se zdravými kontrolami. Mezi skupinami aMCI a AN nebyly v PI zjištěny žádné významné rozdíly, což je v souladu s předchozími studii, že narušení prostorové orientace je u AN v prodromálním stadiu i ve stadiu mírné demence srovnatelné (Hort *et al.*, 2007; Laczó *et al.*, 2009). Podrobnější analýza dat dále ukázala, že zhoršení v PI u pacientů s lehkou demencí při AN a aMCI nebylo dáno chybným odhadem vzdálenosti a nesouviselo ani s absolutní délkou dráhy, kterou pacienti při testování absolvovali. Rozdíly byly pozorovány pouze v absolutní úhlové chybě, avšak pouze u pacientů s lehkou demencí při AN v porovnání se zdravými kontrolami a nikoli u pacientů s aMCI. Do jaké míry se špatný úhlový odhad u pacientů s aMCI podílí na zhoršení PI tedy nebylo objasněno.

Výkon pacientů v PI z velké míry závisel na atrofií klíčových struktur, především hipokampu, entorhinální kůry a dolní parietální kůry. Atrofie hipokampu vysvětlila část zhoršeného výkonu v PI u pacientů s aMCI (37 %) a také u pacientů s lehkou demencí

při AN (28 %). Atrofie zadního dolního parietálního kortexu, vysvětlila zhoršení PI u pacientů s aMCI ze 45 % a ze 31 % u pacientů s lehkou demencí při AN. Obdobně vysvětlovalo zhoršený výkon také ztenčení entorhinální kůry – 36 % u aMCI a 29 % u lehké demence při AN. Toto je v souladu s předchozími studiemi o významu mezeitemporálních struktur (Worsley, et al., 2001) (Philbeck, et al., 2004) a zadního parietálního kortexu (Philbeck, et al., 2000) v PI a také s animálními studiemi, ve kterých bylo prokázáno, že patologické změny metabolismu tau proteinu, které jsou charakteristické pro AN, narušují funkci grid cells, jež jsou klíčové PI (Fu *et al.*, 2017).

Dosavadní poznatky tedy ukazují, že postižení prostorové orientace je přítomné u AN nejen ve stadiu demence, ale také v prodromálních stádiích. Narušena je především allocentrická, ale i egocentrická strategie a také přepínání mezi allocentrickým a egocentrickým rámcem (Hort *et al.*, 2007; Pai a Yang, 2013; Serino a Riva, 2013; Laczó *et al.*, 2017). Naše studie rozšířila tyto poznatky o zjištění, že dochází k narušení i PI v reálném prostředí a že tento deficit je částečně vysvětlitelný strukturálními změnami klíčových oblastí mozku, jejichž postižení je pro AN typické.

Diagnostika neurodegenerativních onemocnění je velmi složitá a komplexní a definitivní potvrzení diagnózy je možné pouze histopatologicky. V současné době jsou především u AN k dispozici biomarkery, které dokáží klinickou diagnózu v porovnání s histopatologickou výrazně zpřesnit a lze je využít i pro diagnostiku časných stadií onemocnění. Rutinní vyšetřování biomarkerů však není vhodné pro screeningové vyšetření běžné populace a je indikováno jen u menší přesně definované skupiny pacientů.

Vyšetřování prostorové orientace a jejích specifických strategií by mohlo být vhodným nástrojem pro identifikaci osoby v riziku rozvoje AN a v jejích prodromálních stádiích. Vzhledem ke skutečnosti, že výkon v prostorové orientaci přímo nesouvisí s výkonem v ostatních kognitivních funkcích, přináší její vyšetřování další důležité informace o změnách funkce mozku v průběhu normálního a patologického stárnutí (Laczó *et al.*, 2017), Vyšetření prostorové orientace je možné provádět v reálném a počítačovém prostředí nebo dokonce prostřednictvím mobilních aplikací, což výrazně zvyšuje její screeningový potenciál (Coutrot *et al.*, 2019).

Současné poznatky je však zapotřebí doplnit o data z prospektivních longitudinálních studií, které by jednoznačně prokázaly, zda postižení prostorové navigace u osob s rizikem AN skutečně predikuje rozvoj MCI nebo demence. Toto

částečně naznačují naše pilotní data publikovaná ve sborníku abstrakt (Cerman *et al.*, 2018), kde pacienti s pozitivní amyloidovou PET měli horší egocentrickou strategii než pacienti s negativní amyloidovou PET, u kterých je riziko progresu do AN výrazně nižší (Iaccarino *et al.*, 2017). Dlouholeté sledování k potvrzení této hypotézy na našem pracovišti v rámci CBAS stále probíhá.

9.2. Subjektivní stížnosti na prostorovou orientaci referované pacienty prostřednictvím dotazníků budou přítomny ve zvýšené míře nejen u pacientů s MCI a demencí při AN, ale budou se také vyskytovat v rizikovém stadiu SCD

Postižení prostorové orientace je typickým příznakem AN a je přítomno v již v prodromálních stadiích. Současnou snahou je však diagnostikovat pacienty s AN již v nejčasnějším stadiu onemocnění, tedy ve stadiu preklinickém (Sperling *et al.*, 2011). S ohledem na tento trend byl v nedávné době vytvořen koncept SCD, který na základě subjektivních stížností na zhoršování kognitivních funkcí definuje jedince se zvýšeným rizikem rozvoje AN (Jessen *et al.*, 2014). Subjektivní stížnosti na zhoršování kognitivních funkcí, které stadium SCD charakterizují, však tvoří heterogenní skupinu a nemusí vždy souviset se zvýšeným rizikem rozvoje AN, ale například s depresivní či úzkostnou symptomatikou. Stížnosti na zhoršení orientace prostoru jsou nicméně velmi často spojovány se zhoršením kognitivních funkcí a jsou považovány za jednu z nejvíce specifických stížností, která je spojena se zvýšeným rizikem rozvoje AN (Amariglio *et al.*, 2011).

Cílem této studie bylo zmapovat výskyt subjektivních stížností na zhoršení prostorové orientace (SSNC) a porovnat frekvenci výskytu tohoto symptomu u pacientů s SCD, MCI, demencí při AN a zdravými kontrolami. Dále jsme hodnotili, jakým způsobem se frekvence jednotlivých stížností liší mezi těmito skupinami a jak udávané stížnosti souvisí s jejich objektivním výkonem ve standardizovaných kognitivních testech.

V rámci studie byl vytvořen dotazník zaměřený na SSNC, který vycházel z poznatků dosavadního výzkumu prostorové orientace a klinických zkušeností našeho pracoviště a který se skládal z celkem 15 otázek, v rámci kterých pacienti hodnotili závažnost svých obtíží s prostorovou orientací (metodika je podrobněji popsána v kapitole zabývající se experimentálními testy). Na základě analýzy nashromážděných dat

bylo zjištěno, že 55 % pacientů s aMCI, 64 % pacientů s naMCI, 68 % s SCD a 72 % pacientů s demencí při AN si stěžovalo na zhoršení prostorové orientace a 38 až 61% z nich v závislosti na konkrétní skupině pacientů tyto obtíže hodnotilo jako středně závažné nebo velmi závažné. U pacientů s SCD, aMCI, naMCI a demencí při AN byl profil stížnosti obdobný, zatímco ve skupině zdravých jedinců udávalo obtíže s prostorovou orientací pouze 31 % jedinců, kteří je vždy hodnotili pouze jako mírně závažné. SSNC dále nesouvisely s žádnou z vyšetřovaných kognitivních funkcí a dále tyto výsledky nebyly ovlivněny mírou depresivity či úzkosti. V dotazníku se nepodařilo identifikovat žádnou specifickou otázku, ve které by se pacienti s SCD, MCI nebo demencí při AN lišili. Slibný trend jsme zjistili u otázky 4. (více v kapitole experimentální testy), která se týkala obtíží s orientací na místech, která pacient nenavštěvuje často, avšak po korekci pro věk, vzdělání, pohlaví, míru depresivity a úzkosti již tento trend nebyl signifikantní.

Podle dosavadních poznatků jsou obtíže s orientací v prostoru přítomny u pacientů s demencí při AN i části pacientů s MCI (McShane *et al.*, 1998; Pai and Jacobs, 2004; Lim, Iaria and Moon, 2010). U pacientů s SCD zatím není k dispozici dostatek dat z longitudinálních studií, aby bylo možné říci, zda u nich je narušena orientace v prostoru, ačkoli některé studie naznačují, že horší výkon ve specifických testech na prostorovou orientaci, může konverzi z SCD do MCI do jisté míry předpovídat (Verghese, Lipton a Ayers, 2017). Naše práce rozšiřuje tyto poznatky o zjištění, že SSNC jsou u pacientů s SCD časté a profilem odpovědí v dotaznících se podobají pacientům s MCI. Důvodem, proč pacienti s SCD mají obdobnou míru SSNC jako pacienti s MCI nebo demencí při AN, může být přítomnost anozognozie u pacientů v prodromálním stadiu MCI nebo u pacientů s demencí (Vogel *et al.*, 2004; Lin *et al.*, 2010; Mak *et al.*, 2015).

Pacienti s SCD z definice tohoto konceptu nemají objektivně měřitelné kognitivní obtíže, avšak neuropsychologický protokol pro vyšetření SCD v tuto chvíli na většině pracovišť standardně nezahrnuje vyšetření prostorové orientace, přestože se ukazuje, že postižení prostorové orientace s postižením běžně testovaných kognitivních funkcí nemusí souviset (Laczó *et al.*, 2017). Toto podporují i naše data, neboť míra SSNC také nesouvisela s žádnou z testovaných kognitivních funkcí.

Současné studie se zaměřují na získávání velkého množství normativních a epidemiologických dat o prostorové orientaci například pomocí mobilních aplikací (Coutrot *et al.*, 2019) a také na vývoj nových, náročnějších úloh ve virtuální realitě (Diersch a Wolbers, 2019). Velký význam budou určitě mít longitudinální studie, ve

kterých bude u pacientů s SCD vyšetřována prostorová orientace a zároveň budou u těchto pacientů vyšetřovány metabolické biomarkery.

9.3. Existují specifické rozdíly v postižení prostorové orientace u pacientů s AN, DLB a FTLD a tyto rozdíly přímo odrážejí specifické postižení mozkových struktur, které je typické pro tato onemocnění

Postižení prostorové orientace bylo prokázáno u pacientů s demencí při AN a u pacientů v prodromálním stadiu AN. Tyto studie dále ukázaly, že u AN je postižena allocentrická i egocentrická orientační strategie (Burgess *et al.*, 2006; Hort *et al.*, 2007; Laczó *et al.*, 2009) a že narušení těchto strategií souvisí s narušením klíčových mozkových struktur (Hartley *et al.*, 2003; deIpoli *et al.*, 2007; Nedělská *et al.*, 2012).

Studie zaměřené na prostorovou orientaci u dalších častých neurodegenerativních onemocnění způsobujících demenci, mezi které patří DLB nebo FTLD, dosud chyběly, ačkoli vzhledem k narušení různých klíčových mozkových struktur u těchto onemocnění lze očekávat rozdíly v tíži postižení prostorové orientace nebo v narušení jednotlivých orientačních strategií. U pacientů s DLB je typická porucha zrakově-prostorových funkcí související s dysfunkcí parietálního laloku (Colloby *et al.*, 2002; Tiraboschi *et al.*, 2006) a dále je zde přítomna i porucha vyššího zrakového vnímání (Mori *et al.*, 2000; Mosimann *et al.*, 2004). U pacientů s FTLD lze naopak očekávat relativně menší postižení prostorové orientace než u pacientů s AN (Pengas *et al.*, 2010; Bellassen *et al.*, 2012).

Tato práce prokázala, že u pacientů s AN, DLB a FTLD existují specifické rozdíly v prostorové orientaci, které je možné objektivizovat v reálné verzi Testu jednoduché navigace. V testu podle blízké orientační značky dosahovali pacienti s AN a DLB horšího výkonu než pacienti s FTLD. V testu egocentrické orientace byl pozorován horší výkon u pacientů s DLB ve srovnání s pacienty s AN a FTLD. V testu zaměřeném na allocentrickou orientaci mezi skupinami nebyly nalezeny rozdíly. Relativně nejvýraznější postižení měli tedy pacienti s DLB a naopak relativně nejmenší pacienti s FTLD.

Tato zjištění jsou v souladu s hypotézou, že postižení konkrétních orientačních strategií u pacientů s AN, FTLD a DLB souvisí se specifickou dysfunkcí mozkových struktur, která je pro tato onemocnění charakteristická. Vyšší zrakové vnímání, které je klíčové pro orientaci podle blízké značky (Vlček *et al.*, 2011) je narušeno u AN (Tetewsky and Duffy, 1999; O'Brien *et al.*, 2001) a také u DLB, kde je navíc přítomna i

výrazná dysfunkce striata (Walker *et al.*, 2002; Mosimann *et al.*, 2004). Vyšší zrakové vnímání je naopak ušetřeno u pacientů s FTLD (Viskontas *et al.*, 2011; Finger, 2016). Postižení egocentrické orientace, která je závislá na funkci parietálního laloku (Maguire *et al.*, 1998; Weniger *et al.*, 2009), dominovalo u pacientů s DLB, pro které je dysfunkce parietálního laloku charakteristická (Ishii *et al.*, 2004; Tiraboschi *et al.*, 2006). Naše studie neprokázala zhoršený výkon v testu egocentrické orientace u pacientů s AN v porovnání s pacienty s FTLD, ačkoli dysfunkce parietálního laloku bývá v časně fázi AN přítomna a naopak u pacientů s FTLD ji typicky nenalzáme (Hoffman *et al.*, 2000; Salimi *et al.*, 2018). Tento výsledek je nutné ověřit v navazujících studiích na větším počtu pacientů.

V testu allocentrické orientace, která závisí na funkci meziotemporálních struktur a jejíž postižení souvisí s mírou atrofie hipokampu (Morris *et al.*, 1982; Nedělská *et al.*, 2012), nebyly mezi skupinami pacientů nalezeny rozdíly. Porucha funkce hipokampu je typická pro AN, avšak ne výlučně, neboť jeho dysfunkci či atrofii nalzáme i u DLB a FTLD (Chow *et al.*, 2012; Kantarci *et al.*, 2012; Lindberg *et al.*, 2012).

Naše práce tedy rozšířila znalosti o postižení prostorové orientace u pacientů s jinými neurodegenerativními demencemi, než je AN, které byly do té doby relativně méně prozkoumané. Ukazuje také na význam testování specifických orientačních strategií, které mohou být narušeny odlišným způsobem u různých neurodegenerativních demencí. Této skutečnosti lze využít v diferenciální diagnostice demencí, která je velmi komplexním problémem a často je nutné, aby pacienti podstoupili nákladné a náročné vyšetření metabolických biomarkerů. Vyšetření prostorové orientace je naopak poměrně levným a v případě adaptace do virtuálního prostředí i potenciálně dobře dostupným testem.

Limitací této práce byl relativně menší počet pacientů s DLB a FTLD oproti skupině pacientů s AN. Pro budoucí studie by bylo přínosné, aby byly provedeny na větším počtu účastníků a bylo by možné ověřit, zda tento profil postižení prostorové orientace u pacientů s AN se vyskytuje i u pacientů s atypickou klinickou prezentací.

9.4. Allocentrická prostorová orientace bude u potkanů i člověka narušena po podání anticholinergní látky (skopolaminu) a toto narušení bude zmírněno při současném podání inhibitoru acetylcholinesterázy (donepezilu)

V této studii byl zkoumán přínos testu allocentrické prostorové orientace pro hodnocení efektu farmak ovlivňujících kognitivní funkce s cílem validizovat tento test pro použití v preklinických a klinických fázích vývoje nových léků na AN. Vycházeli jsme ze skutečnosti, že allocentrickou orientaci je možné testovat pomocí analogických protokolů u lidí i laboratorních zvířat, díky čemuž je možné přímo porovnávat jejich výkony. Dále jsme vycházeli z předchozích studií, které prokázaly, že vyšetření allocentrické orientace je schopno odhalit mírné narušení funkce hipokampu (Nedělská *et al.*, 2012), detekovat kognitivních změny v časných stadiích AN (Hort *et al.*, 2007) a může být přínosné při monitorování efektu léčby inhibitory acetylcholinesterázy (Hort *et al.*, 2013).

K hodnocení allocentrické prostorové orientace jsme použili úlohu HGT, která byla vytvořena pro prostředí MWM a jeho lidskou variantu – BVA. K vyvolání kognitivní dysfunkce jsme použili skopolamin, látku s anticholinergním efektem, která má vysokou afinitou vůči muskarinovým receptorům a která se používá v behaviorálních studiích u zvířat k narušení funkcí hipokampu, především na hipokampu závislého učení a prostorové (Vales and Stuchlik, 2005; Entlerova *et al.*, 2013; Stuchlik, 2014). U člověka byl efekt skopolaminu na prostorovou orientaci zkoumán pouze v jedné studii, která prokázala vliv skopolaminu na sníženou aktivaci hipokampu při řešení úlohy ve virtuálním bludišti, ale nikoli na samotný výkon v testu. Ke zmírnění negativního vlivu skopolaminu na allocentrickou orientaci jsme použili donepezil, který patří mezi AChEI a využívá se jako symptomatická léčba u pacientů s AN (Snyder *et al.*, 2005) a který dle našich dřívějších výsledků je schopen zlepšit výkon v prostorové orientaci u pacientů s AN (Hort *et al.*, 2013).

Cílem naší studie bylo potvrdit hypotézu, že skopolamin zhoršuje výkon v allocentrické orientaci v obdobných protokolech u laboratorních zvířat a lidí, a že současně podávaný donepezil je schopen toto zhoršení výkonu zmírnit. V animálním experimentu jsme použili potkany kmene Wistar a lidského experimentu se zúčastnili mladí zdraví dobrovolníci.

Studie v souladu s hypotézou prokázala, že skopolamin zhoršoval výkon v analogických úlohách allocentrické orientace u potkanů i u lidí. Potkani, kterým byl

současné podání skopolaminu i donepezilu dosahovali stejného výkonu jako potkani, kterým bylo podáno pouze placebo, což prokázalo na jasný zmírňující efekt donepezilu na skopolaminem navozené narušení allocentrické orientace. U zdravých dobrovolníků, kterým byl podán skopolamin společně s donepezilem, byla schopnost allocentrické orientace na stejné úrovni jako u skupiny, které bylo podáváno pouze placebo nebo pouze skopolamin, což svědčí pro částečně zmírňující efekt donepezilu na skopolaminem navozené narušení allocentrické navigace. Zmírňující efekt donepezilu u lidí byl prokázán i v recentní studii pomocí počítačového testu orientace v bludišti (Snyder, Bednar, Cromer, & Maruff, 2005), kde však podávali donepezil již 3 hodiny před administrací skopolaminu, který navíc použili v nižší dávce. Zmírňující efekt donepezilu se v této studii projevil až 7 hodin po podání skopolaminu, což nebylo možné v naší studii prokázat, jelikož 8 hodin po podání medikace, již výkon v allocentrické orientaci nebyl skopolaminem ovlivněn.

Naše studie navazuje a rozšiřuje předchozí znalosti o negativním vlivu skopolaminu na allocentrickou prostorovou orientaci o nové poznatky, že tento efekt lze pozorovat v analogických verzích HGT u laboratorních zvířat a lidských dobrovolníků. Také navazuje na výsledky naší předchozí studie, která prokázala efekt donepezilu na allocentrickou orientaci u pacientů s AN (Hort *et al.*, 2013) rozšiřuje tyto poznatky o zjištění, že donepezil dokáže (přinejmenším částečně) zmírnit skopolaminem navozené narušení allocentrické orientace u lidí a potkanů. Animální a lidská verze HGT se jeví jako vhodný nástroj k hodnocení vlivu farmak na allocentrickou orientaci. Toto může být využito při testování nových léků proti AN a může potenciálně pomoci překonat metodologické překážky při přechodu z preklinických do klinických fází lékových studií.

9.5. Amyloidová PET a metabolické biomarkery v likvoru u pacientů s možnou AN budou vykazovat dobrou diagnostickou shodu

V této práci jsme se zaměřili na využití a porovnání nejčastěji používaných metabolických biomarkerů AN v klinické praxi, mezi které patří především amyloidová PET a vyšetření biomarkerů v likvoru (hladiny beta amyloidu A β 1-42, celkového tau proteinu a fosforylovaného proteinu tau 181). Vyšetření metabolických biomarkerů zvyšuje diagnostickou jistotu a umožňuje diagnostikovat AN již v prodromálních nebo preklinických stádiích, což je také zohledněno v nedávno vydaných diagnostických kritériích (Jack *et al.*, 2011; Marilyn S. Albert *et al.*, 2011; Sperling *et al.*, 2011). Přínos

vyšetření metabolických biomarkerů u atypických forem AN popisují i česká doporučení (Ressner, Hort a Rusina, 2008). Diagnóza, která není opřena o biomarkery, nebývá u AN zcela přesná. Retrospektivní studie srovnávající klinickou a neuropatologickou diagnózu ukázaly, že i na pracovištích s dlouholetou zkušeností s diagnostikou AN se senzitivita klinické diagnózy bez biomarkerů pohybuje mezi 70,9 % až 87,3 % a specificita se pohybuje dokonce mezi 44,3 % až 70,8 % (Beach *et al.*, 2012). Zařazení falešně pozitivních pacientů, u nichž bylo následně zjištěno, že neměli pozitivní amyloidovou PET nebo biomarkery v likvoru, se navíc pravděpodobně podílelo na selhání řady klinických studií testujících nová léčiva (Salloway *et al.*, 2014; Degenhardt *et al.*, 2016).

Amyloidová PET i vyšetření biomarkerů v likvoru sledují obdobný patofyziologický proces, avšak zaměřují se na něj v různém stadiu amyloidové kaskády. Obě formy A β , agregovaný kortikální A β zobrazovaný pomocí amyloidové PET i rozpustný A β 1-42, který se stanovuje v likvoru, spolu úzce souvisejí, ale nelze je zcela zaměňovat (Blennow *et al.*, 2015). V ideálním případě by mezi výsledky biomarkerů měla panovat co nejvyšší diagnostická shoda, kterou lze vyjádřit jako procentuální hodnotu konkordance.

Výsledky této studie ukázaly, že na souboru 103 pacientů byl výsledek amyloidové PET konkordantní s vyšetřením A β 1-42 v likvoru v 79 % a s výsledkem fosforylovaného tau v 72 %. Ve 40 % byl však rozporný výsledek mezi biomarkery v likvoru vzájemně, což může vést k obtížím s interpretací. Podrobnější analýza následně ukázala, že mezi amyloidovou PET pozitivními a negativními pacienty nejlépe rozlišoval poměr A β 1-42 a fosforylovaného tau proteinu, který měl 91 % senzitivitu a specificitu.

Tato práce navázala na předchozí studie, které porovnávaly konkordanci amyloidové PET a A β 1-42 v likvoru (Zwan *et al.*, 2014; Leuzy *et al.*, 2015), avšak jako radiofarmakum byla v těchto studiích použita Pittsburská substance B, která je z důvodu rychlého poločasu rozpadu nevhodná pro praktické využití. Radiofarmakum flutemetamol, které je v ČR v klinické praxi nejvíce využíváno, bylo použito v nedávné švédské studii BioFINDER (Hansson *et al.*, 2018), kde avšak pro analýzu likvoru byly využity elektrochemiluminiscenční kity, které jsou v ČR zatím nedostupné.

Důležitost podobných studií podporuje skutečnost, že zatímco amyloidová PET je poměrně dobře standardizovaná metoda (Belohlavek *et al.*, 2019), u vyšetření biomarkerů v likvoru je standardizace často obtížná, neboť panuje poměrně vysoká variabilita mezi různými laboratořemi, která je pravděpodobně způsobena rozdíly v preanalytických a analytických metodách včetně používání rozdílných analytických kitů. (Verwey *et al.*,

2009; Mattsson *et al.*, 2011; Vos *et al.*, 2014). Na druhou stranu nezpochybnitelnou výhodou vyšetření biomarkerů v likvoru oproti amyloidové PET jsou nižší náklady a možnost stanovit z jednoho odběru hladinu A β 1-42, celkového tau a jeho patologické fosforylované formy.

Tato studie ukázala poměrně dobrou diagnostickou shodu mezi v klinické praxi nejčastěji používanými metabolickými biomarkery AN a navrhuje způsob, jak interpretovat nekonkordantní nálezy v likvoru tak, aby byla jejich shoda s výsledkem amyloidové PET co nejvyšší. Nevýhodou této studie bylo, že ačkoli reflektovala reálné klinické využití biomarkerů, zahrnovala převážně pacienty s atypickou prezentací onemocnění a také se nedokázala vyjádřit k možné přítomnosti kombinací neurodegenerativních patologií u jednotlivých pacientů (Woodward *et al.*, 2010). V budoucích longitudinálních studiích by bylo vhodné porovnat výsledky biomarkerů s histopatologickou diagnózou a také zhodnotit výsledek amyloidové PET kvantitativní metodou a nikoli pouze metodou vizuální.

10. Shrnutí

AN je nejčastějším neurodegenerativním onemocněním vedoucím k demenci a představuje progredující a společensky devastující stav, který postihuje velkou část populace nad 65 let a má významné socioekonomické následky. Na toto onemocnění bohužel v současné době neexistuje kauzální léčba a AN je tedy možné léčit pouze symptomaticky působícími léky a až ve stadiu demence. V minulosti bylo zkoušeno mnoho léků s cílem přímo ovlivnit patofyziologické procesy vedoucí k rozvoji AN, nejčastěji metabolismus A β . I přes velkou snahu a investované prostředky však nebyl v klinických studiích prokázán efekt těchto nových léků. Mezi nejčastěji udávané důvody selhání patří chybně provedená diagnóza a nasazení léků v pozdních stádiích onemocnění.

V současné době je proto kladen velký důraz na časnou a přesnou diferenciální diagnostiku neurodegenerativních onemocnění, což je reflektováno i v nových diagnostických kritériích. Tato kritéria v současné době umožňují diagnostikovat AN i v časnějších – prodromálních a preklinických stádiích onemocnění a kladou stále větší důraz na vyšetřování biomarkerů. Rutinní vyšetřování biomarkerů však není vhodné pro screeningové vyšetření běžné populace a je indikováno jen u menší přesně definované skupiny pacientů.

Cílem nových experimentálních testů je nalézt prakticky využitelné a levné nástroje, které by byly dostatečně senzitivní a specifické pro časnou a diferenciální diagnostiku neurodegenerativních onemocnění. Vyšetřování prostorové orientace a jejích specifických strategií by mohlo být vhodným nástrojem pro rozlišení nejčastějších neurodegenerativních onemocnění vedoucích k demenci a pro identifikaci osob v riziku rozvoje AN. Vzhledem ke skutečnosti, že výkon v prostorové orientaci přímo nesouvisí s výkonem v ostatních běžně vyšetřovaných kognitivních funkcích, přináší její vyšetřování další důležité informace o změnách funkce mozku v průběhu normálního a patologického stárnutí.

Předchozí výzkum prokázal, že postižení allocentrické a egocentrické prostorové orientace je přítomno časně u pacientů s AN, již v jejích prodromálních stádiích. Naše práce na tento výzkum navazuje a ukazuje, že obdobný deficit je přítomen u těchto pacientů také v integraci dráhy a že přímo souvisí s atrofií specifických oblastí mozku, především meziotemporálních struktur a dolního parietálního laloku, které jsou v průběhu AN narušeny velmi časně.

Naše práce se dále zaměřila na pacienty v riziku rozvoje AN – na pacienty s SCD a hodnotila u nich stížnosti na zhoršení prostorové orientace, které jsou považovány za jedny z nejvíce specifických stížností spojených s vyšším rizikem rozvoje AN. Naše výsledky ukázaly, že u těchto pacientů jsou stížnosti na prostorovou orientaci častým symptomem, jehož frekvence je srovnatelná s pacienty s MCI nebo lehkou demencí při AN a jehož četnost a intenzita se výrazně se liší od zdravých starších dobrovolníků. Jednoduchý dotazník hodnotící stížnosti na zhoršení prostorové orientace by tedy mohl být vhodným nástrojem pro screening pacientů s vyšším rizikem rozvoje AN.

Naše výsledky dále ukazují, že u nejčastějších neurodegenerativních onemocnění vedoucích k demenci, která zahrnují AN, DLB a FTLD existují specifické rozdíly v narušení jednotlivých strategií prostorové orientace, které odrážejí dysfunkci mozkových struktur, jež jsou typicky postižené u daných onemocnění. Tyto specifické rozdíly v prostorové orientaci je možné objektivizovat v reálné verzi Testu jednoduché navigace, který se může stát vhodným pomocným nástrojem pro v diferenciální diagnostiku těchto neurodegenerativních onemocnění.

V jedné z našich dalších prací jsme prokázali, že postižení allocentrické strategie prostorové orientace po podání anticholinergní látky lze pozorovat v obdobných protokolech za použití testu HGT u lidí i potkanů a že toto postižení lze zmírnit současným podáním inhibitoru acetylcholinesterázy. Animální a lidská verze HGT by

tedy mohla být vhodným nástrojem k hodnocení vlivu farmak, čehož lze využít při testování nových léků proti AN a může pomoci překonat metodologické překážky při přechodu z preklinických do klinických fází lékových studií.

Poslední výzkum se zabýval klinickým využitím nejčastěji používaných metabolických biomarkerů AN zahrnujících amyloidovou PET a biomarkery v likvoru a srovnával jejich diagnostickou shodu. Výsledky amyloidové PET a stanovení A β 1-42 a fosforylovaného tau proteinu vykazovali dobrou konkordanci. Dle našich výsledků lze v případě rozporných výsledků biomarkerů v likvoru využít poměrné hodnoty A β 1-42 a fosforylovaného tau proteinu, čímž je možné dosáhnout maximální diagnostické shody s výsledkem amyloidové PET.

Největší limitace pro využití testů prostorové orientace v praxi je v současné době absence longitudinálních studií, které by zahrnovaly preklinické, prodromální stadium a stadium demence při AN a hodnotily vztah mezi výkonem v prostorové navigaci a jednotlivými metabolickými biomarkery. I přesto, že tyto studie probíhají, jejich výsledky zatím nejsou k dispozici. Další limitací je nedostatek normativních populačních dat pro výkony v prostorové orientaci, jejichž sběr však v současnosti probíhá i prostřednictvím mobilních aplikací. Tyto mobilní aplikace mají potenciál nashromáždit velké množství populačních dat, avšak není jasné, zda jsou schopny přesně reflektovat schopnost orientace v reálném prostoru testovanou například v prostředí BVA.

11. Summary

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease leading to dementia and is a progressive and socially devastating condition that affects a large proportion of the population over 65 and has significant socio-economic consequences. Unfortunately, there is currently no causal treatment for this disease and therefore it can only be treated with symptomatic drugs and only at the stage of dementia. To date, a number of drugs have been tested to directly influence the pathophysiological processes leading to the development of AD, most commonly the metabolism of A β . However, despite the great efforts and resources invested, the effect of these new drugs has not been demonstrated in clinical trials. The most common reasons for this failure include misdiagnosis of the participants and the use of drugs in late stage of the disease.

Therefore, there is a great emphasis on early and accurate differential diagnosis of neurodegenerative diseases, which is also reflected in new diagnostic criteria. The criteria currently allow early diagnosis of AD in prodromal and preclinical stages of the disease and place increasing emphasis on biomarker investigations. However, routine biomarker testing is not suitable for general population screening and is indicated only in a small, precisely defined group of patients.

The aim of the new experimental tests is to find practically usable and inexpensive tools that are sufficiently sensitive and specific for early and differential diagnosis of neurodegenerative diseases. Testing of spatial navigation and its specific strategies could be an appropriate tool to distinguish the most common neurodegenerative diseases leading to dementia and to identify people at risk of developing AD. Due to the fact that the performance in spatial navigation is not directly related to the performance in other commonly investigated cognitive functions, its investigation brings further important information about changes in brain function during normal and pathological aging.

Previous research has shown that allocentric and egocentric spatial navigation impairment is present early in patients with AD and can be detected already in prodromal stages. Our work shows that similar deficits are also present in path integration in these patients and, moreover, this deficit is directly related to the atrophy of specific brain regions, especially inter-temporal structures and lower parietal lobe, which are impaired very early in the course of AD.

Furthermore, our work focused on patients with SCD who are at risk of developing AD and evaluated their subjective spatial navigation complaints, which are considered to be one of the most specific complaints associated with a higher risk of developing AD. Our results have shown that in these patients, subjective spatial navigation complaints are a frequent symptom with frequency comparable to patients with MCI or mild dementia due to AD. Frequency and intensity of this symptom is significantly different from healthy elderly volunteers. A simple questionnaire evaluating subjective spatial navigation complaints could therefore be a suitable tool for screening patients at risk of developing AD.

Our results further show that in the most common neurodegenerative diseases leading to dementia including AD, DLB, and FTLD, there are specific differences in impairment of spatial navigation strategies that reflect the dysfunction of brain structures typically associated with these diseases. These specific differences in spatial navigation

can be measured by the real version of the Simple Navigation Test, which could be a useful tool for differential diagnosis of these neurodegenerative diseases.

In one of our other papers, we have shown that allocentric spatial navigation impairment after administration of an anticholinergic drug can be seen in similar protocols using the HGT test in humans and rats, and that this impairment can be alleviated by co-administration of an acetylcholinesterase inhibitor. Thus, the animal and human versions of HGT could be a useful tool for assessing the effect of drugs on spatial navigation and this could be used to test new AD drugs and could help to overcome methodological barriers in transition from preclinical to clinical phase of drugs trials.

Our most recent research was focused on the clinical utility of the most commonly used metabolic biomarker in AD, including amyloid PET and cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers, and compared their diagnostic compliance. The results of amyloid PET and measurement of A β 1-42 and phosphorylated tau protein in CSF showed good concordance. According to our results, in case of contradictory results of CSF biomarkers, the ratio of A β 1-42 and phosphorylated tau protein can be used to achieve maximum concordance with amyloid PET results.

The greatest limitation on the use of spatial navigation tests in clinical practice is the absence of longitudinal studies that would involve preclinical and prodromal stages as well as dementia due to AD and assess the relationship between spatial navigation performance and metabolic biomarkers. Although these studies are ongoing, their results are not yet available. Another limitation is the lack of normative population data on spatial orientation performance, but these are currently being collected through mobile applications. These mobile applications have the potential to accumulate large amounts of population data, but it is unclear whether they are capable of accurately reflecting the ability to navigate in real space, tested for example in BVA

12. Přehled použitých zkratk

ADL – aktivity denního života

AChEI – inhibitory acetylcholin esterázy

APOE – gen pro apolipoprotein E

ApoE – apolipoprotein E

APIT – arena path integration test

APP – prekurzorový amyloidový protein

aMCI – amnestická MCI

AN – Alzheimerova nemoc

ASL – arterial spin labeling

A β – amyloid beta

A β 1-42 – amyloid β 1-42

BVA – Blue Velvet Arena

bvFTLD – behaviorální varianta FTLD

CBD – kortikobazální degenerace

CBAS – Czech Brain Aging Study

CT – výpočetní tomografie

DLB – demence s Lewyho tělísky

DTI – diffusion tensor imaging

EFNS - Evropské Federace Neurologických společností

FDG PET – 18-fluordeoxy-glukozová pozitronová emisní tomografie

fMRI – funkční magnetická rezonance

FTD – frontotemporální demence

FTLD – frontotemporální lobární degenerace

FTLD-MND – frontotemporální lobární degenerace s onemocněním motoneuronu

GRN – gen pro granulin

GWAS – genome-wide association study

HGT – The Hidden Goal Task

hMWM – lidská analogie Morrisova vodního bludiště

IWG – International Work Group

lvPPA – logopenická varianta PPA

MAPT – gen pro microtubule associated protein tau

MCI – mírná kognitivní porucha (mild cognitive impairment)

MMSE – Mini-Mental State Examiantion

MRI – magnetická rezonance

naMCI – neamnestická MCI

nfvPPA – nonfluentní varianta PPA

NINCDS – National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke

PET – pozitronová emisní tomografie

PPA – primární progresivní afázie

PSEN1 – gen pro presenilin 1

PSEN2 – gen pro presenilin 2

PSP – progresivní supranukleární obrna

SCA – spinocerebelární ataxie

SCD – subjektivní kognitivní pokles (subjective cognitiv decline)

SMC – subjective memory complains

SSNC – subjektivní stížnosti na prostorovou orientaci

SPECT – jednofotonová emisní výpočetní tomografie

svPPA – sémantická variant PPA

VaD – vaskulární demence

13. Použitá literatura

- Abushakra, S. *et al.* (2016) 'Clinical Benefits of Tramiprosate in Alzheimer's Disease Are Associated with Higher Number of APOE4 Alleles: The "APOE4 Gene-Dose Effect"', *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 3(4), pp. 219–228. doi: 10.14283/jpad.2016.115.
- Albert, Marilyn S. *et al.* (2011) 'The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease', *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), pp. 270–279. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008.
- Albert, Marilyn S *et al.* (2011) 'The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease', *Alzheimers Dement*, 7(3), pp. 270–279. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008.
- Allen, G. L. *et al.* (2004) 'Aging and path integration skill: kinesthetic and vestibular contributions to wayfinding.', *Perception & psychophysics*, 66(1), pp. 170–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15095949> (Accessed: 23 June 2019).
- Amariglio, R. E. *et al.* (2011) 'Specific subjective memory complaints in older persons may indicate poor cognitive function.', *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(9), pp. 1612–7. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03543.x.
- Ambikairajah, A. *et al.* (2014) 'A visual MRI atrophy rating scale for the amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia continuum', *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. Taylor & Francis, 15(3–4), pp. 226–234. doi: 10.3109/21678421.2014.880180.
- Baddeley, A. (2012) 'Working Memory: Theories, Models, and Controversies', *Annual Review of Psychology*. Annual Reviews, 63(1), pp. 1–29. doi: 10.1146/annurev-psych-120710-100422.
- Battistin, L. and Cagnin, A. (2010) 'Vascular Cognitive Disorder. A Biological and Clinical Overview', *Neurochemical Research*. Springer US, 35(12), pp. 1933–1938. doi: 10.1007/s11064-010-0346-5.
- Beach, T. G. *et al.* (2012) 'Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010.', *Journal of neuropathology and experimental neurology*. The Oxford University Press, 71(4), pp. 266–73. doi: 10.1097/NEN.0b013e31824b211b.

- Bellassen, V. *et al.* (2012) ‘Temporal order memory assessed during spatiotemporal navigation as a behavioral cognitive marker for differential Alzheimer’s disease diagnosis.’, *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 32(6), pp. 1942–52. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4556-11.2012.
- Belohlavek, O. *et al.* (2019) ‘Improved beta-amyloid PET reproducibility using two-phase acquisition and grey matter delineation’, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 46(2), pp. 297–303. doi: 10.1007/s00259-018-4140-y.
- Berlinger, M. *et al.* (2008) ‘Anatomy of the episodic buffer: a voxel-based morphometry study in patients with dementia.’, *Behavioural neurology*, 19(1–2), pp. 29–34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413913> (Accessed: 9 June 2019).
- Bertram, L., Lill, C. M. and Tanzi, R. E. (2010) ‘The Genetics of Alzheimer Disease: Back to the Future’, *Neuron*, 68(2), pp. 270–281. doi: 10.1016/j.neuron.2010.10.013.
- Blennow, K. *et al.* (2015) ‘Amyloid biomarkers in Alzheimer’s disease’, *Trends in Pharmacological Sciences*, 36(5), pp. 297–309. doi: 10.1016/j.tips.2015.03.002.
- Blennow, K. and Hampel, H. (2003) ‘CSF markers for incipient Alzheimer’s disease.’, *The Lancet. Neurology*, 2(10), pp. 605–13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14505582> (Accessed: 16 June 2019).
- Blennow, K., de Leon, M. J. and Zetterberg, H. (2006) ‘Alzheimer’s disease.’, *Lancet (London, England)*. Elsevier, 368(9533), pp. 387–403. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69113-7.
- Bliss, T. V. P. and Lømo, T. (1973) ‘Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path’, *The Journal of Physiology*, 232(2), pp. 331–356. doi: 10.1113/jphysiol.1973.sp010273.
- Bloom, G. S. (2014) ‘Amyloid- β and Tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis.’, *JAMA Neurology*, 71(4), p. 505. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5847.
- Boot, B. P. (2015) ‘Comprehensive treatment of dementia with Lewy bodies.’, *Alzheimer’s research & therapy*. BioMed Central, 7(1), p. 45. doi: 10.1186/s13195-015-0128-z.
- Braak, H. *et al.* (2011) ‘Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years.’, *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 70(11), pp. 960–9. doi: 10.1097/NEN.0b013e318232a379.
- Braak, H. and Braak, E. (1991) ‘Neuropathological staging of Alzheimer-related changes.’, *Acta neuropathologica*, 82(4), pp. 239–59. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1759558> (Accessed: 24 July 2017).

Brant-Zawadzki, M., Gillan, G. D. and Nitz, W. R. (1992) 'MP RAGE: a three-dimensional, T1-weighted, gradient-echo sequence--initial experience in the brain.', *Radiology*, 182(3), pp. 769–775. doi: 10.1148/radiology.182.3.1535892.

Brown, R. K. J. *et al.* (2014) 'Brain PET in Suspected Dementia: Patterns of Altered FDG Metabolism', *RadioGraphics*. Radiological Society of North America, 34(3), pp. 684–701. doi: 10.1148/rg.343135065.

Buccafusco, J. J. *et al.* (2008) 'The scopolamine-reversal paradigm in rats and monkeys: the importance of computer-assisted operant-conditioning memory tasks for screening drug candidates', *Psychopharmacology*. Springer-Verlag, 199(3), pp. 481–494. doi: 10.1007/s00213-007-0887-8.

Bugg, J. M. *et al.* (2012) 'Exercise Engagement as a Moderator of the Effects of <emph type="ital">APOE</emph> Genotype on Amyloid Deposition', *Archives of Neurology*, 69(5), p. 636. doi: 10.1001/archneurol.2011.845.

Burgess, N. *et al.* (2006) 'Impaired allocentric spatial memory underlying topographical disorientation.', *Reviews in the neurosciences*, 17(1–2), pp. 239–51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16703955> (Accessed: 18 December 2013).

Burke, S. N. and Barnes, C. A. (2006) 'Neural plasticity in the ageing brain', *Nature Reviews Neuroscience*, 7(1), pp. 30–40. doi: 10.1038/nrn1809.

Burns, A. and Iliffe, S. (2009) 'Dementia', *BMJ*, 338(feb05 1), pp. b75–b75. doi: 10.1136/bmj.b75.

Cerman, J. *et al.* (2018) 'EGOCENTRIC SPATIAL NAVIGATION IMPAIRMENT IS MORE PRONOUNCED IN AMYLOID POSITIVE MCI PATIENTS: PILOT DATA FROM THE CZECH BRAIN AGEING STUDY', *Alzheimer's & Dementia*. Elsevier, 14(7), p. P1648. doi: 10.1016/j.jalz.2018.06.3012.

Chen, Z. *et al.* (2002) 'Reversal of scopolamine-induced spatial memory deficits in rats by TAK-147.', *Acta pharmacologica Sinica*, 23(4), pp. 355–60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11931694> (Accessed: 25 June 2019).

Cheng, S.-T. (2016) 'Cognitive Reserve and the Prevention of Dementia: the Role of Physical and Cognitive Activities.', *Current psychiatry reports*. Springer, 18(9), p. 85. doi: 10.1007/s11920-016-0721-2.

Chow, N. *et al.* (2012) 'Comparing hippocampal atrophy in Alzheimer's dementia and dementia

- with lewy bodies.’, *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 34(1), pp. 44–50. doi: 10.1159/000339727.
- Colloby, S. J. *et al.* (2002) ‘A comparison of (99m)Tc-HMPAO SPET changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer’s disease using statistical parametric mapping.’, *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 29(5), pp. 615–22. doi: 10.1007/s00259-002-0778-5.
- Corkin, S. (2002) ‘What’s new with the amnesic patient H.M.?’’, *Nature Reviews Neuroscience*, 3(2), pp. 153–160. doi: 10.1038/nrn726.
- Coutrot, A. *et al.* (2019) ‘Virtual navigation tested on a mobile app is predictive of real-world wayfinding navigation performance.’, *PloS one*. Public Library of Science, 14(3), p. e0213272. doi: 10.1371/journal.pone.0213272.
- Curtis, C. *et al.* (2015) ‘Phase 3 Trial of Flutemetamol Labeled With Radioactive Fluorine 18 Imaging and Neuritic Plaque Density’, *JAMA Neurology*, 72(3), p. 287. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.4144.
- Custodio, N. *et al.* (2017) ‘Mixed dementia: A review of the evidence.’, *Dementia & neuropsychologia*. Association of Cognitive and Behavioral Neurology, 11(4), pp. 364–370. doi: 10.1590/1980-57642016dn11-040005.
- Degenhardt, E. K. *et al.* (2016) ‘Florbetapir F18 PET Amyloid Neuroimaging and Characteristics in Patients With Mild and Moderate Alzheimer Dementia’, *Psychosomatics*, 57(2), pp. 208–216. doi: 10.1016/j.psych.2015.12.002.
- deIpoli, A. R. *et al.* (2007) ‘Spatial cognition and the human navigation network in AD and MCI.’, *Neurology*, 69(10), pp. 986–97. doi: 10.1212/01.wnl.0000271376.19515.c6.
- Diersch, N. and Wolbers, T. (2019) ‘The potential of virtual reality for spatial navigation research across the adult lifespan’, *Journal of Experimental Biology*. The Company of Biologists Ltd, 222(Suppl 1), p. jeb187252. doi: 10.1242/JEB.187252.
- Dubois, B. *et al.* (2010) ‘Revising the definition of Alzheimer’s disease: a new lexicon’, *The Lancet Neurology*, 9(11), pp. 1118–1127. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70223-4.
- van Dyck, C. H. *et al.* (2007) ‘A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease.’, *Alzheimer disease and associated disorders*, 21(2), pp. 136–43. doi: 10.1097/WAD.0b013e318065c495.
- Ebaid, D. *et al.* (2017) ‘Cognitive Processing Speed across the Lifespan: Beyond the Influence of Motor Speed’, *Frontiers in Aging Neuroscience*. Frontiers Media SA, 9, p. 62. doi:

10.3389/FNAGI.2017.00062.

Eckert, M. A. *et al.* (2010) 'Age-related changes in processing speed: unique contributions of cerebellar and prefrontal cortex.', *Frontiers in human neuroscience*. Frontiers Media SA, 4, p. 10. doi: 10.3389/neuro.09.010.2010.

Egan, M. F. *et al.* (2018) 'Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease', *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, 378(18), pp. 1691–1703. doi: 10.1056/NEJMoa1706441.

Entlerova, M. *et al.* (2013) 'Comparison of Long-Evans and Wistar rats in sensitivity to central cholinergic blockade with scopolamine in two spatial tasks: An active place avoidance and the Morris water maze', *Physiology & Behavior*, 120, pp. 11–18. doi: 10.1016/j.physbeh.2013.06.024.

Farina, N., Rusted, J. and Tabet, N. (2014) 'The effect of exercise interventions on cognitive outcome in Alzheimer's disease: a systematic review', *International Psychogeriatrics*. Cambridge University Press, 26(1), pp. 9–18. doi: 10.1017/S1041610213001385.

Farrer, L. A. *et al.* (1997) 'Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium.', *JAMA*, 278(16), pp. 1349–56. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9343467> (Accessed: 14 June 2019).

Ferreira, D. *et al.* (2017) 'Distinct subtypes of Alzheimer's disease based on patterns of brain atrophy: longitudinal trajectories and clinical applications', *Scientific Reports*, 7(1), p. 46263. doi: 10.1038/srep46263.

Ferri, C. P. *et al.* (2005) 'Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study', *The Lancet*, 366(9503), pp. 2112–2117. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67889-0.

Finger, E. C. (2016) 'Frontotemporal Dementias.', *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. American Academy of Neurology, 22(2 Dementia), pp. 464–89. doi: 10.1212/CON.0000000000000300.

Förstl, H. and Kurz, A. (1999) 'Clinical features of Alzheimer's disease', *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. Steinkopff Verlag, 249(6), pp. 288–290. doi: 10.1007/s004060050101.

Frank, S. (2014) 'Treatment of Huntington's Disease', *Neurotherapeutics*. Springer US, 11(1), pp. 153–160. doi: 10.1007/s13311-013-0244-z.

Freedman, L. *et al.* (1991) 'Posterior cortical dementia with alexia: neurobehavioural, MRI, and PET findings.', *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. BMJ Publishing Group,

54(5), pp. 443–8. doi: 10.1136/jnnp.54.5.443.

Freedman, M. *et al.* (2014) ‘Delaying onset of dementia: are two languages enough?’, *Behavioural neurology*. Hindawi Limited, 2014, p. 808137. doi: 10.1155/2014/808137.

Fu, H. *et al.* (2017) ‘Tau Pathology Induces Excitatory Neuron Loss, Grid Cell Dysfunction, and Spatial Memory Deficits Reminiscent of Early Alzheimer’s Disease’, *Neuron*, 93(3), pp. 533-541.e5. doi: 10.1016/j.neuron.2016.12.023.

Fuster, J. M. (2001) ‘The prefrontal cortex--an update: time is of the essence.’, *Neuron*, 30(2), pp. 319–33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11394996> (Accessed: 9 June 2019).

Gatz, M. *et al.* (1997) ‘Heritability for Alzheimer’s disease: the study of dementia in Swedish twins.’, *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 52(2), pp. M117-25. doi: 10.1093/gerona/52a.2.m117.

Gazova, I. *et al.* (2012) ‘Spatial navigation-a unique window into physiological and pathological aging.’, *Frontiers in aging neuroscience*, 4, p. 16. doi: 10.3389/fnagi.2012.00016.

Genin, E. *et al.* (2011) ‘APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance’, *Molecular Psychiatry*, 16(9), pp. 903–907. doi: 10.1038/mp.2011.52.

Gordon, B. A. *et al.* (2019) ‘Tau PET in autosomal dominant Alzheimer’s disease: relationship with cognition, dementia and other biomarkers’, *Brain*, 142(4), pp. 1063–1076. doi: 10.1093/brain/awz019.

Gorno-Tempini, M. L. *et al.* (2011) ‘Classification of primary progressive aphasia and its variants’, *Neurology*, 76(11), pp. 1006–1014. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6.

Hachinski, V. *et al.* (2012) ‘Optimizing the Hachinski Ischemic Scale’, *Archives of Neurology*. American Medical Association, 69(2), p. 169. doi: 10.1001/archneurol.2011.1698.

Halliday, G. (2017) ‘Pathology and hippocampal atrophy in Alzheimer’s disease.’, *The Lancet. Neurology*. Elsevier, 16(11), pp. 862–864. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30343-5.

Hansson, O. *et al.* (2018) ‘CSF biomarkers of Alzheimer’s disease concord with amyloid- β PET and predict clinical progression: A study of fully automated immunoassays in BioFINDER and ADNI cohorts.’, *Alzheimer’s & dementia: the journal of the Alzheimer’s Association*. Elsevier, 14(11), pp. 1470–1481. doi: 10.1016/j.jalz.2018.01.010.

Harris, M. A. and Wolbers, T. (2012) ‘Ageing effects on path integration and landmark navigation’, *Hippocampus*, 22(8), pp. 1770–1780. doi: 10.1002/hipo.22011.

- Hartley, T. *et al.* (2003) 'The well-worn route and the path less traveled: distinct neural bases of route following and wayfinding in humans.', *Neuron*, 37(5), pp. 877–88. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12628177> (Accessed: 18 December 2013).
- Harvey, R. J., Skelton-Robinson, M. and Rossor, M. N. (2003) 'The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years.', *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. BMJ Publishing Group, 74(9), pp. 1206–9. doi: 10.1136/jnnp.74.9.1206.
- Hof, P. R. and Morrison, J. H. (2004) 'The aging brain: morphomolecular senescence of cortical circuits', *Trends in Neurosciences*, 27(10), pp. 607–613. doi: 10.1016/j.tins.2004.07.013.
- Hoffman, J. M. *et al.* (2000) 'FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia.', *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 41(11), pp. 1920–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11079505> (Accessed: 12 January 2014).
- Hort, J. *et al.* (2007) 'Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment.', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(10), pp. 4042–7. doi: 10.1073/pnas.0611314104.
- Hort, J. *et al.* (2010) 'EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease', *European Journal of Neurology*, 17(10), pp. 1236–1248. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03040.x.
- Hort, J. *et al.* (2013) 'Effect of Donepezil in Alzheimer Disease Can Be Measured by a Computerized Human Analog of the Morris Water Maze', *Neurodegenerative Diseases*, 13(2–3), pp. 192–196. doi: 10.1159/000355517.
- Iaccarino, L. *et al.* (2017) 'A Cross-Validation of FDG- and Amyloid-PET Biomarkers in Mild Cognitive Impairment for the Risk Prediction to Dementia due to Alzheimer's Disease in a Clinical Setting', *Journal of Alzheimer's Disease*, 59(2), pp. 603–614. doi: 10.3233/JAD-170158.
- Iadecola, C. (2013) 'The pathobiology of vascular dementia.', *Neuron*. NIH Public Access, 80(4), pp. 844–66. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.008.
- Iqbal, K. *et al.* (2005) 'Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies', *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. Elsevier, 1739(2–3), pp. 198–210. doi: 10.1016/J.BBADIS.2004.09.008.
- Ishii, K. *et al.* (2004) 'Comparison of FDG-PET and IMP-SPECT in patients with dementia with Lewy bodies', *Annals of Nuclear Medicine*, 18(5), pp. 447–451. doi: 10.1007/BF02984489.

Jack, C. R. *et al.* (1998) 'Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease.', *Neurology*. NIH Public Access, 51(4), pp. 993–9. doi: 10.1212/wnl.51.4.993.

Jack, C. R., Wiste, H. J., *et al.* (2010) 'Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease', *Brain*, 133(11), pp. 3336–3348. doi: 10.1093/brain/awq277.

Jack, C. R., Knopman, D. S., *et al.* (2010) 'Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade', *The Lancet Neurology*. Elsevier, 9(1), pp. 119–128. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70299-6.

Jack, C. R. *et al.* (2011) 'Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.', *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), pp. 257–62. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.004.

Jack, C. R. *et al.* (2013) 'Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers.', *The Lancet. Neurology*. NIH Public Access, 12(2), pp. 207–16. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70291-0.

Jack, C. R., Wiste, H. J., *et al.* (2018) 'Longitudinal tau PET in ageing and Alzheimer's disease', *Brain*. Narnia, 141(5), pp. 1517–1528. doi: 10.1093/brain/awy059.

Jack, C. R., Bennett, D. A., *et al.* (2018) 'NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease.', *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. NIH Public Access, 14(4), pp. 535–562. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.

Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., *et al.* (2014) 'A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease.', *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 10(6), pp. 844–52. doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.001.

Jessen, F., Amariglio, R. E., Van Boxtel, M., *et al.* (2014) 'A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease', *Alzheimer's and Dementia*, 10(6), pp. 844–852. doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.001.

Joers, V. and Emborg, M. E. (2014) 'Modeling and imaging cardiac sympathetic neurodegeneration in Parkinson's disease.', *American journal of nuclear medicine and molecular imaging*. e-Century Publishing Corporation, 4(2), pp. 125–59. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24753981> (Accessed: 16 June 2019).

Kalová, E. *et al.* (2005) 'Allothetic orientation and sequential ordering of places is impaired in early stages of Alzheimer's disease: corresponding results in real space tests and computer tests.', *Behavioural brain research*, 159(2), pp. 175–86. doi: 10.1016/j.bbr.2004.10.016.

- Kantarci, K. *et al.* (2012) 'Focal atrophy on MRI and neuropathologic classification of dementia with Lewy bodies.', *Neurology*, 79(6), pp. 553–60. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826357a5.
- Kase, C. S. *et al.* (1977) 'Global spatial disorientation. Clinico-pathologic correlations.', *Journal of the neurological sciences*, 34(2), pp. 267–78. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/925713> (Accessed: 18 December 2013).
- Kipps, C. M. *et al.* (2007) 'Clinical Significance of Lobar Atrophy in Frontotemporal Dementia: Application of an MRI Visual Rating Scale', *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. Karger Publishers, 23(5), pp. 334–342. doi: 10.1159/000100973.
- Knopman, D. S. and Roberts, R. O. (2011) 'Estimating the Number of Persons with Frontotemporal Lobar Degeneration in the US Population', *Journal of Molecular Neuroscience*, 45(3), pp. 330–335. doi: 10.1007/s12031-011-9538-y.
- Koedam, E. L. G. E. *et al.* (2011) 'Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale.', *European radiology*. Springer, 21(12), pp. 2618–25. doi: 10.1007/s00330-011-2205-4.
- Koepsell, T. D. and Monsell, S. E. (2012) 'Reversion from mild cognitive impairment to normal or near-normal cognition: risk factors and prognosis.', *Neurology*. American Academy of Neurology, 79(15), pp. 1591–8. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826e26b7.
- Lacor, P. N. *et al.* (2007) 'A β Oligomer-Induced Aberrations in Synapse Composition, Shape, and Density Provide a Molecular Basis for Loss of Connectivity in Alzheimer's Disease', *Journal of Neuroscience*. Society for Neuroscience, 27(4), pp. 796–807. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3501-06.2007.
- Laczó, J. *et al.* (2009) 'Spatial navigation testing discriminates two types of amnesic mild cognitive impairment.', *Behavioural brain research*, 202(2), pp. 252–9. doi: 10.1016/j.bbr.2009.03.041.
- Laczó, J. *et al.* (2010) 'Human analogue of the morris water maze for testing subjects at risk of Alzheimer's disease.', *Neuro-degenerative diseases*, 7(1–3), pp. 148–52. doi: 10.1159/000289226.
- Laczó, J. *et al.* (2017) 'Exploring the contribution of spatial navigation to cognitive functioning in older adults', *Neurobiology of Aging*, 51, pp. 67–70. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.12.003.
- Landau, S. M. *et al.* (2010) 'Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment', *Neurology*, 75(3), pp. 230–238. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e8e8b8.

- Leuzy, A. *et al.* (2015) ‘Concordance and Diagnostic Accuracy of [11C]PIB PET and Cerebrospinal Fluid Biomarkers in a Sample of Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s Disease.’, *Journal of Alzheimer’s disease : JAD*, 45(4), pp. 1077–88. doi: 10.3233/JAD-142952.
- Lim, T.-S., Iaria, G. and Moon, S. Y. (2010) ‘Topographical disorientation in mild cognitive impairment: a voxel-based morphometry study.’, *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*, 6(4), pp. 204–211. doi: 10.3988/jcn.2010.6.4.204.
- Lin, F. *et al.* (2010) ‘Awareness of memory abilities in community-dwelling older adults with suspected dementia and mild cognitive impairment.’, *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 30(1), pp. 83–92. doi: 10.1159/000318752.
- Lindberg, O. *et al.* (2012) ‘Hippocampal shape analysis in Alzheimer’s disease and frontotemporal lobar degeneration subtypes.’, *Journal of Alzheimer’s disease : JAD*, 30(2), pp. 355–65. doi: 10.3233/JAD-2012-112210.
- Liu, C.-C. *et al.* (2013) ‘Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy’, *Nature Reviews Neurology*. Nature Publishing Group, 9(2), pp. 106–118. doi: 10.1038/nrneurol.2012.263.
- Lott, I. T. and Head, E. (2005) ‘Alzheimer disease and Down syndrome: factors in pathogenesis’, *Neurobiology of Aging*. Elsevier, 26(3), pp. 383–389. doi: 10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2004.08.005.
- Maguire, E. A. *et al.* (1998) ‘Knowing where and getting there: a human navigation network.’, *Science (New York, N.Y.)*, 280(5365), pp. 921–4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9572740> (Accessed: 18 December 2013).
- Mahley, R. W., Weisgraber, K. H. and Huang, Y. (2006) ‘Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer’s disease.’, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. National Academy of Sciences, 103(15), pp. 5644–51. doi: 10.1073/pnas.0600549103.
- Mahmood, O. *et al.* (2009) ‘Age differences in visual path integration’, *Behavioural Brain Research*, 205(1), pp. 88–95. doi: 10.1016/j.bbr.2009.08.001.
- Mak, E. *et al.* (2015) ‘Clinical associations of anosognosia in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease.’, *International journal of geriatric psychiatry*, 30(12), pp. 1207–14. doi: 10.1002/gps.4275.
- Mátl, O., Mátlová, M. and Holmerová, I. (2016) *Zpráva o stavu demence 2016*. Praha: Česká alzheimerská společnost, o. p. s.

- Mattsson, N. *et al.* (2011) 'The Alzheimer's Association external quality control program for cerebrospinal fluid biomarkers', *Alzheimer's & Dementia*, 7(4), pp. 386-395. doi: 10.1016/j.jalz.2011.05.2243.
- McDaniel, W. F. *et al.* (1995) 'Unilateral injury of posterior parietal cortex and spatial learning in hooded rats.', *Behavioural brain research*, 70(2), pp. 165–79. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8561907> (Accessed: 18 December 2013).
- McKeith, I. G. *et al.* (2000) 'Rivastigmine in the treatment of dementia with Lewy bodies: preliminary findings from an open trial.', *International journal of geriatric psychiatry*, 15(5), pp. 387–92. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10822236> (Accessed: 19 June 2019).
- McKeith, I. G. *et al.* (2017) 'Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium.', *Neurology. American Academy of Neurology*, 89(1), pp. 88–100. doi: 10.1212/WNL.0000000000004058.
- McKhann, G. M. *et al.* (2011) 'The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease', *Alzheimer's and Dementia*. Elsevier Ltd, 7(3), pp. 263–269. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
- McNaughton, B. L. *et al.* (2006) 'Path integration and the neural basis of the "cognitive map"', *Nature Reviews Neuroscience*, 7(8), pp. 663–678. doi: 10.1038/nrn1932.
- McShane, R. *et al.* (1998) 'Getting lost in dementia: a longitudinal study of a behavioral symptom', *Int Psychogeriatr*; 10:253-60., 10(3), pp. 253–260.
- Mitchell, a J. *et al.* (2014) 'Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis.', *Acta psychiatrica Scandinavica*, 130(6), pp. 439–51. doi: 10.1111/acps.12336.
- Mitchell, A. J. *et al.* (2014) 'Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis', *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(6), pp. 439–451. doi: 10.1111/acps.12336.
- Mitchell, A. J. and Shiri-Feshki, M. (2009) 'Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia - meta-analysis of 41 robust inception cohort studies', *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119(4), pp. 252–265. doi: 10.1111/j.1600-0447.2008.01326.x.
- Mittelstaedt, M. L. and Mittelstaedt, H. (2001) 'Idiothetic navigation in humans: estimation of path length.', *Experimental brain research*, 139(3), pp. 318–32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11545471> (Accessed: 10 June 2019).

- Mohs, R. C. *et al.* (2001) 'A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients.', *Neurology*, 57(3), pp. 481–8. doi: 10.1212/wnl.57.3.481.
- Mollenhauer, B. *et al.* (2010) 'Lewy body and parkinsonian dementia: common, but often misdiagnosed conditions.', *Deutsches Arzteblatt international*. Deutscher Arzte-Verlag GmbH, 107(39), pp. 684–91. doi: 10.3238/arztebl.2010.0684.
- Mongillo, G., Barak, O. and Tsodyks, M. (2008) 'Synaptic Theory of Working Memory', *Science*, 319(5869), pp. 1543–1546. doi: 10.1126/science.1150769.
- Montine, T. J. *et al.* (2012) 'National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach.', *Acta neuropathologica*. NIH Public Access, 123(1), pp. 1–11. doi: 10.1007/s00401-011-0910-3.
- Mori, E. *et al.* (2000) 'Visuoperceptual impairment in dementia with Lewy bodies.', *Archives of neurology*. American Medical Association, 57(4), pp. 489–493. doi: 10.1001/archneur.57.4.489.
- Morris, R. G. *et al.* (1982) 'Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions.', *Nature*, 297(5868), pp. 681–3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7088155> (Accessed: 10 June 2019).
- Morris, R. G. M. *et al.* (1986) 'Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5', *Nature*, 319(6056), pp. 774–776. doi: 10.1038/319774a0.
- Moscovitch, M. *et al.* (2006) 'The cognitive neuroscience of remote episodic, semantic and spatial memory', *Current Opinion in Neurobiology*, 16(2), pp. 179–190. doi: 10.1016/j.conb.2006.03.013.
- Mosimann, U. P. *et al.* (2004) 'Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies', *Neurology*, 63(11), pp. 2091–2096. doi: 10.1212/01.WNL.0000145764.70698.4E.
- Murdoch, B. E. (1990) 'Bostonian and Lurian aphasia syndromes', in *Acquired Speech and Language Disorders*. Boston, MA: Springer US, pp. 60–96. doi: 10.1007/978-1-4899-3458-1_2.
- Nedělská, Z. *et al.* (2012) 'Spatial navigation impairment is proportional to right hippocampal volume.', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(7), pp. 2590–4. doi: 10.1073/pnas.1121588109.
- Nelson, P. T. *et al.* (2019) 'Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report', *Brain*. doi: 10.1093/brain/awz099.
- O'Brien, H. L. *et al.* (2001) 'Visual mechanisms of spatial disorientation in Alzheimer's

- disease.’, *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 11(11), pp. 1083–92. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11590117> (Accessed: 17 December 2013).
- O’Brien, J. T. *et al.* (2014) ‘18F-FDG PET and Perfusion SPECT in the Diagnosis of Alzheimer and Lewy Body Dementias’, *Journal of Nuclear Medicine*, 55(12), pp. 1959–1965. doi: 10.2967/jnumed.114.143347.
- O’Keefe, J. *et al.* (1998) ‘Place cells, navigational accuracy, and the human hippocampus.’, *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. The Royal Society, 353(1373), pp. 1333–40. doi: 10.1098/rstb.1998.0287.
- van Oijen, M. *et al.* (2007) ‘Subjective memory complaints, education, and risk of Alzheimer’s disease’, *Alzheimer’s & Dementia*, 3(2), pp. 92–97. doi: 10.1016/j.jalz.2007.01.011.
- Okamura, N. *et al.* (2018) ‘The development and validation of tau PET tracers: current status and future directions.’, *Clinical and translational imaging*. Springer, 6(4), pp. 305–316. doi: 10.1007/s40336-018-0290-y.
- Orimo, S. *et al.* (2012) ‘123I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson’s disease from other neurodegenerative parkinsonism: A systematic review and meta-analysis’, *Parkinsonism & Related Disorders*, 18(5), pp. 494–500. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.01.009.
- Ossenkoppele, R. *et al.* (2015) ‘The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer’s disease: Clinical, neuroimaging and pathological features’, *Brain*, 138(9), pp. 2732–2749. doi: 10.1093/brain/awv191.
- Pai, M.-C. and Jacobs, W. J. (2004) ‘Topographical disorientation in community-residing patients with Alzheimer’s disease.’, *International journal of geriatric psychiatry*, 19(3), pp. 250–5. doi: 10.1002/gps.1081.
- Pai, M.-C. and Yang, Y.-C. (2013) ‘Impaired Translation of Spatial Representation in Young Onset Alzheimer’s Disease Patients’, *Current Alzheimer Research*, 10(1), pp. 95–103. doi: 10.2174/156720513804871390.
- Paradise, M., Cooper, C. and Livingston, G. (2009) ‘Systematic review of the effect of education on survival in Alzheimer’s disease’, *International Psychogeriatrics*. Cambridge University Press, 21(01), p. 25. doi: 10.1017/S1041610208008053.
- Pastalkova, E. *et al.* (2006) ‘Storage of Spatial Information by the Maintenance Mechanism of LTP’, *Science*, 313(5790), pp. 1141–1144. doi: 10.1126/science.1128657.
- Pengas, G. *et al.* (2010) ‘Lost and found: bespoke memory testing for Alzheimer’s disease and semantic dementia.’, *Journal of Alzheimer’s disease : JAD*, 21(4), pp. 1347–65. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21504124> (Accessed: 18 December 2013).

Perrachione, T. K. *et al.* (2017) 'Phonological Working Memory for Words and Nonwords in Cerebral Cortex.', *Journal of speech, language, and hearing research : JSLHR*. American Speech-Language-Hearing Association, 60(7), pp. 1959–1979. doi: 10.1044/2017_JSLHR-L-15-0446.

Perrotin, A. *et al.* (2012) 'Subjective Cognition and Amyloid Deposition Imaging', *Archives of Neurology*. American Medical Association, 69(2), p. 223. doi: 10.1001/archneurol.2011.666.

Petersen, R. C. *et al.* (1999) 'Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome.', *Archives of neurology*, 56(3), pp. 303–8. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10190820> (Accessed: 12 June 2019).

Petersen, R. C. (2004) 'Mild cognitive impairment as a diagnostic entity', *Journal of Internal Medicine*, 256(3), pp. 183–194. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x.

Petersen, R. C. and Morris, J. C. (2005) 'Mild Cognitive Impairment as a Clinical Entity and Treatment Target', *Archives of Neurology*, 62(7), p. 1160. doi: 10.1001/archneur.62.7.1160.

Petersen, S. E. and Sporns, O. (2015) 'Brain Networks and Cognitive Architectures.', *Neuron*. NIH Public Access, 88(1), pp. 207–19. doi: 10.1016/j.neuron.2015.09.027.

Priller, C. *et al.* (2006) 'Synapse Formation and Function Is Modulated by the Amyloid Precursor Protein', *Journal of Neuroscience*, 26(27), pp. 7212–7221. doi: 10.1523/jneurosci.1450-06.2006.

Rabin, L. A. *et al.* (2015) 'Subjective Cognitive Decline in Older Adults: An Overview of Self-Report Measures Used Across 19 International Research Studies.', *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. NIH Public Access, 48 Suppl 1(0 1), pp. S63-86. doi: 10.3233/JAD-150154.

Rami, L. *et al.* (2011) 'Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Memory Present Distinct Associations along the Continuum from Healthy Subjects to AD Patients', *Journal of Alzheimer's Disease*, 23(2), pp. 319–326. doi: 10.3233/JAD-2010-101422.

Rascovsky, K. *et al.* (2011) 'Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia', *Brain*, 134(9), pp. 2456–2477. doi: 10.1093/brain/awr179.

Reisberg, B. *et al.* (2010) 'Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment.', *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. NIH Public Access, 6(1), pp. 11–24. doi: 10.1016/j.jalz.2009.10.002.

Reiss, A. B. *et al.* (2018) 'Amyloid toxicity in Alzheimer's disease', *Reviews in the Neurosciences*, 29(6), pp. 613–627. doi: 10.1515/revneuro-2017-0063.

- Reitz, C. (2012) 'Alzheimer's disease and the amyloid cascade hypothesis: a critical review.', *International journal of Alzheimer's disease*. Hindawi Limited, 2012, p. 369808. doi: 10.1155/2012/369808.
- Resnick, S. M. *et al.* (2003) 'Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain.', *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 23(8), pp. 3295–301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12716936> (Accessed: 12 June 2019).
- Ressner, P., Hort, J. and Rusina, R. (2008) 'Doporučené postupy pro diagnózu Alzheimerovy nemoci a dalších onemocnění spojených s demencí recommendations for the diagnosis and Management of Alzheimer's disease and other disorders Associated with dementia', *Cesk Slov Neurol N*, 71/104(4), pp. 494–501.
- Ricciarelli, R. and Fedele, E. (2017) 'The Amyloid Cascade Hypothesis in Alzheimer's Disease: It's Time to Change Our Mind', *Current Neuropharmacology*. Bentham Science Publishers, 15(6), p. 926. doi: 10.2174/1570159X15666170116143743.
- Rohn, T. T. (2014) 'Is apolipoprotein E4 an important risk factor for vascular dementia?', *International journal of clinical and experimental pathology*. e-Century Publishing Corporation, 7(7), pp. 3504–11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25120729> (Accessed: 17 June 2019).
- Rohrer, J. D., Rossor, M. N. and Warren, J. D. (2012) 'Alzheimer's pathology in primary progressive aphasia.', *Neurobiology of aging*. Elsevier, 33(4), pp. 744–52. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.05.020.
- Román, G. C. *et al.* (2010) 'Randomized, placebo-controlled, clinical trial of donepezil in vascular dementia: differential effects by hippocampal size.', *Stroke*. NIH Public Access, 41(6), pp. 1213–21. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.570077.
- Rusina, R. and Cséfalvay, Z. (2018) 'Behaviorální a řečové poruchy u primární progresivní afázie', *Neurologie pro praxi*. Neurologie pro praxi, 19(6), pp. 411–416. Available at: https://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201806-0004_Behavioralni_a_recove_poruchy_u_primarni_progresivni_afazie.php (Accessed: 17 June 2019).
- Salimi, S. *et al.* (2018) 'Can visuospatial measures improve the diagnosis of Alzheimer's disease?', *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. Elsevier, 10, pp. 66–74. doi: 10.1016/J.DADM.2017.10.004.
- Salloway, S. *et al.* (2014) 'Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate

Alzheimer's Disease', *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, 370(4), pp. 322–333. doi: 10.1056/NEJMoa1304839.

Salloway, S. *et al.* (2017) 'Performance of [¹⁸F]flutemetamol amyloid imaging against the neuritic plaque component of CERAD and the current (2012) NIA-AA recommendations for the neuropathologic diagnosis of Alzheimer's disease.', *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*. Elsevier, 9, pp. 25–34. doi: 10.1016/j.dadm.2017.06.001.

Scheltens, P. *et al.* (1995) 'Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: interobserver reliability.', *Journal of neurology*, 242(9), pp. 557–60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8551316> (Accessed: 15 June 2019).

Schneider, L. S. *et al.* (2011) 'Lack of Evidence for the Efficacy of Memantine in Mild Alzheimer Disease', *Archives of Neurology*. American Medical Association, 68(8), p. 991. doi: 10.1001/archneurol.2011.69.

Serino, S. and Riva, G. (2013) 'Getting lost in Alzheimer's disease: A break in the mental frame syncing', *Medical Hypotheses*, 80(4), pp. 416–421. doi: 10.1016/j.mehy.2012.12.031.

Sevigny, J. *et al.* (2016) 'The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease', *Nature*. Nature Publishing Group, 537(7618), pp. 50–56. doi: 10.1038/nature19323.

Shivamurthy, V. K. N. *et al.* (2015) 'Brain FDG PET and the Diagnosis of Dementia', *American Journal of Roentgenology*. American Roentgen Ray Society, 204(1), pp. W76–W85. doi: 10.2214/AJR.13.12363.

Snowden, J. S. *et al.* (2011) 'The clinical diagnosis of early-onset dementias: diagnostic accuracy and clinicopathological relationships', *Brain*, 134(9), pp. 2478–2492. doi: 10.1093/brain/awr189.

Snyder, P. J. *et al.* (2005) 'Reversal of scopolamine-induced deficits with a single dose of donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor', *Alzheimer's & Dementia*, 1(2), pp. 126–135. doi: 10.1016/j.jalz.2005.09.004.

Solfrizzi, V. *et al.* (2011) 'Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence', *Expert Review of Neurotherapeutics*. Taylor & Francis, 11(5), pp. 677–708. doi: 10.1586/ern.11.56.

Sowell, E. R. *et al.* (2003) 'Mapping cortical change across the human life span', *Nature Neuroscience*, 6(3), pp. 309–315. doi: 10.1038/nn1008.

Sperling, R. A. *et al.* (2011) 'Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on

diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.', *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. Elsevier, 7(3), pp. 280–92. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003.

St Louis, E. K., Boeve, A. R. and Boeve, B. F. (2017) 'REMSleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease and Other Synucleinopathies', *Movement Disorders*. John Wiley & Sons, Ltd, 32(5), pp. 645–658. doi: 10.1002/mds.27018.

Strong, M. J. *et al.* (2009) 'Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis.', *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*, 10(3), pp. 131–46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19462523> (Accessed: 17 June 2019).

Stuchlik, A. (2014) 'Dynamic learning and memory, synaptic plasticity and neurogenesis: an update', *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, p. 106. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00106.

SÚKL (2018) 'Opatření obecné povahy 02-18'. Spisová značka SUKLS140160/2018. Available at: http://www.sukl.cz/file/88095_1_1.

Takahata, K. *et al.* (2005) 'Effects of selegiline alone or with donepezil on memory impairment in rats', *European Journal of Pharmacology*, 518(2–3), pp. 140–144. doi: 10.1016/j.ejphar.2005.06.024.

Teive, H. A. G. and Arruda, W. O. (2009) 'Cognitive dysfunction in spinocerebellar ataxias.', *Dementia & neuropsychologia*. Association of Cognitive and Behavioral Neurology, 3(3), pp. 180–187. doi: 10.1590/S1980-57642009DN30300002.

Tetewsky, S. J. and Duffy, C. J. (1999) 'Visual loss and getting lost in Alzheimer's disease.', *Neurology*, 52(5), pp. 958–65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10102412> (Accessed: 18 December 2013).

Thurfjell, L. *et al.* (2014) 'Automated quantification of 18F-flutemetamol PET activity for categorizing scans as negative or positive for brain amyloid: concordance with visual image reads.', *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. Society of Nuclear Medicine, 55(10), pp. 1623–8. doi: 10.2967/jnumed.114.142109.

Tiraboschi, P. *et al.* (2004) 'The importance of neuritic plaques and tangles to the development and evolution of AD.', *Neurology*. Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the American Academy of Neurology, 62(11), pp. 1984–9. doi: 10.1212/01.wnl.0000129697.01779.0a.

Tiraboschi, P. *et al.* (2006) 'What best differentiates Lewy body from Alzheimer's disease in early-stage dementia?', *Brain*, 129(3), pp. 729–735. doi: 10.1093/brain/awh725.

- Todd, S. *et al.* (2013) 'Survival in dementia and predictors of mortality: a review', *International Journal of Geriatric Psychiatry*. John Wiley & Sons, Ltd, 28(11), p. n/a-n/a. doi: 10.1002/gps.3946.
- Turner, P. R. *et al.* (2003) 'Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory', *Progress in Neurobiology*. Pergamon, 70(1), pp. 1–32. doi: 10.1016/S0301-0082(03)00089-3.
- Urs, R. *et al.* (2009) 'Visual Rating System for Assessing Magnetic Resonance Images', *Journal of Computer Assisted Tomography*, 33(1), pp. 73–78. doi: 10.1097/RCT.0b013e31816373d8.
- Vales, K. and Stuchlik, A. (2005) 'Central muscarinic blockade interferes with retrieval and reacquisition of active allothetic place avoidance despite spatial pretraining', *Behavioural Brain Research*, 161(2), pp. 238–244. doi: 10.1016/j.bbr.2005.02.012.
- Verghese, J., Lipton, R. and Ayers, E. (2017) 'Spatial navigation and risk of cognitive impairment: A prospective cohort study.', *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. NIH Public Access, 13(9), pp. 985–992. doi: 10.1016/j.jalz.2017.01.023.
- Verwey, N. A. *et al.* (2009) 'A worldwide multicentre comparison of assays for cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease', *Annals of Clinical Biochemistry*. SAGE PublicationsSage UK: London, England, 46(3), pp. 235–240. doi: 10.1258/acb.2009.008232.
- Viskontas, I. V *et al.* (2011) 'Visual search patterns in semantic dementia show paradoxical facilitation of binding processes.', *Neuropsychologia*. NIH Public Access, 49(3), pp. 468–78. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.039.
- Vlček, K. *et al.* (2011) 'Prostorová navigace jako kognitivní doména v diagnostice mírně kognitivní poruchy', *Psychiatrie*, 15(Suppl. 2), pp. 23–27.
- Vlček, K. and Laczó, J. (2014) 'Neural Correlates of Spatial Navigation Changes in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease', *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, p. 89. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00089.
- Vogel, A. *et al.* (2004) 'Awareness of deficits in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: do MCI patients have impaired insight?', *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 17(3), pp. 181–7. doi: 10.1159/000076354.
- Vos, S. J. B. *et al.* (2014) 'Variability of CSF Alzheimer's disease biomarkers: implications for clinical practice.', *PloS one*. Public Library of Science, 9(6), p. e100784. doi: 10.1371/journal.pone.0100784.

- Wahlund, L.-O. *et al.* (2017) 'Imaging biomarkers of dementia: recommended visual rating scales with teaching cases', *Insights into Imaging*. Springer, 8(1), pp. 79–90. doi: 10.1007/s13244-016-0521-6.
- Walker, F. O. (2007) 'Huntington's disease.', *Lancet (London, England)*. Elsevier, 369(9557), pp. 218–28. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60111-1.
- Walker, Z. *et al.* (2002) 'Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand.', *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. BMJ Publishing Group Ltd, 73(2), pp. 134–40. doi: 10.1136/jnnp.73.2.134.
- Watson, R., Blamire, A. M. and O'Brien, J. T. (2009) 'Magnetic Resonance Imaging in Lewy Body Dementias', *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 28(6), pp. 493–506. doi: 10.1159/000264614.
- Weber, T. *et al.* (1997) 'Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease and related human spongiform encephalopathies.', *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 51(9), pp. 381–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9452787> (Accessed: 16 June 2019).
- Weintraub, S. *et al.* (2009) 'The Alzheimer's Disease Centers' Uniform Data Set (UDS): The Neuropsychological Test Battery', *Alzheimer disease and associated disorders*. NIH Public Access, 23(2), p. 91. doi: 10.1097/WAD.0B013E318191C7DD.
- Weniger, G. *et al.* (2009) 'Egocentric memory impaired and allocentric memory intact as assessed by virtual reality in subjects with unilateral parietal cortex lesions', *Neuropsychologia*, 47(1), pp. 59–69. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.08.018.
- Whitwell, J. L. *et al.* (2010) 'Imaging correlates of pathology in corticobasal syndrome', *Neurology*, 75(21), pp. 1879–1887. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181feb2e8.
- Whitwell, J. L. *et al.* (2017) '18F-FDG PET in Posterior Cortical Atrophy and Dementia with Lewy Bodies.', *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 58(4), pp. 632–638. doi: 10.2967/jnumed.116.179903.
- Wilson, R. S. *et al.* (2011) 'Heritability of Different Forms of Memory in the Late Onset Alzheimer's Disease Family Study', *Journal of Alzheimer's Disease*. IOS Press, 23(2), pp. 249–255. doi: 10.3233/JAD-2010-101515.
- Winblad, B. *et al.* (2006) '3-Year Study of Donepezil Therapy in Alzheimer's Disease: Effects of Early and Continuous Therapy', *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21(5–6), pp. 353–363. doi: 10.1159/000091790.

Woodward, M. *et al.* (2010) ‘Multiple brain pathologies in dementia are common’, *European Geriatric Medicine*. Elsevier Masson SAS, 1(5), pp. 259–265. doi: 10.1016/j.eurger.2010.07.012.

Zwan, M. D. *et al.* (2014) ‘Concordance Between Cerebrospinal Fluid Biomarkers and [11C]PIB PET in a Memory Clinic Cohort’, *Journal of Alzheimer’s Disease*, 41(3), pp. 801–807. doi: 10.3233/JAD-132561.

14. Seznam publikací

14.1. Články k tématu

1. **Cerman J**, Andel R, Laczo J, Vyhnalek M, Nedelska Z, Mokrisova I, Sheardova K, Hort J. Subjective Spatial Navigation Complaints - A Frequent Symptom Reported by Patients with Subjective Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res*. 2018;15(3):219-228. **IF: 2.952**
2. Laczó J, Markova H, Lobellova V, Gazova I, Parizkova M, Cerman J, Nekovarova T, Vales K, Klovrzova S, Harrison J, Windisch M, Vlcek K, Svoboda J, Hort J, Stuchlik A. Scopolamine disrupts place navigation in rats and humans: a translational validation of the Hidden Goal Task in the Morris water maze and a real maze for humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017 Feb;234(4):535-547. **IF: 3.308**
3. **Cerman J**, Laczo J, Vyhnalek M, Vlcek K, Lerch O, Sheardova K, Hort J. Differences in Spatial Navigation Impairment in Neurodegenerative Dementias. *Ces Slov Neurol Neurochir*. 2014;77(4):449-455. **IF: 0.165**
4. Mokrisova I, Laczo J, Andel R, Gazova I, Vyhnalek M, Nedelska Z, Levcik D, **Cerman J**, Vlcek K, Hort J. Real-space path integration is impaired in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment. *Behav. Brain Res*. 2016;307:150–8. **IF: 3.391**

14.2. Podpůrné články

1. **Cerman J**, Laczó J, Vyhnálek M, Malinovská J., Hanzalová J, Hort J. Cerebrospinal fluid ratio of phosphorylated tau protein and beta amyloid predicts amyloid PET positivity in clinical practice, *v recenzním řízení*
2. Salaj M, Druga R, **Cerman J**, Kubová H, Barinka F. Calretinin and parvalbumin immunoreactive interneurons in the retrosplenial cortex of

the rat brain: Qualitative and quantitative analyses. *Brain Res.* 2015 [cited 2015 Dec 14];1627:201–15. **IF: 2.728**

3. Ferda J, Ferdová E, Baxa J, Matoušek V, Hort J, **Cerman J**. PET / MR u neurodegenerativních onemocnění s kognitivním deficitem. *Ces Radiol.* 2015;69:229–37.

15. Přílohy

Dotazník prostorové orientace

-VERZE PACIENT-

1. V posledních 3 měsících jsem měl/a obtíže:

a) S orientací ve svém bytě

nikdy méně než jednou týdně přibližně jednou týdně několikrát týdně denně

b) S orientací v okolí svého bydliště

nikdy méně než jednou týdně přibližně jednou týdně několikrát týdně denně

c) S orientací v mém městě / čtvrti

nikdy méně než jednou týdně přibližně jednou týdně několikrát týdně denně

d) S orientací mimo moje město/čtvrť

nikdy méně než jednou týdně přibližně jednou týdně několikrát týdně denně

2. V posledních 3 měsících jsem se ztratil/a:

a) Ve svém bytě

nikdy méně než jednou týdně přibližně jednou týdně několikrát týdně denně

b) V okolí svého bydliště

nikdy méně než jednou týdně přibližně jednou týdně několikrát týdně denně

c) V mém městě / čtvrti

nikdy méně než jednou týdně přibližně jednou týdně několikrát týdně denně

d) V jiném městě / čtvrti, než bydlím

nikdy méně než jednou týdně přibližně jednou týdně několikrát týdně denně

3. V místech, která navštěvuji denně nebo téměř denně (cesta na nákup, na poštu, za nejbližšími příbuznými), byla moje schopnost orientace v posledních 3 měsících ve srovnání s mládím:

- stejná nebo lepší
- nepatrně horší
- znatelně horší
- výrazně horší

4. V místech, která navštěvuji jen několikrát do roka (cesta na koncert, na výletní místa, za vzdálenými příbuznými), byla moje schopnost orientace v posledních 3 měsících ve srovnání s mládím:

- stejná nebo lepší
- nepatrně horší
- znatelně horší
- výrazně horší

5. V posledních 3 měsících se musím ptát na cestu častěji než dříve:

nikdy méně než jednou týdně přibližně jednou týdně několikrát týdně denně

6. V posledních 3 měsících mívám obtíže s orientací v obchodním domě nebo v tržnici:

nikdy méně než jednou týdně přibližně jednou týdně několikrát týdně denně

7. Kvůli obavám, že se ztratím, jsem:

Omezil/a cesty mimo město ano ne

Omezil/a cesty za příbuznými a přáteli ano ne

Omezil/a pochůzky v okolí bydliště (nákupy, pošta...) ano ne