

**Univerzita Karlova
2. lékařská fakulta**

Studijní program: Neurovědy



MUDr. Barbora Soukupová Urbanová

Neurosonologické markery progresu kognitivního deficitu u pacientů s
demencí

Neurosonological markers of cognitive impairment progression in
patients with dementia

Dizertační práce

Školitel: Prof. MUDr. Jakub Hort, Ph.D.
Konzultant: MUDr. Aleš Tomek, Ph.D.

Praha, 2019

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala 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, 12.6.2019

MUDr. Barbora Soukupová Urbanová

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala svému školiteli Prof. MUDr. Jakobovi Hortovi, Ph.D. za velkorysé vedení, podporu a motivaci v průběhu celého postgraduálního studia a při přípravě této dizertační práce.

Svému školiteli konzultantovi MUDr. Aleši Tomkovi, Ph.D., děkuji za inspiraci, podporu a pomoc během studia a přípravy práce, stejně jako za trpělivé zprostředkování základů neurosonologické techniky.

Děkuji všem kolegům a členům týmu, kteří se podíleli na sběru a zpracování dat, přípravě dílčích publikací a umožnění chodu celého projektu.

Děkuji svým rodičům za všestrannou podporu během celého mého studia, bez níž by ani toto postgraduální studium nebylo možné. Děkuji svému muži za toleranci a obětavost především v období přípravy dizertační práce.

Identifikační záznam

SOUKUPOVÁ URBANOVÁ, Barbora. Neurosonologické markery progrese kognitivního deficitu u pacientů s demencí. [Neurosonological markers of cognitive impairment progression in patients with dementia]. Praha, 2019. 153 stran, 8 příloh. Dizertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta, Neurologická klinika. Vedoucí závěrečné práce/Školitel: Prof. MUDr. Jakub Hort, Ph.D.

Abstrakt

Alzheimerova nemoc představuje celosvětově významný socioekonomický problém. Komplexní a ne zcela objasněné patofyziologické mechanismy jejího vzniku jsou předmětem intenzivního výzkumu s cílem identifikovat nemocné velmi brzy v průběhu onemocnění a objevit účinnou prevenci či léčbu. V rozvoji onemocnění hraje podle výsledků výzkumu posledních let významnou roli mozková mikroangiopatie, jejíž etiologie je multifaktoriální. Podílejí se na ní pravděpodobně nejen klasická cévní rizika způsobující aterosklerózu, ale i procesy spojené s neurodegenerací a ukládáním amyloidu v mozku.

Tato práce předkládá přehled dosavadních poznatků o cévních rizikových faktorech a cévních projevech Alzheimerovy nemoci na zobrazovacích metodách mozku a možných mechanismech interakce cévních a neurodegenerativních změn. Zaměřuje se na projevy poškození mozkových cév zjistitelné pomocí neurosonologického vyšetření a předkládá výsledky vlastního výzkumu v této oblasti. Pomocí průřezové a longitudinální analýzy prokazuje funkční poruchu mozkové mikrocirkulace u pacientů s různou tíží cévních rizik a s různou tíží kognitivního poklesu a identifikuje nejvhodnější neurosonologický parametr pro predikci rizika progresu kognitivních změn. Na stejném vzorku pacientů zároveň zkoumá souvislost ostatních cévních faktorů a projevů s tíží a progresí onemocnění.

Klíčová slova

Alzheimerova nemoc, demence, mírná kognitivní porucha, subjektivní kognitivní pokles, vaskulární hypotéza, vaskulární rizikové faktory, neurosonologie, cerebrovaskulární rezervní kapacita, Breath-Holding Index.

Abstract

Alzheimer's disease represents an important socio-economic problem worldwide. Its complex and not entirely clear pathophysiological mechanisms are subject of intensive research with the aim to identify the affected individuals very soon in the disease process and to find efficacious prevention or treatment. According to recent knowledge, a multifactorial microangiopathy plays a role in the disease development. Probably both traditional vascular risk factors as well as mechanisms linked to neurodegeneration with amyloid accumulation are the factors involved.

This work presents a summary of up to date knowledge about Alzheimer's disease vascular risk factors, signs of vascular impairment on brain imaging and possible interactions of vascular and neurodegenerative pathophysiological pathways. It focuses on the neurosonological signs of brain vascular impairment and presents own outcomes in this research area. Using cross-sectional and longitudinal design, the study demonstrates functional impairment of brain microcirculation in patients with various cerebrovascular burdens and various degrees of cognitive decline and it identifies the most appropriate neurosonological parameter in the prediction of cognitive decline progression. On the same study sample it explores the association of other vascular factors and signs with the development and progression of Alzheimer's disease.

Keywords

Alzheimer's Disease, Dementia, Mild Cognitive Impairment, Subjective Cognitive Decline, Vascular Hypothesis, Vascular Risk Factors, Neurosonology, Cerebrovascular Reserve Capacity, Breath-Holding Index.

Seznam použitých zkratek

α -synuklein	alfa synuklein
β -sekretáza	beta sekretáza
ϵ 2	epsilon 2
ϵ 3	epsilon 3
ϵ 4	epsilon 4
γ -sekretáza	gama sekretáza
ACA	arteria cerebri anterior
AD	Alzheimer's Disease
ADL	aktivity denního života (z anglického Activities of Daily Living)
amyloid- β	amyloid beta
ACHEI	inhibitor acetylcholinesterázy (z anglického Acetylcholinesterase Inhibitor)
AIDS	syndrom získané imunodeficiency (z anglického Acquired Immunodeficiency Syndrome)
AN	Alzheimerova nemoc
APOE	apolipoprotein E
APP	amyloidový prekursorový protein
AUC	Area under Curve
AVLT	Paměťový test učení (z anglického Auditory Verbal Learning Test)
BA	arteria basilaris
BHI	index zadržetí dechu (z anglického Breath-Holding Index)
BMI	Body Mass Index
BOMBS	Brain Observer MicroBleed Scale
BNT	Bostonský test pojmenování (z anglického Boston Naming Test)
BPSD	behaviorální a psychologické symptomy demence
bv-FTD	behaviorální varianta frontotemporální demence
BVMT-R	Brief Visual Memory Test – Revised
CART	Czech Adult Reading Test
CBD	kortikobazální degenerace (z anglického Corticobasal Degeneration)
CCA	arteria carotis communis
CDT	Test hodin (z anglického Clock Drawing Test)
CI	Confidence Interval
CJD	Creutzfeld-Jakobova choroba (z anglického Creutzfeld-Jakob Disease)
CMB	mozkové mikrohemoragie (z anglického Cerebral Microbleeds)
CNS	centrální nervový systém

CRP	C-reaktivní protein
CT	počítačová tomografie (z anglického Computer Tomography)
DLB	demence s Lewyho tělísky (z anglického Dementia with Lewy Bodies)
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5th Edition
ECA	arteria carotis externa
ECR	Enhanced Cued Recall
EDV	průtoková rychlost na konci diastoly (z anglického End-Diastolic Velocity)
EEG	elektroencefalografie
EGb761	výtažek z Ginkgo biloba (z latinského Extractum Ginkgo biloba 761)
¹⁸ F-DG-PET	pozitronová emisní tomografie s použitím ¹⁸ F-fluorodeoxyglukózy
fosfo tau	fosforylovaný tau protein
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
FTD	frontotemporální demence
FTLD	frontotemporální lobární degenerace (z anglického Frontotemporal Lobar Degeneration)
FTD-MND	frontotemporální demence spojená s onemocněním motoneuronu (z anglického Frontotemporal Dementia – Motor Neuron Disease)
FUS	Fused in Sarcoma
HDL	High-Density Lipoproteins
HITS	High Intensity Transient Signal
HIV	virus lidské imunodeficiency (z anglického Human Immunodeficiency Virus)
HR	Hazard Ratio
HR _{adj}	adjusted Hazard Ratio
IADL	instrumentální aktivity denního života (z anglického Instrumental Activities of Daily Living)
ICA	arteria carotis interna
IMT	Intima-Media Thickness
LDL	Low-Density Lipoproteins
MCA	arteria cerebri media
MCI	mírná kognitivní porucha (z anglického Mild Cognitive Impairment)
MFV	průměrná průtoková rychlost (z anglického Mean Flow Velocity)
MMSE	Mini Mental State Examination
MND	onemocnění motoneuronu (z anglického Motor Neuron Disease)
MR	magnetická rezonance
MSA	multisystémová atrofie
N	norma
NART	National Adult Reading Test

NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NMDA	N-methyl-d-aspartát
OR	Odds Ratio
PCA	arteria cerebri posterior
PET	pozitronová emisní tomografie (z anglického Positron Emission Tomography)
PI	index pulzatility (z anglického Pulsatility Index)
PPA	primární progresivní afázie
PSP	progresivní supranukleární paralýza
PST	Pražský Stroop test (z anglického Prague Stroop Test)
PSV	průtoková rychlost na vrcholu systoly (z anglického Peak Systolic Velocity)
RI	rezistenční index (z anglického Resistance Index)
RNA	ribodeoxynukleová kyselina (z anglického Ribodeoxynucleic Acid)
ROC	Receiver Operating Characteristics
ROCFT	Rey-Osterriethova komplexní figura (z anglického Rey-Osterrieth Complex Figure Test)
SCD	subjektivní kognitivní pokles (z anglického Subjective Cognitive Decline)
SPECT	jednofotonová emisní výpočetní tomografie (z anglického Single Photon Emission Computed Tomography)
SWI	Susceptibility Weighted Imaging
TCCS	transkraniální barevná duplexní sonografie (z anglického Transcranial Color-Coded Sonography)
TCD	transkraniální dopplerovská sonografie (z anglického Transcranial Doppler)
TDP-43	transactive response DNA binding protein 43
TIA	tranzitorní ischemická ataka
TMT	Test cesty (z anglického Trail Making Test)
UDS	Uniform Data Set
vCJD	variantní Creutzfeld-Jakobova choroba (z anglického variant Creutzfeld-Jakob Disease)
VA	arteria vertebralis
VD	vaskulární demence
WAIS-III	Wechslerova škála inteligence pro dospělé, třetí revize (z anglického Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Revision)
WML	White Matter Lesions
WMS-III	Wechslerova paměťová škála, třetí revize (z anglického Wechsler Memory Scale, Third Revision)

OBSAH

Seznam použitých zkratk	7
1 Úvod	13
2 Kognitivní změny ve stáří	15
2.1 Kognitivní funkce	15
2.2 Fyziologické stárnutí.....	19
2.3 Subjektivní kognitivní pokles	21
2.4 Mírná kognitivní porucha	24
2.5 Demence	27
3 Alzheimerova nemoc, další neurodegenerativní příčiny demence	32
3.1 Alzheimerova nemoc	32
3.2 Další neurodegenerativní příčiny demence.....	40
4 Průtok krve mozkem, vaskulární demence	46
4.1 Anatomie mozkových cév.....	46
4.2 Fyziologická regulace mozkového průtoku	48
4.3 Cévní onemocnění mozku.....	48
4.4 Vaskulární demence.....	51
5 Vaskulární aspekty Alzheimerovy nemoci	57
5.1 Vaskulární hypotéza rozvoje Alzheimerovy nemoci	57
5.2 Alzheimerova nemoc a kardiovaskulární onemocnění	58
5.3 Cévní rizikové faktory Alzheimerovy nemoci.....	59
5.4 Alzheimerova nemoc a cévní projevy na zobrazovacích metodách mozku.....	62
5.5 Postižení neurovaskulární jednotky u kognitivních poruch	64
5.6 Interakce mezi ischemií a neurodegenerací	65
6 Neurosonologie a její význam v kognitivní neurologii	67
6.1 Transkraniální neurosonologické vyšetření	67
6.2 Extrakraniální neurosonologické vyšetření.....	75
7 Cíle práce a hypotézy	86
7.1 Cíl 1.....	86
7.2 Cíl 2.....	86

7.3	Cíl 3.....	86
8	Metody	88
8.1	Postupy k dosažení jednotlivých cílů.....	88
8.2	Výběr pacientů.....	89
8.3	Vyšetření v rámci projektu.....	92
8.4	Statistika.....	96
9	Výsledky.....	98
10	Diskuze	123
11	Závěr	130
12	Souhrn.....	132
13	Summary.....	134
	Seznam použité literatury.....	136
	Přílohy	153

1 Úvod

S prodlužující se délkou dožití rychle narůstá počet starších lidí a s ním i incidence a prevalence chronických chorob. Jednou z nich je demence – chronické a progredující onemocnění mozku způsobující deterioraci především kognitivních funkcí a v konečném důsledku ztrátu soběstačnosti v každodenním životě a závislost na pečující osobě. Celosvětová prevalence demence u lidí nad 60 let je přibližně 5,5 – 7,6 %, u lidí nad 80 let pak přibližně 30 %. V roce 2015 trpělo demencí asi 46,8 milionů lidí celosvětově; toto číslo se téměř zdvojnásobí každých 20 let a v roce 2050 může dosáhnout 131,5 milionu osob (Prince et al. 2015).

Existuje řada onemocnění způsobujících demenci. Nejčastějším z těchto onemocnění je Alzheimerova nemoc (AN), která je příčinou demence až v 60 % případů. V České republice lze v této době očekávat přibližně 80 tisíc pacientů s AN. Probíhající studie ukazují, že do roku 2050 se tento počet ještě ztroj- až zčtyřnásobí (Hebert et al. 2003). Výzkum patofyziologie a potenciální léčby AN i ostatních příčin demence je vzhledem k začínající epidemii demence prioritou.

Přes velké množství poznatků o AN není přesný mechanismus vzniku nemoci znám a kauzální léčba dosud nebyla objevena. Hypotéz o vzniku AN je a byla celá řada, z nich nejvýznamnější je hypotéza amyloidové kaskády, která byla postulována začátkem 90. let 20. století a předpokládá primární patologii v metabolismu amyloidu a tau proteinu, jejímž následkem je apoptóza neuronů. Tato hypotéza vznikla především díky objevu mutace genu u pacientů s familiárními formami AN. Vzhledem k neúspěchu řady studií s léčivými na ovlivnění neurodegenerace (imunoterapie, vakcinace) existuje snaha o formulaci nových hypotéz patofyziologie choroby.

Díky narůstajícím důkazům o roli cévních faktorů v rozvoji onemocnění (přítomnost tradičních vaskulárních rizikových faktorů a cévních změn na zobrazovacích metodách mozku u pacientů s AN) došlo k formulaci vaskulární hypotézy vzniku AN, která předpokládá významnou roli hypoperfuze. Další výzkum prokázal komplexní poškození struktury a funkce celé neurovaskulární jednotky, jež má pravděpodobně multifaktoriální etiologii a nemalou roli hraje právě samotná neurodegenerace a působení amyloidu. Vznikají klinické studie sledující efekt léčby cévní patologie a její dopad na kognitivní funkce, např. PreDIVA (Moll van Charante et al. 2016), FINGER (Ngandu et al. 2015).

V teoretické části předkládané práce budou nejprve stručně popsány kognitivní funkce, popsány jejich změny v průběhu fyziologického a patologického stárnutí a detailněji popsány hlavní příčiny demence. Následovat bude přehled poznatků o vaskulárních aspektech AN a možném přínosu neurosonologického vyšetření u pacientů s kognitivním poklesem.

V praktické části budou prezentovány výsledky vlastního výzkumu v oblasti neurosonologického vyšetření krevního průtoku mozku u pacientů s různou tíží kognitivního poklesu a s různou tíží cévních změn mozku.

2 Kognitivní změny ve stáří

Stárnutí je přirozený proces zahrnující tělesné, duševní a sociální změny. Za samotné stáří je považována poslední fáze života charakterizovaná involučními změnami, zhoršováním zdatnosti, odolnosti a adaptability a zvýšenou morbiditou a mortalitou. Věková hranice stáří se liší, ale v rozvinutých zemích je za ni nejčastěji považován věk 65 let (částečně souvisí s věkem odchodu do důchodu, jež se v mnoha zemích s narůstající délkou dožití postupně posouvá).

Seniorská populace se podle věku dělí na mladé seniory ve věku 65 – 74 let (young-old, převažuje problematika adaptace na penzionování, volného času, seberealizace), staré seniory ve věku 75 – 84 let (old-old, zhoršení zdatnosti, zdravotní problémy) a nejstarší seniory ve věku 85 let a více (oldest-old, dominuje problematika soběstačnosti). Střední délka dožití v České republice je 80 let u žen a 73,5 roku u mužů. V roce 2017 u nás žilo přibližně 19 % osob starších 65 let. Předpokládá se, že v roce 2030 bude v Evropě procentuální zastoupení lidí starších 65 let kolem 26 %.

Stárnutí je fyziologický proces, při němž dochází k postupné kumulaci buněčných změn a zániku buněk. Roli zde hrají vlivy vnější (volné radikály, radiace) stejně jako vlivy vnitřní (genetická kontrola buněčného stárnutí). Denně zaniká několik milionů neuronů v mozku, přičemž rychlost zániku se s věkem zvyšuje. Během normálního, fyziologického stárnutí však nedochází k zániku neuronů tak rychle, jako u neurodegenerativních onemocnění.

Normálnímu stárnutí je věnována velká pozornost řady vědeckých oborů. Co se týče patologického stárnutí z hlediska kognitivní medicíny, zde se pozornost od již rozvinuté demence přesouvá především k časnějším fázím kognitivního postižení – přes mírnou kognitivní poruchu (MCI, z anglického Mild Cognitive Impairment) (objektivní zhoršení kognitivních schopností, zachovaná samostatnost v aktivitách denního života) až k subjektivnímu kognitivnímu poklesu (SCD, z anglického Subjective Cognitive Decline) (subjektivní zhoršení kognitivních schopností ovšem bez patologického nálezu v kognitivních testech). Těmto projevům se budou věnovat následující podkapitoly. Nejprve budou stručně popsány kognitivní funkce.

2.1 Kognitivní funkce

Pro syndrom demence je charakteristická deteriorace kognitivních funkcí. Jedná se o vyšší mozkové funkce, které umožňují člověku vnímat, rozpoznávat, pamatovat si, učit se a přizpůsobovat se neustále se měnícím podmínkám prostředí (cognoscere – latinsky poznávat).

Díky kognitivním funkcím je člověk schopen vstupovat do interakce s ostatními, vědomě plánovat své jednání. Mezi kognitivní funkce patří pozornost, paměť, exekutivní funkce, fatické funkce, gnostické funkce, praxe a vizuospeciální funkce. Společně vytvářejí to, co rozumíme pojmem vědomí. Jejich fungování je podmíněno fyziologickou a neuroanatomickou integritou mozku.

Během dětství a dospívání se kognitivní funkce rozvíjejí a zlepšují. V průběhu dalšího života a především ve stáří se kognitivní schopnosti dále mění – některé oblasti, například slovní zásoba, se se stárnutím nezhoršují a mohou se dokonce zlepšovat. Některé funkce, jako například abstraktní myšlení, paměť a obecně psychomotorické tempo, se s věkem zhoršují (Harada et al. 2013). Rychlost a míra fyziologických změn jednotlivých kognitivních domén u starších lidí je velmi heterogenní. Velmi malá část starých lidí (přibližně 1 %) stárne takzvaně úspěšně a nezaznamená během svého života žádné zhoršení mentálních schopností. Úroveň kognitivních funkcí člověka je možno zhodnotit neuropsychologickým vyšetřením – standardizovanými testy cílícími na jednotlivé kognitivní domény či několik domén zároveň.

Dřívější představu izolovaných mozkových center pro každou jednotlivou kognitivní doménu v poslední době nahradil model propojených neuronových sítí s jádry, jež jsou více specializovaná pro některou funkci. V následujícím textu budou krátce představeny jednotlivé kognitivní funkce a jejich neuroanatomická lokalizace (Harada et al. 2013).

2.1.1 Pozornost

Pozornost může být definována jako součást vědomí, která umožňuje zaměřit se na konkrétní podnět. Zdaleka ne všechny podněty cílící na nervový systém dosáhnou uvědomění. Podle situace je někdy nutné soustředit se pouze na jeden podnět z mnoha (například sledování hovoru v hlučném prostředí) – hovoříme o selektivní pozornosti, nebo naopak věnovat se dvěma úkolům najednou (například vést telefonní hovor a vařit) – hovoříme o pozornosti rozdělené. Setrvalá pozornost znamená směřování téměř veškeré pozornosti jednomu podnětu. Součástí pozornosti je i tzv. pracovní paměť, tedy schopnost udržet konkrétní informaci a ve stejný okamžik s touto informací manipulovat (například tvořit složité, gramaticky komplexní věty) (Larner 2013).

Na zprostředkování pozornosti se podílí řada neuroanatomických struktur včetně ascendentního retikulárního aktivačního systému v mozkovém kmeni, struktur talamu a prefrontálního asociačního kortexu (převážně v pravé hemisféře). Z neurotransmitterových drah jsou pro pozornost důležité především dopaminergní a cholinergní dráhy.

2.1.2 Paměť

Paměť je komplexní kognitivní doména, která člověku umožňuje uložit, uchovat a vybavit informace. Bývá nejčastějším předmětem stížností na kognici ve stáří. Lze ji dělit podle několika hledisek.

Podle časového hlediska lze paměť dělit na krátkodobou a dlouhodobou. Krátkodobá paměť se částečně překrývá s pracovní pamětí, která je funkcí pozornosti. Umožňuje nám zapamatovat si informaci na několik desítek vteřin až několik minut a je založena na dočasných synaptických spojkách. Dlouhodobá paměť umožňuje zapamatování si informace déle než několik minut a jejím podkladem je změna tvaru dendritických zakončení, což zahrnuje expresi DNA a proteosyntézu. Je možno ji dále dělit na paměť recentní, závislou na hipokampu (minuty, dny, týdny) a oddálenou, závislou na neokortikálních strukturách (trvalou). Proces „pamatování“ se dělí na tři fáze – uložení informace, její uchování a její vybavení.

Podle vztahu k funkci hipokampu se dělí paměť na deklarativní a nedeklarativní. Deklarativní paměť (explicitní) je na funkci hipokampu závislá a umožňuje vědomě si vybavit události a fakta. Je možno ji dále dělit na paměť sémantickou a epizodickou. Sémantická paměť je zásobárna informací, obecně známých faktů nezávislých na kontextu, kromě toho zajišťuje rozumění slovům a používání jazyka. Epizodická paměť, též zvaná autobiografická, je paměť pro osobní zážitky spojené s konkrétním místem a časem. Nedeklarativní (implicitní, procedurální) paměť je na hipokampu nezávislá nevědomá paměť a jedná se o sbírku různých dovedností (např. jízda na kole, vázání kravaty) a nevědomých procesů včetně asociačního a neasociačního učení a primingu. Je ovlivněná předchozími zkušenostmi. Z neuroanatomických struktur zde hrají roli některé neokortikální oblasti, bazální ganglia a mozeček (Larner 2013).

Podle vztahu k současnému okamžiku se paměť dělí na anterográdní (zapamatování si nových vzpomínek) a retrográdní (zásobárna dříve zapamatovaného materiálu).

2.1.3 Exekutivní funkce

Exekutivní funkce představují velmi komplexní doménu zahrnující různé kognitivní schopnosti. Zajišťují nezávislé, účelné a přiměřené jednání člověka a zahrnují celou řadu schopností jako například plánování, organizaci, řešení problémů, abstraktní myšlení, sebekontrolu, úsudek a mentální flexibilitu. Neuroanatomicky jsou lokalizovány do frontálních laloků. Poškození frontálních laloků se tedy může fenotypicky projevit velmi různě, přičemž nejvýraznější patologií je porucha chování – například desinhibice (poškození

orbitofrontální kůry) či naopak apatie (frontální konvexita) a akinetický syndrom (mediální frontální kůra) (Filley 2000).

2.1.4 Fatické funkce

Fatické funkce neboli řeč představují komplexní doménu, na jejímž fungování se podílí řada specializovaných oblastí mozku. Slouží vyjadřování vlastních myšlenek (exprese) a přijímání myšlenek cizích (percepce). Získané poruchy fatických funkcí označujeme jako afázie. Afázie je možno dělit podle několika hledisek, např. podle postižení plynulosti slovní produkce (fluentní vs. non-fluentní), podle postižení porozumění, schopnosti opakovat a pojmenovávat. Často jsou spolu s afázií přítomny také poruchy psaní (agrafie) a čtení (alexie) (Larner 2013).

U většiny osob jsou řečové oblasti lokalizovány v dominantní hemisféře, pouze u 30 % leváků a méně než 1 % praváků jsou lokalizovány v hemisféře nedominantní. Pro příjem řeči slouží sluchová oblast v temporálním laloku v Sylviově rýze (area 41 a 42) a sousední Wernickeova oblast (zadní část area 22). Pro produkci řeči je klíčová Brocova oblast v dorzální části gyrus frontalis inferior (area 44 a 45) a sousední část gyrus precentralis zodpovědná za motorickou složku řeči. Za čtení je zodpovědná oblast gyrus angularis, za psaní tzv. psací area v zadní části gyrus frontalis medius. Uvedené oblasti jsou hustě propojeny navzájem, s asociačními oblastmi a s dalšími částmi mozku včetně kontralaterální hemisféry (Larner 2013).

2.1.5 Gnostické funkce

Gnostické funkce zajišťují poznání předmětů a dalších podnětů z okolního prostředí, schopnost připsat těmto podnětům jméno či smysl. Poruchy těchto funkcí se nazývají agnózie a vznikají při poškození asociačních korových oblastí dominantní hemisféry. Jde o poruchu asociace sensorických podnětů (různých kvalit) z důvodu chybějící paměťové stopy daného předmětu či podnětu v asociační kůře, přičemž samotné smyslové vnímání i sensorická dráha jsou nepoškozeny. Agnózie lze dělit podle postižené sensorické složky na zrakovou (neschopnost rozeznat běžné předměty, obličeje, předměty v pohybu apod.), sluchovou (neschopnost rozumět řeči, rozpoznat neřečové zvuky včetně tónů) a taktilní (neschopnost rozeznat předměty hmatem bez zrakové či sluchové kontroly) (Larner 2013).

2.1.6 Praxe

Praxe je schopnost vykonávat účelné pohyby (výrazová gesta, pohybové stereotypy, naučené pohyby). Narušení této schopnosti se nazývá apraxie. Jedná se o poruchu naplánování pohybového vzorce a provedení sledu dílčích pohybů tohoto vzorce. Součástí definice apraxie

je vyloučení poruchy vědomí, čítí, hybnosti či fatické poruchy. Postižený člověk zažívá obtíže při běžných denních činnostech jako je např. mytí, holení, používání přístroje apod.

Apraxie vzniká poškozením asociačních oblastí dominantní hemisféry nebo narušením jejich spojů. Tyto oblasti jsou premotorická oblast a suplementární motorická oblast ve frontálním laloku a gyrus angularis a supramarginalis v parietálním laloku. Dřívější dělení apraxií na ideativní (porušení celkového plánu pohybu) a ideomotorickou (porušení kontroly sledu dílčích pohybů) ztrácí na významu z důvodu mnohdy obtížného klinického odlišení. Významnější je dělení podle příčinné léze na apraxii parietální, při lézi suplementární motorické oblasti, diskonekční, sympatickou, kalosální.

2.1.7 Vizuospaciální funkce (zrakově-prostorové)

Vizuospaciální funkce zajišťují vnímání, zpracování a interpretaci zrakových informací o objektech kolem nás, jejich umístění v prostoru a jejich vzájemných souvislostech. Jejich narušení se projeví zhoršenou orientací v prostoru, ztrátou topografické paměti, postižený člověk není schopen nakreslit či obkreslit obrazce či obrazy znázorňující prostorové vztahy. Příčinou poruchy vizuospaciálních funkcí je léze nedominantního parietálního laloku (Harada et al. 2013).

V následující sekci bude popsáno fyziologické stárnutí především z hlediska kognitivních funkcí a poté charakterizovány různé stupně kognitivního poklesu.

2.2 Fyziologické stárnutí

Mírný pokles kognitivních funkcí přítomný ve stáří je velmi individuální a ovlivněn různými faktory – životní styl, dosažené vzdělání, chronické choroby či například genetická predispozice, která určuje charakter změn duševních funkcí ve stáří až ze 60 % (McClearn et al. 1997). Existuje řada genů, které mohou mít protektivní charakter či naopak stárnutí urychlovat (známé mutace genů u onemocnění nazývaných progerie charakterizovaných urychlenými projevy stárnutí již v mladém věku). Naopak ochranný vliv je znám u alely $\epsilon 2$ genu APOE. Zhoršení kognitivních schopností během normálního stárnutí je nerovnoměrné – některé funkce zůstávají stabilní, některé se zhoršují, některé se dokonce mohou zlepšovat. Například všeobecné znalosti o okolním světě, slovní zásoba a komplexní procesy využívající zkušenost se mohou v průběhu stárnutí mírně zlepšovat. Pokles kognitivních schopností při fyziologickém stárnutí nevede na rozdíl od demence ke zhoršení celkové soběstačnosti (Harada et al. 2013).

Jednou z nejčastějších stížností starších lidí na kognici je zhoršení paměti. To může být částečně zapříčiněno zpomalením psychomotorického tempa, sníženou schopností ignorovat nepodstatné informace a sníženým využitím strategií pro učení a pamatování. Často mohou být subjektivní stížnosti na paměť způsobeny i depresivitou. Zhoršení obou druhů deklarativní paměti (epizodická i sémantická) v průběhu života je normální, ale liší se načasováním. Zatímco epizodická paměť se zhoršuje pozvolna celoživotně, sémantická paměť se začíná zhoršovat až ve vyšším věku (Ronnlund et al. 2005). Na rozdíl od deklarativní paměti, nedeklarativní paměť zůstává během celého života intaktní. Konkrétní zhoršení paměti ve starším věku může být pozorováno například při spontánním vybavení informace z paměti bez nápovědy (položky nákupu), vybavení si zdroje informace (zda daná osoba informaci viděla v televizi, četla v novinách či slyšela od přítele), zapamatování si určité akce, která má být provedena v budoucnosti (například užití večerních léků). Naopak nezhoršené je vybavení informace po nápovědě (schopnost udat podrobnosti příběhu po položení uzavřených otázek typu ano/ne), zapamatování si správné časové sekvence uplynulé události.

Jednou z příčin subjektivního pocitu zhoršené kognice ve stáří může být zpomalení psychomotorického tempa, tedy rychlosti myšlení a reagování, které se zpomaluje již od třetí dekády života (Salthouse 2010). Jeho zpomalení způsobuje řadu kognitivních obtíží zdravých starších osob a může negativně ovlivnit i výsledek neuropsychologických testů sloužících k vyšetření jiných kognitivních domén. Dochází také ke zhoršení exekutivních funkcí, především ke snížení mentální flexibility, schopnosti abstraktního myšlení a schopnosti indukčního myšlení (schopnost vyvodit závěr z informací) (Salthouse 2010). Fatické funkce se s věkem celkově příliš nemění s výjimkou konfrontačního pojmenování předmětů, které se zhoršuje přibližně od 70. roku věku, a verbální fluence (schopnost jmenovat slova určité kategorie, například zvířata či slova začínající stejným písmenem, za určitý časový úsek). Dochází k poklesu vizuokonstrukčních schopností (schopnost sestavit koherentní celek z jednotlivých částí, například postavit kus nábytku z jednotlivých dílů), ostatní vizuospaciální schopnosti jsou nezměněny (vnímání objektů, rozeznání známých objektů a obličejů, rozeznání fyzické lokalizace objektů a jejich vztah k jiným objektům).

Na zobrazovacích vyšetřeních mozku zdravých seniorů lze prokázat mírnou kortikální i subkortikální atrofii, která má však spíše difuzní charakter, na rozdíl od regionální atrofie typické pro některá neurodegenerativní onemocnění. Pomocí vyšetření SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) je možno zjistit snížený celkový průtok krve mozkiem a pomocí vyšetření PET (Positron Emission Tomography) sníženou utilizaci glukózy. Analýza mozkomíšního moku může podle některých autorů prokázat vyšší hladinu celkového tau proteinu, jež stoupá s věkem. U přibližně třetiny zdravých starších osob je

možno prokázat přítomnost amyloidu beta (amyloid- β) v mozku. Není jasné, zda se jedná o přirozený projev stárnutí či zda se již jedná o preklinickou fázi AN (Shim a Morris 2011).

Ve stáří dochází nejen ke změnám kognitivním, ale také ke změnám tělesným. Zhoršují se prakticky všechny smysly – zrak, sluch, čich, hmat, chuť. Po motorické stránce dochází k úbytku svalové síly, koordinace pohybů, jemné motoriky. Dochází ke zhoršení činnosti prakticky všech orgánových systémů. To má vliv na soběstačnost pacienta v každodenních aktivitách, na kvalitu jeho života a také na výsledek kognitivních testů.

Z preventivních opatření majících za cíl zpomalit zhoršování kognitivních funkcí v seniorské populaci má velký význam především primární prevence cévních onemocnění a pravidelná duševní, sociální, emoční a aerobní tělesná aktivita a celkově zdravý životní styl. Nebyl prokázán význam užívání léků na zlepšení kognice. Výsledky studií s extraktem Ginkgo biloba (výtažek EGb761, Extractum Ginkgo biloba 761) a antioxidanty jsou nejednoznačné (DeKosky et al. 2008). Jako nepřínosné a negativní se ukázala být nootropika a další podobné substance. Organizace vypovídajících epidemiologických studií je však velmi náročná a nedostatek důkazů o účinnosti konkrétního preventivního opatření může být zapříčiněn i tímto faktem.

2.3 Subjektivní kognitivní pokles

SCD je subjektivně pociťovaný a přetrvávající pokles kognitivních schopností v kterékoli kognitivní doméně ve srovnání s pro pacienta normálním stavem výchozím. Zhoršení však nedosahuje takové závažnosti, aby jej bylo možno prokázat standardizovanými kognitivními testy, v nichž pacient dosahuje normálního výkonu (Jessen et al. 2014).

SCD může mít celou řadu příčin, především se však může jednat o preklinické stadium AN, a z důvodu výzkumu prodromálních stadií AN tento koncept také vznikl. AN jakožto neurodegenerativní onemocnění je velmi pomalu progredující a má dlouhou preklinickou asymptomatickou fázi v délce několika let až desítek let (Jack et al. 2010), během níž již však dochází k akumulaci amyloidu- β a neuronálnímu poškození. Vzhledem k neúčinnosti terapeutických a preventivních opatření ve stadiu rozvinuté demence existuje všeobecná snaha rozpoznat onemocnění co nejdříve v jeho průběhu. Pozornost vědecké veřejnosti se tedy od stadia demence a MCI, kdy je již přítomno značné neuronální poškození, přesunuje na nejčasnější fáze, tedy preklinickou AN a SCD. Zde je důležité si uvědomit, že pacient s preklinickou AN (definovanou pozitivními biomarkery) nemusí nutně mít SCD (v mnoha případech si pacienti už v počátcích symptomatické fáze onemocnění svůj deficit neuvědomují, jedná se nejspíše o časnou anosognosii či popření). Již v osmdesátých letech byly první snahy klasifikovat pacienty se subjektivními stížnostmi na kognici bez

prokazatelné patologie v neuropsychologických testech (Reisberg et al. 1982). V následujících letech se pro tento stav používaly různé názvy (subjective cognitive impairment, subjective memory decline, subjective memory impairment, memory complaints) a různá kritéria (Abdulrab a Heun 2008). V roce 2014 vznikla iniciativa za přesnější charakterizaci pacientů s SCD a sjednocení terminologie a diagnostických kritérií (Subjective Cognitive Decline Initiative – SCD-I) (Jessen et al. 2014) s cílem lepší srovnatelnosti vědeckých studií. Samotná volba terminologie má svůj význam. *Subjektivní* – subjektivita poukazuje na nemožnost průkazu postižení objektivními neuropsychologickými testy. *Kognitivní* – postižena může být kterákoli kognitivní doména, nemusí se jednat pouze o problém s pamětí, jak implikovaly některé z předchozích názvů (navíc laik může popisovat problém s pamětí, reálně mohou však být postiženy například exekutivní funkce). *Pokles* – jedná se o pokles vzhledem k předchozí úrovni, nemusí však ještě nutně jít o postižení (impairment), které již implikuje patologický nález; neuropsychologický nález u pacientů s SCD je stále v normě.

Mezi další příčiny SCD kromě AN patří například normální stárnutí, obavy z demence u úzkostnějších jedinců, jiná neurologická či psychiatrická onemocnění, jiná somatická onemocnění, užívání medikace či návykových látek (Jessen et al. 2014). Je tedy zřejmé, že se jedná o heterogenní skupinu co do symptomatologie i etiologie. Bez ohledu na příčinu tohoto stavu mají pacienti s SCD vyšší mortalitu než zdravé osoby (Luck et al. 2015). Londitudinálními studii bylo prokázáno, že osoby s SCD mají vyšší riziko rozvoje objektivního a progredujícího kognitivního deficitu včetně MCI a demence při AN v porovnání se zdravými osobami bez subjektivních stížností na kognici (Glodzik-Sobanska et al. 2007). Mají také vyšší pravděpodobnost nálezů pozitivních biomarkerů typických pro AN v průřezových studiích (Amariglio et al. 2012, Perrotin et al. 2012).

Jak již bylo řečeno, SCD je heterogenní jednotka. Identifikace konkrétních SCD pacientů, kteří jsou ve zvýšeném riziku rozvoje MCI či demence při AN, je proto vzhledem k variabilitě příznaků a charakteristik obtížná. Na základě iniciativy SCD-I (Jessen et al. 2014) byla ale stanovena výzkumná kritéria pro potřeby vědeckých studií sloužící k identifikaci SCD pacientů ve zvýšeném riziku progresu kognitivního deficitu. U těchto pacientů se SCD nedá vysvětlit psychiatrickým, neurologickým (jiným než AN) či jiným onemocněním, užíváním léků či návykových látek, a tento stav nenastal náhle po akutní zdravotní události (**Tab. 1**). Pacienti, kteří zažívají zhoršení kognitivních schopností často mají lehkou depresivní či úzkostnou symptomatiku. Pokud tyto příznaky nedosahují závažnosti diagnózy depresivní či úzkostné poruchy, nelze je považovat za vylučovací kritéria, neboť samotná tato symptomatika může být projevem preklinické AN. Byly také identifikovány rizikové faktory, na základě nichž je pro potřeby vědeckých studií dále možné z této populace vyčlenit ty pacienty, u nichž je vyšší pravděpodobnost, že se jedná o

preklinickou AN – takzvaná skupina SCD plus. Mezi tyto faktory patří stížnost na postižení paměti, délka trvání obtíží < 5 let, věk vzniku prvních obtíží > 60 let, přítomnost subjektivního znepokojení stavem vlastní zhoršené kognice, pocit horšího kognitivního výkonu ve srovnání s vrstevníky. Podpůrnými faktory je potvrzení zhoršení pečovatelem (spíše v pozdějších stadiích SCD), přítomnost rizikového APOE genotypu (homozygoti a heterozygoti pro alelu ε4) a přítomnost biomarkerů AN (**Tab. 2**).

Tab. 1 – Výzkumná diagnostická kritéria pro SCD v riziku progresu do MCI

<i>Vstupní kritéria</i>	
1	Subjektivně popisovaný a přetrvávající pokles kognitivních schopností ve srovnání s výchozím normálním stavem a bez souvislosti s akutní zdravotní událostí
2	Normální výkon ve standardizovaných kognitivních testech používaných ke klasifikaci MCI nebo prodromální AN
Obě kritéria musí být přítomna.	
<i>Vylučovací kritéria</i>	
1	MCI, prodromální AN, demence
2	Stav může být vysvětlen psychiatrickým* nebo neurologickým onemocněním (jiným než AN), jiným onemocněním, medikací nebo návykovými látkami
* Depresivní nebo úzkostná symptomatika nedosahující závažnosti diagnózy depresivní či úzkostné poruchy není vylučovacím kritériem.	

AN – Alzheimerova nemoc; MCI – mírná kognitivní porucha; SCD – subjektivní kognitivní pokles;

Zdroj: (Jessen et al. 2014)

Tab. 2 – Faktory zvyšující pravděpodobnost preklinické AN u pacientů s SCD (SCD plus)

<p>Subjektivní zhoršení paměti spíše než jiných kognitivních domén</p> <p>Délka trvání SCD < 5 let</p> <p>Věk vzniku SCD > 60 let</p> <p>Subjektivní znepokojení ve spojitosti s SCD</p> <p>Pocit horšího kognitivního výkonu ve srovnání s vrstevníky</p>
<i>Podpůrné faktory, jsou-li k dispozici</i>
<p>Potvrzení kognitivního poklesu pečovatelem</p> <p>Přítomnost rizikového APOE genotypu</p> <p>Přítomnost biomarkerů AN</p>

AN – Alzheimerova nemoc; APOE – Apolipoprotein E; SCD – subjektivní kognitivní pokles;

Zdroj: (Jessen et al. 2014)

2.4 Mírná kognitivní porucha

Koncept MCI vznikl ještě dříve než SCD, rovněž díky vědeckému zájmu o časná klinická stadia onemocnění vedoucích k demenci. Poprvé byl syndrom MCI uceleně popsán Petersenem v roce 1999 (Petersen et al. 1999). Během následujících dvaceti let byla několikrát zformulována a upravena doporučení pro přístup k MCI a proběhla řada studií zaměřených na prevalenci, prognózu a terapeutické možnosti. Začátkem roku 2018 byla vydána nová doporučení pro přístup k pacientům s MCI (Petersen et al. 2018).

MCI představuje přechodné stadium mezi normálním stárnutím a demencí. Je to stav objektivně prokazatelného zhoršení kognitivních funkcí (nejčastěji o více než -1 až -1,5 směrodatné odchylky v daném psychologickém testu ve srovnání s věkově a vzdělanostně vázanými normami), avšak se zachovanou soběstačností v aktivitách denního života – pacienti tak nesplňují kritéria pro demenci (Petersen 2011). Zhoršených mentálních schopností si je většinou vědom postižený člověk i jeho okolí. MCI může být první známkou AN, ale může být způsobena i jinými neurologickými, neurodegenerativními, systémovými či psychiatrickými onemocněními včetně vratných příčin jako jsou například vedlejších účinky léků, syndrom spánkové apnoe, deprese.

MCI se dělí podle typu a počtu postižených kognitivních domén. Amnestická MCI je charakterizována postižením paměti. U neamnestické MCI je paměť zachována, ale postižena je jiná kognitivní doména (například pozornost, fatické funkce, vizuospeciální schopnosti atd.). Amnestická MCI je přibližně dvakrát častější než neamnestická (Petersen et al. 2010). Amnestická i neamnestická MCI se mohou dále dělit podle počtu postižených kognitivních domén – u MCI single domain je postižena pouze jedna kognitivní doména, u MCI multiple domain je postiženo více kognitivních domén.

Odhadovaná prevalence MCI v populačních studiích u lidí starších 65 let je asi 10-20 % a zvyšuje se s věkem. Roční míra progresu MCI do demence je přibližně 10 % (Farias et al. 2009). Amnestická MCI většinou progreduje do demence způsobené AN, neamnestická MCI může být naopak častěji předstupněm demencí majících jinou příčinu než AN, například vaskulární demence, frontotemporální lobární degenerace (FTLD, z anglického Frontotemporal Lobar Degeneration) nebo nemoc s Lewyho tělisky (DLB, z anglického Dementia with Lewy Bodies) (Petersen et al. 2005). Část pacientů s MCI zůstává dlouhodobě stabilních, malá část z nich se dokonce může vrátit zpět do normy. V souvislosti s rozvojem moderních diagnostických metod byl nově definován koncept MCI při AN (MCI due to AD), označující pacienty s MCI vyvolanou alzheimerovskými neuropatologickými změnami (depozita tau proteinu a beta amyloidu). Klinická diagnóza MCI je doplněna o použití

specifických biomarkerů, jejichž pozitivita výrazně zvyšuje pravděpodobnost, že kognitivní postižení je opravdu způsobeno AN.

K diagnostice MCI je nutná detailní anamnéza získaná nejen od pacienta ale také od rodinného příslušníka či jiné blízké osoby. Vstupní krátký kognitivní test naznačí míru postižení a slouží ke sledování vývoje kognitivního deficitu v čase. Nezbytné je detailní neuropsychologické vyšetření se zaměřením na jednotlivé kognitivní domény. Pacienti s MCI by měli v některém z testů hodnotících základní kognitivní domény skórovat -1 až -1,5 směrodatné odchytky od průměru v porovnání s věkově a vzdělanostně vázanými normami. Zmíněný pokles výkonu o -1 až -1,5 směrodatné odchytky je nutné brát pouze jako vodítko; rozhodnutí, zda se v daném případě jedná o signifikantní kognitivní zhoršení, musí být založeno na klinickém úsudku. K odlišení MCI od demence je důležitá otázka soběstačnosti v běžném životě, již je nutno zjistit z anamnézy či pomocí speciálních dotazníků na aktivity denního života od pacienta a blízkých osob. K diagnóze MCI lze použít také kritéria Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5th Edition (American Psychiatric Association 2013)(MCI odpovídá jednotce mild neurocognitive disorder, **Tab. 3**).

Tab. 3 – Diagnostická kritéria pro Mild neurocognitive disorder podle DSM-V

A	Přítomnost mírného kognitivního poklesu z předchozí úrovně v jedné nebo více kognitivních doménách (komplexní pozornost, exekutivní funkce, učení a paměť, jazyk, percepčně motorická, sociální kognice) založena na: <ol style="list-style-type: none"> 1 obavách pacienta, pečovatele nebo lékaře, že došlo k mírnému poklesu v kognitivním fungování; a 2 mírné poruše kognitivní výkonnosti dokumentované standardizovaným neuropsychologickým testováním, nebo není-li toto k dispozici, jiným kvantifikovaných klinickým hodnocením
B	Kognitivní pokles neinterferuje s nezávislostí v instrumentálních aktivitách denního života, ale může vyžadovat zvýšené úsilí nebo kompenzační strategie.
C	Kognitivní pokles nevznikl pouze v kontextu deliria.
D	Kognitivní pokles není lépe vysvětlitelný jinou mentální poruchou (např. vážná deprese, schizofrenie).

Zdroj: (American Psychiatric Association 2013)

K objasnění etiologie MCI mohou přispět strukturální zobrazovací metody mozku, kromě toho mají důležitý prognostický význam. Standardním vyšetřením by mělo být vyšetření magnetickou rezonancí (MR) mozku, jež vyloučí non-neurodegenerativní příčiny MCI (cévní postižení, tumor, normotenzní hydrocefalus) a zobrazí atrofii mozkových struktur naznačující

neurodegenerativní etiologii. Volumetricky stanovený objem hipokampu pod 25. percentilem pacientů s MCI zvyšuje pravděpodobnost přechodu do demence při AN cca $2-3 \times$ ve srovnání s pacienty nad 75. percentilem (Jack et al. 2010).

Další zobrazovací metody se u pacientů s MCI neprovádějí standardně, ale většinou v rámci vědeckých studií, popřípadě existuje-li v případě konkrétního pacienta diagnostická nejistota a potřeba vyloučení neurodegenerativní etiologie. Hypometabolismus temporálně a parietálně na PET mozku s použitím ^{18}F -fluorodeoxyglukózy (^{18}FDG -PET) poukazuje na alzheimerovskou patologii, zatímco hypometabolismus frontálně a temporálně svědčí pro možnou frontotemporální lobární degeneraci (Arbizu et al. 2018). Obdobný význam má vyšetření perfuze pomocí vyšetření SPECT. Přítomnost amyloidových plaků v mozku na PET vyšetření s použitím Pittsburské substance B nebo Florbetapiru zvyšuje pravděpodobnost progresu do AN (Wolk et al. 2009). Amyloidové plaky byly však náhodně zjištěny post mortem také v mozcích zdravých asymptomatických jedinců, jejich přesný význam tedy musí být objasněn.

Vyšetření mozkomíšního moku umožňuje stanovit markery AN. Pro MCI při AN je typickým nálezem snížená hladina amyloidu- β svědčící pro akumulaci amyloidu v mozkové tkáni a zvýšená hladina tau proteinu a fosforylovaného tau proteinu (fosfo tau) svědčící o degeneraci neuronů. Přítomnost rizikového genotypu APOE (heterozygot či homozygot $\epsilon 4$) zjištěná genetickým vyšetřením zvyšuje riziko progresu MCI do demence při AN (Petersen et al. 2005).

V současnosti neexistuje farmakoterapie MCI. U léků používaných při léčbě AN (donepezil, rivastigmin, galantamin) nebyl v klinických studiích prokázán vliv na snížení míry progresu pacientů s MCI do demence (Petersen et al. 2005, Feldman et al. 2007). To však může být dáno i heterogenitou pacientů s MCI ve studiích spíše než neúčinností léku. Přínos léčby EGb 761 je sporný (DeKosky et al. 2008). Byl prokázán potenciální přínos kognitivního tréninku (mnemotechnické pomůcky, asociační strategie, počítačové programy) (Jean et al.). Důležitá je léčba kardiovaskulárních rizikových faktorů (kouření, dyslipidemie, arteriální hypertenze), neboť jejich přítomnost urychluje progresi MCI do demence. Stejně tak byl prokázán efekt fyzického cvičení na zlepšení výkonu v kognitivních testech (Lautenschlager et al. 2008).

2.5 Demence

2.5.1 Definice

Demence je získané zhoršení paměti a dalších kognitivních funkcí, které je natolik závažné, že způsobuje nesoběstačnost postižené osoby v každodenním životě a závislost na pomoci pečovatele. Od již uvedených syndromů SCD a MCI odlišuje demenci tíže kognitivního poklesu a ztráta nezávislosti v aktivitách denního života. Termín demence (dementia) se začal používat v 18. století a to pro snížené kognitivní schopnosti, ať už vrozeně či získaně. V průběhu 19. století byl poprvé použit termín senilní demence vyhrazený kognitivním změnám ve stáří.

2.5.2 Epidemiologie

Celosvětová prevalence demence je 1 %, u lidí nad 60 let je to již přibližně 5,5 – 7,6 %, u lidí nad 80 let pak přibližně 30 %. V roce 2015 trpělo demencí asi 46,8 milionů lidí celosvětově; toto číslo se téměř zdvojnásobí každých 20 let a v roce 2050 může dosáhnout 131,5 milionu osob. Ženy i muže postihuje demence ve stejné míře (Prince 2015).

2.5.3 Etiologie

2.5.3.1 Demence vzniklé v rámci neurodegenerativních onemocnění

Existuje řada onemocnění způsobujících demenci. Nejčastější příčinou jsou neurodegenerativní onemocnění – tedy primární onemocnění mozku. Patofyziologické mechanismy se u různých neurodegenerativních onemocnění vedoucích k demenci liší, vždy ale u nich dochází k poruše metabolismu určitého proteinu v mozkové tkáni, který v konečném důsledku způsobí zhoršenou funkci a posléze apoptózu určité subpopulace neuronů. Nejčastějším neurodegenerativním onemocněním vedoucím k demenci (přibližně 60 % případů demence) je AN, dále DLB následně méně častá onemocnění z heterogenní skupiny FTLD. Parkinsonova choroba, u níž dominují příznaky motorické, může a nemusí vést k demenci, stejně jako takzvané „Parkinson plus syndromy“ – patří mezi ně progresivní supranukleární paralýza (PSP), kortikobazální degenerace (CBD, z anglického Corticobasal Degeneration) a multisystémová atrofie. Dalšími neurodegenerativními onemocněními vedoucími k demenci jsou prionová onemocnění (Creutzfeld-Jakobova choroba) a onemocnění s opakování tripletů (Huntingtonova choroba).

2.5.3.2 Demence vzniklé v rámci jiných onemocnění

Příčinou tzv. sekundárních demencí jsou jiná mozková nebo somatická onemocnění. Z nich nejčastější je vaskulární demence (Wang et al. 2015), která je následkem onemocnění cévního systému a v celkové častosti stojí na druhém místě za AN (je zodpovědná za 30 % případů demence). Z dalších sekundárních demencí je třeba zmínit demence při metabolických onemocněních, nejčastější z této skupiny je Wilsonova choroba – porucha metabolismu mědi způsobující neuropsychiatrické a motorické projevy již v mladém dospělém věku, dále demence při hypothyreóze, uremické či jaterní encefalopatii či v rámci karencních stavů (např. deficit vitamínu B12). K demenci mohou vést i další neurologická onemocnění (jiná než neurodegenerativní – např. roztroušená skleróza, subarachnoidální krvácení, normotenzní hydrocefalus), autoimunitní onemocnění s postižením více systémů včetně centrálního nervového systému (CNS) (např. systémový lupus), chemické látky (alkohol, další drogy, léky), infekční onemocnění (AIDS, lues, meningoencefalitidy různé etiologie), kraniocerebrální poranění.

2.5.4 Klinický obraz

Demence jsou onemocnění ve většině případů chronická a progredující, přestože některé příčiny demence se dají odstranit, čímž se kognitivní funkce vrátí na předchozí úroveň (jedná se o některé sekundární demence – např. při hypothyreóze či nedostatku vitamínu B12). Hlavním příznakem demence je zhoršení kognitivních funkcí (paměti či jedné a více jiných kognitivních funkcí). Klinický obraz je závislý na příčině demence, nejčastěji se jedná o poruchu paměti, učení se novým informacím, úsudku, orientace, poruchu exekutivních funkcí či poruchy symbolických funkcí (afázie, apraxie, agnózie). Doprovodným příznakem všech demencí jsou psychiatrické projevy a poruchy chování, které mohou být součástí samotného chorobného procesu či způsobeny jiným onemocněním, vnějšími vlivy či částečně a především v úvodu onemocnění mohou existovat také jako reakce na změněné kognitivní schopnosti. Jedná se o anxieta až depresi, jež jsou často doprovázeny apatií. Později, ale někdy již od samého začátku klinických projevů, se vyskytuje anosognosie. V pozdějších stádiích onemocnění jsou běžné neklid a agresivita. Pro frontotemporální lobární degeneraci je typická euforie a desinhibice. Časté jsou i bludy a halucinace, u DLB jsou halucinace typické již v raných stádiích onemocnění (Bednařík et al. 2010). Poruchy chování jsou zatěžující především pro pečovatele, jsou důvodem farmakoterapie a často vedou k umístění do pečovatelského zařízení. Pacienti s demencí mívají i motorické postižení – například jako projev pokročilé deteriorace při AN, či jako patognomonickou součást onemocnění při DLB

nebo při Parkinsonově chorobě. Všechny uvedené příznaky mají za následek ztrátu soběstačnosti v každodenních aktivitách.

2.5.5 Diagnóza

V diagnostice demence je důležitá detailní anamnéza od pacienta a nezbytně také od blízké osoby, neboť údaje od samotného pacienta mohou být ovlivněny narušeným náhledem a úsudkem. Je nutno se zaměřit na průběh kognitivního poklesu v čase a příznaky jiných psychiatrických i somatických onemocnění, abusus drog, bolesti a úrazy hlavy, bolest obecně, výskyt demence v rodině. Somatické vyšetření vyloučí jinou, případně léčitelnou příčinu kognitivního poklesu. Komplexní a detailní neurologické vyšetření může odhalit typické motorické příznaky (například rigiditu, tremor), ložiskové příznaky (parézy) či poruchy symbolických funkcí (poruchu fatických či gnostických funkcí a praxe). Krátký screeningový kognitivní test naznačí míru postižení a slouží k rychlému zhodnocení vývoje při následných kontrolách. Vstupní detailní neuropsychologické vyšetření je nezbytné pro objektivizaci deficitu a pro stanovení jeho tíže, volba testů a rozsah testování však záleží na klinickém kontextu a tíži postižení. Důležité je dotázání se (či použití standardizovaných dotazníků) na soběstačnost nemocného v jednotlivých aktivitách denního života – mezi základní aktivity denního života (ADL, z anglického Activities of Daily Living) patří jídlo, hygiena, oblékání, používání toalety, mezi instrumentální aktivity denního života (IADL, z anglického Instrumental Activities of Daily Living) patří komplexnější činnosti jako je nakládání s penězi, nakupování, cestování, vaření apod. Nutný je cílený dotaz na výskyt behaviorálních a psychologických symptomů demence (BPSD), mezi něž patří například halucinace, bludy, agresivita, podrážděnost, apatie, úzkost, deprese, poruchy spánku, příjmu potravy a sexuálního chování, nadměrná motorická aktivita bez cíle (například neustálé přecházení po bytě, překládání věcí ve skříni apod.). Pro zhodnocení výskytu a tíže těchto symptomů existují též standardizované dotazníky, například Neuropsychiatric Inventory (Cummings et al. 1994). Úzkost a deprese mohou demenci nejen komplikovat, ale být i její příčinou. Vhodné je tedy samostatné zhodnocení afektivního stavu nemocného, například pomocí Geriatric Depression Scale (Sheikh a Yesavage 1986) či Beck's Anxiety Inventory (Beck et al. 1961). Vyšetření základních biochemických a serologických parametrů z krve mohou pomoci při vyloučení sekundárních příčin demence (hypothyreóza, avitaminózy apod.). Mezi základní laboratorní vyšetření patří krevní obraz, sedimentace, základní mineralogram, vápník, jaterní a renální funkce, zánětlivé parametry (CRP), hormony štítné žlázy, vitamin B12. Podle klinického kontextu pak může být indikováno vyšetření sérologie lues, HIV, borreliózy, vyšetření mědi v moči a séru, vyšetření ceruloplazminu v séru. Zobrazovací metoda mozku (ideálně MR, případně CT) je nezbytná nejen pro vyloučení sekundárních a

potenciálně léčitelných příčin demence (tumor, subdurální hematom, normotenzní hydrocefalus), ale může ukázat i výrazné cévní změny (hovořící pro vaskulární demenci) či charakteristickou regionální atrofii (hipokampus u AN, parietální kůra u DLB, frontotemporální kůra u FTLD). Při diagnostické nejistotě může být nápomocné vyšetření průtoku krve mozkiem (SPECT) či metabolismu mozkové tkáně (PET), které mohou ukázat hypoperfuzi respektive hypometabolismus v charakteristických oblastech mozku. Dalšími, ale rutinně neprováděnými zobrazovacími metodami jsou MR volumetrie (výpočtem stanoví objem hipokampu), MR spektroskopie (kvantifikuje mozkové metabolity). V mozkomíšním moku u pacientů s AN je typický nález zvýšené hladiny celkového proteinu tau a fosfo tau a snížená hladina amyloidu- β , toto vyšetření však rovněž není prováděno rutinně. Genetické vyšetření je vhodné u pacientů s anamnézou autozomálně dominantně dědičné demence (AN, FTLD). Genetické vyšetření genotypu APOE (nosiči alely $\epsilon 4$ mají zvýšené riziko vzniku AN) se pro nízkou specificitu nedoporučuje rutinně provádět. Obecná kritéria pro stanovení diagnózy demence podle DSM-V (American Psychiatric Association 2013) jsou uvedena v **Tab. 4** (demence odpovídá jednotce Major neurocognitive disorder).

Tab. 4 – Diagnostická kritéria pro Major neurocognitive disorder podle DSM-V

<p>A Přítomnost výrazného kognitivního poklesu z předchozí úrovně v jedné nebo více kognitivních doménách (komplexní pozornost, exekutivní funkce, učení a paměť, jazyk, percepčně motorická, sociální kognice) založena na:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 obavách pacienta, pečovatele nebo lékaře, že došlo k výraznému poklesu v kognitivním fungování; a 2 podstatné poruše kognitivní výkonnosti dokumentované standardizovaným neuropsychologickým testováním, nebo není-li toto k dispozici, jiným kvantifikovaných klinickým hodnocením.
<p>B Kognitivní pokles interferuje s nezávislostí v aktivitách denního života (tzn. je nutná asistence s komplexními instrumentálními aktivitami denního života – např. placení účtů, kontrola vlastní medikace).</p>
<p>C Kognitivní pokles nevznikl pouze v kontextu deliria.</p>
<p>D Kognitivní pokles není lépe vysvětlitelný jinou mentální poruchou (např. vážná deprese, schizofrenie).</p>

Zdroj: (American Psychiatric Association 2013)

2.5.6 Terapie

Léčebné možnosti demencí jsou omezené a závisí na konkrétní příčině demence. Neurodegenerativní onemocnění i vaskulární demence v zásadě nejsou vyléčitelné, neboť dosáhne-li klinický obraz onemocnění stadia demence, znamená to zpravidla přítomnost pokročilých změn v mozku, které probíhaly již řadu let před prvními projevy choroby a jsou tedy nevratné. Existují některé příčiny demence, které jsou vyléčitelné a kognitivní schopnosti se díky léčbě mohou vrátit na původní úroveň (avitaminózy, hypotyreóza apod.). U většiny onemocnění vedoucích k demenci však neexistuje kauzální léčba a choroba se dá pouze zpomalit či zlehčit její průběh symptomatickou léčbou (například inhibitory acetylcholinesterázy či memantin v případě AN, optimální léčba cévních rizikových faktorů u vaskulární demence). V některých případech je nezbytná farmakoterapie psychiatrických projevů, poruch chování a poruch spánku.

2.5.7 Prevence

Spolehlivá prevence demence neexistuje, avšak je známo, že některé faktory mohou rozvoj demence oddálit. Důležitý je aktivní životní styl a zdravá životospráva – pěstování sociálních kontaktů, pravidelný aerobní pohyb, kognitivní trénink (díky vyšší kognitivní rezervě se úbytek kognitivních schopností projeví později). Důležitá je správně nastavená léčba cévních rizikových faktorů (Hort et al. 2005).

V následující kapitole bude popsána nejčastější příčina demence – AN – a následně krátce zmíněna další neurodegenerativní onemocnění vedoucí k demenci.

3 Alzheimerova nemoc, další neurodegenerativní příčiny demence

3.1 Alzheimerova nemoc

3.1.1 Definice

AN je progredující neurodegenerativní onemocnění charakterizované pozvolným rozvojem poruchy epizodické paměti, jazyka, exekutivních funkcí, postupnou celkovou kognitivní deteriorací, rozvojem neuropsychiatrických projevů a postižením fungování v běžném životě. Patologicky je AN charakterizována akumulací amyloidových plak a intraneuronálních neurofibrilárních klubek v mozkové tkáni, které způsobují dysfunkci neuronů a následně jejich zánik.

3.1.2 Epidemiologie

AN je nejčastější příčina demence (představuje přibližně 60 % všech případů demence). Prevalence roste s věkem exponenciálně, ve věku 60-64 et činí přibližně 1 %, zatímco ve věku nad 85 let činí až 30 %. V ČR bylo v roce 2010 postiženo asi 80 tisíc osob, celosvětově 36 milionů. V souvislosti se stárnutím populace se očekává, že se prevalence nemoci do roku 2050 ztroj- až zčtyřnásobí (Prince 2015).

Věk je nejvýznamnějším rizikovým faktorem. Kromě něj hrají roli také genetické a environmentální faktory. Rizikovými faktory pro rozvoj AN jsou ženské pohlaví, nízké vzdělání, cerebrovaskulární onemocnění a úraz hlavy v anamnéze, expozice toxinům, deprese ve středním věku, výskyt AN nebo Downova syndromu v rodině. Také klasické cévní rizikové faktory, dříve přisuzované pouze vaskulární demenci, zvyšují riziko rozvoje AN. Mezi ně patří arteriální hypertenze, především ve středním věku, hypercholesterolémie, diabetes mellitus a obezita. Mezi protektivní faktory patří vyšší vzdělání, pravidelná konzumace ryb a umírněná konzumace vína. Sociálně a fyzicky aktivní osoby a osoby vykonávající obecně více kognitivně stimulujících aktivit mají nižší riziko rozvoje AN (Hardiman a Doherty 2011).

Z genetické perspektivy rozlišujeme mezi sporadickou (většina) a familiární autozomálně dominantní formou (méně než 2 %) AN. Familiární forma onemocnění má zpravidla časný začátek (méně než 65 let) a jsou známy tři zodpovědné geny: amyloidový prekursorový protein (APP) na chromozomu 21, presenilin 1 na chromozomu 14 a presenilin 2 na chromozomu 1. Všechny tyto geny mají vliv na produkci amyloidu- β , který je hlavní součástí

senilních plaků klíčových pro rozvoj Alzheimerovské patologie (Hardiman a Doherty 2011). Sporadická forma onemocnění tvoří naprostou většinu případů, i ta má však známé genetické faktory ovlivňující rozvoj nemoci. Genetická komponenta je zde vysvětlována aditivním efektem množství genetických polymorfismů a epigenetických faktorů. Z množství těchto genů má největší vliv gen APOE pro apolipoprotein E, který je umístěn na 19. chromozomu. Jsou známy tři alely tohoto genu: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ a $\epsilon 4$. Alela $\epsilon 2$ má vliv protektivní, zatímco přítomnost alely $\epsilon 4$ riziko rozvoje AN zvyšuje (snižuje věk vzniku onemocnění a dobu přežití, zvyšuje rychlost progresu, míru neuropsychiatrických projevů a množství amyloidu v mozkové tkáni), přičemž homozygoti pro alelu $\epsilon 4$ mají vyšší riziko rozvoje AN (riziko $10-12 \times$ vyšší než heterozygoti (riziko $3-4 \times$ vyšší) (Hardiman a Doherty 2011). Přítomnost alely $\epsilon 4$ ovlivňuje hladinu cholesterolu v plazmě a narušuje na lipidech závislé reinervační procesy mozku. APOE se také účastní odstraňování amyloidu- β z mozku a je možné, že alela $\epsilon 4$ je v tomto méně účinná (Jiang et al. 2008). Genetické vyšetření APOE však není rutinní součástí diagnostického procesu, protože prediktivní schopnost je nízká. Poznatků o nových asociacích genů, genových polymorfismů či chromozomálních lokusů přibývá.

3.1.3 Patofyziologie

Nejlépe definovanou a studovanou hypotézou vzniku AN je tzv. amyloidová hypotéza. Podle této hypotézy je klíčovým prvkem v rozvoji AN hromadění patologického proteinu amyloid- β v mozkové tkáni následkem nerovnováhy mezi jeho produkcí a odstraňováním z mozkové tkáně. Amyloid- β vzniká štěpením transmembránového proteinu APP proteázami nazývanými β - a γ -sekretáza. Po úvodním štěpení β -sekretázou a následném štěpení γ -sekretázou na několika možných místech vznikají varianty amyloidu- β tvořené 38 až 42 aminokyselinami. Při nadbytku především amyloidu- $\beta 42$ dochází k jeho extracelulárnímu hromadění v podobě tzv. senilních (neuritických) plak a to již v preklinickém stadiu cca 15 let před začátkem demence. Tento proces lze dokumentovat pomocí vyšetření PET s amyloid- β vázícími ligandy (např. florbetapir) a později průkazem snížené hladiny amyloidu- β v mozkomíšním moku. Ukládání amyloidu- β je následováno hromaděním tau proteinu a fosfo tau v neuronech v podobě tzv. neurofibrilárních klubek. Přesný buněčný mechanismus není znám, stejně jako není zcela jasné, co je příčina a co následek. Dochází ke vzniku sterilní zánětlivé reakce, zániku synapsí, aktivaci apoptózy a tedy k zániku neuronů. Při apoptóze neuronů se tau i fosfo tau uvolňují do mozkomíšního moku, což se využívá při diagnostice onemocnění. Zvýšená hladina tau proteinu je relativně nespecifický ukazatel neuronálního poškození, fosfo tau je poměrně specifický pro AN. Úbytek buněk je viditelný na funkčním vyšetření ^{18}F FDG-PET (hypometabolismus) a SPECT (hypoperfúze) v úvodu onemocnění především v meziotemporálních oblastech, později také na strukturálním vyšetření (MR

mozku, částečně i CT mozku) jako regionální a posléze generalizovaná kortikální atrofie s rozšířením mozkových zářezů a kompenzatorním rozšířením komor (Jack et al. 2010). Ztráta neuronů v oblasti entorhinální kůry, hipokampu, asociačních oblastí neokortexu a v oblasti nucleus basalis vedou k deficitu acetylcholinu, což je patofyziologickým podkladem kognitivního poklesu.

Kromě amyloidové hypotézy byla navržena celá řada dalších možných mechanismů vzniku AN, mezi nimi primární porucha metabolismu tau proteinu, primární zánětlivé mechanismy, účinek pomalých virů, působení environmentálních toxinů, následky expozice hliníku a další. Vaskulární hypotéza AN stavící do popředí primární cévní změny s následným rozvojem neurodegenerace bude zmíněna v kapitole 5 – Vaskulární aspekty Alzheimerovy nemoci.

3.1.4 Klinický obraz

Typickou klinickou manifestací AN je plíživě vznikající a progredující porucha epizodické paměti odpovídající časnému postižení struktur mediálního temporálního laloku. Nemocný má obtíže s učením se novým informacím a vybavováním recentních událostí, hledá odložené předměty, zapomíná na rutinní úkony. Následuje postižení dalších kognitivních domén, jako jsou řeč, exekutivní funkce, zrakoprostorová orientace. Pacient si obtížně vybavuje jména osob či méně obvyklá slova, postupně se může rozvinout až anomie. Má problémy s plánováním a prováděním činností, úsudkem, ztrácí se ve známém prostředí. V dalším průběhu nemoci může dojít k rozvoji afázie, apraxie a agnózie. Funkční postižení se projeví nejprve problémy ve složitějších aktivitách běžného života – je narušeno nakládání s penězi, samostatné cestování, nakupování. Následně jsou narušeny i základní aktivity běžného života, jako je oblékání, hygiena apod. U 60-98 % pacientů s AN dojde v průběhu demence ke vzniku neuropsychiatrických příznaků, které jsou významným zdrojem stresu pro rodinné příslušníky a pečovatele a častou příčinou hospitalizace či umístění v pečovatelském zařízení. Pravděpodobnost vzniku neuropsychiatrických příznaků roste s délkou onemocnění, ale mohou být přítomny již brzy v jeho průběhu (30-75 % pacientů s MCI). Patří mezi ně apatie, úzkost či deprese přítomné často již velmi brzy v průběhu onemocnění, částečně i jako možná reakce na vnímaný kognitivní pokles. Někdy je naopak od samého počátku onemocnění přítomna anosognosie. Častá je agitace, mohou být přítomny paranoidní bludy (nemocný je přesvědčen, že je okrádán, sledován, podezírá partnera z nevěry apod.). Z poruch vnímání jsou nejčastější zrakové a sluchové halucinace a to spíše v pokročilejším stadiu onemocnění. V tomto stadiu také může dojít k rozvoji různých motorických příznaků, například extrapyramidové rigidity, poruch chůze, myoklonu. Mohou se objevit epileptické záchvaty. Tyto projevy jsou způsobeny pokročilým globálním postižením mozku. Onemocnění trvá

v průměru 7-10 let a končí letálně, v posledním stadiu je nemocný již naprosto nesamostatný, nepoznává blízké okolí, je upoután na lůžko a umírá nejčastěji na následky pneumonie či sepse. Existují i vzácné atypické formy AN, které začínají například poruchou zrakových funkcí nebo poruchou řeči (Hardiman a Doherty 2011).

Patofyziologický proces začíná již několik desítek let před prvními klinickými projevy. Podle toho rozlišujeme tři stadia AN: 1) Preklinické stadium – v tomto stadiu jsou již v mozku postižených přítomny patologické změny charakteristické pro AN, avšak zatím bez objektivních či subjektivních klinických projevů; význam této jednotky je především výzkumný; k diagnostice jsou nezbytné biomarkery a funkční zobrazovací metody (Vyhnálek et al. 2012). 2) MCI – pacient nebo jeho okolí udává nově vzniklou poruchu kognice, která je objektivizovatelná neuropsychologickým vyšetřením, pacient je v běžném životě soběstačný, tzv. MCI při AN (MCI due to AD), 3) Demence – pacient je již nesoběstačný v některých aktivitách denního života.

3.1.5 Diagnóza

Původní diagnostická kritéria AN podle skupiny National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) z roku 1984 (McKhann et al. 1984) byla vzhledem k výraznému pokroku ve znalostech o patofyziologii a biomarkerech choroby v roce 2011 nahrazena novými diagnostickými kritérii od stejné skupiny (McKhann et al. 2011). Jsou určena pro klinickou praxi i výzkum a ošetřují nejen demenci při AN, ale i časnější klinická stadia AN.

Diagnóza demence při AN je v běžné klinické praxi založena na kombinaci typických prvků v anamnéze, neuropsychologickém vyšetření, strukturálních zobrazovacích metodách a základním biochemickém, hematologickém a serologickém vyšetření. Pro výzkumné účely či v případě diagnostické nejistoty je u indikovaných pacientů možné vyšetřit přítomnost biomarkerů typických pro AN pomocí vyšetření mozkomíšního moku a funkčních zobrazovacích metod. Při podezření na přítomnost autosomálně dominantní mutace způsobující AN je indikováno genetické vyšetření. Diagnózu jisté AN potvrdí až histopatologické vyšetření nálezem typické AN patologie (neurofibrilární klubka, senilní plaky, amyloidová angiopatie, úbytek neuronů).

Přítomnost typického průběhu onemocnění a typických symptomů (popsány v oddíle klinický obraz) zjištěná pomocí detailní anamnézy od spolehlivého zdroje může odlišit AN od jiných syndromů demence. Neurologické vyšetření je ve stadiu MCI a časně demence většinou normální, neboť motorické a sensorické abnormality nebo porucha chůze či epileptické záchvaty nejsou v počátečních stádiích onemocnění běžné. V somatickém

vyšetření rovněž nebývají výraznější abnormality. Časté jsou neuropsychiatrické symptomy, jež je možné zhodnotit pomocí dotazníků (Cummings et al. 1994).

Detailní neuropsychologické vyšetření se zaměřením na jednotlivé kognitivní domény typicky odhalí časné postižení paměti hipokampálního typu, je narušena výbavnost i vstřípivost (chybí tedy efekt nápovědy). Charakteristický je časový gradient s maximálním postižením paměti pro nedávné události při relativním ušetření vzpomínek z mládí. Již ve velmi časných fázích AN může být přítomna porucha exekutivních funkcí, později poruchy řeči ve smyslu anomie a porucha zrakově-konstruktivních funkcí. U pacientů s atypickou prezentací mohou být neamnestické funkce postiženy již v úvodu onemocnění (frontální lalok – exekutivní funkce, řeč; parietální lalok – apraxie, řeč; parietální a okcipitální lalok – zrakově-konstruktivní funkce). Výkon v testu MMSE se u pacientů s AN zhoršuje průměrně o 2,8 bodů za rok (maximální počet bodů je 30) (Hardiman a Doherty 2011).

Ze zobrazovacích strukturálních vyšetření je nejvhodnější magnetická rezonance mozku (s provedením sekvencí T1 a T2 nebo FLAIR), kde lze dobře zhodnotit regionální atrofii struktur mediálního temporálního laloku (entorhinální kůra, hipokampus), atrofii parietální kůry i cévní změny a vyloučit jinou patologii. Ve velmi časných stádiích onemocnění mohou být volumetrické změny minimální nebo zcela chybět. V běžné klinické praxi lze pro zhodnocení atrofie hipokampu použít Scheltensovou vizuální škálu, která vychází z výšky hipokampu, šířky chorioidální štěrbiny a šířky temporálního rohu a pohybuje se od 0 (žádná atrofie) až po 4 (těžká atrofie) (Scheltens et al. 1992) (**Tab. 5, Obr. 1 a 2**). U pokročilejších stadií bývá naopak častým nálezem difuzní atrofie mozku, ta je však diagnosticky nespecifická.

Biochemické, hematologické a serologické vyšetření krve bývá u AN bez abnormalit.

Vyšetření biomarkerů AN je rezervováno pro výzkumné účely či pro případ diagnostické nejistoty na základě uvážení klinika. Biomarkery AN se dají rozdělit do dvou skupin – markery ukládání amyloidu- β v mozku (snížení hladiny amyloidu- β v mozkomíšním moku a pozitivní vyšetření PET s amyloid- β vázícími ligandy), a markery neuronálního poškození a neurodegenerace (zvýšení hladiny tau proteinu a fosfo tau v mozkomíšním moku, hypometabolismus v temporálním a parietálním kortexu na ^{18}F FDG-PET a temporální a parietální atrofie na MR mozku) (McKhann et al. 2011).

Z dalších vyšetření je možné provést EEG, především je-li žádoucí odlišit Creutzfeld-Jakobovu chorobu (CJD, z anglického Creutzfeld-Jakob Disease). U AN bývá bez nálezu.

Diagnóza demence na základě kritérií NINCDS-ADRDA (McKhann et al. 2011) je několikastupňový proces. Nejprve je nutné stanovit přítomnost demence – lze i např. s použitím kritérií DSM-V z roku 2013 (American Psychiatric Association 2013) (zde odpovídá demence termínu Major neurocognitive disorder, **Tab. 4**) – pro to je nezbytný výrazný pokles v jedné a více kognitivních doménách uváděný pacientem a blízkou osobou a

objektivizovaný neuropsychologickými testy, interference kognitivního poklesu s aktivitami denního života a nemožnost vysvětlit kognitivní změny jiným psychiatrickým onemocněním (deprese, schizofrenie) či deliriem.

Dalším stupněm je určení pravděpodobnosti AN jako příčiny demence běžnými klinickými metodami – zde jsou možné čtyři kategorie: „pravděpodobná demence při AN“, „možná demence při AN“, „demence pravděpodobně nezpůsobená AN“ a „patofyziologicky potvrzená demence při AN“.

Vzhledem k tomu, že na AN je pohlíženo jako na kontinuum od preklinické fáze přes MCI až po demenci, ošetřují nová diagnostická kritéria nejen demenci, ale i „MCI při AN“. Zde je prvním stupněm stanovení obecné diagnózy MCI, to lze i pomocí kritérií DSM-V (American Psychiatric Association 2013), kde MCI odpovídá jednotce Mild neurocognitive disorder (**Tab. 3**), dalším stupněm je na základě anamnézy, neuropsychologických testů, strukturálních zobrazovacích metod a základního laboratorního vyšetření zjištění pravděpodobnosti přítomnosti AN a vyloučení jiné patologie. Důležité je potvrzení zhoršování v čase. I zde je možno na základě vyšetření biomarkerů vyjádřit pravděpodobnost přítomnosti patofyziologického procesu AN, stejně jako u pravděpodobné demence při AN. Míru diagnostické jistoty zvyšuje i nález autosomálně dominantní mutace způsobující AN.

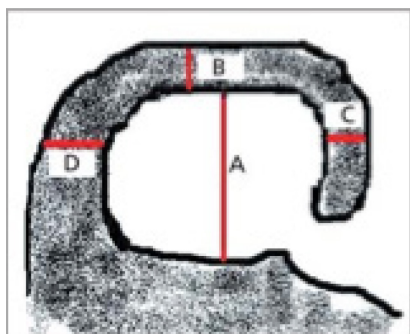
Tab. 5 – Scheltensova vizuální škála atrofie hipokampu

Skóre	Šířka choroidální štěrbiny	Šířka temporálního rohu	Výška hipokampální formace
0	N	N	N
1	↑	N	N
2	↑↑	↑	↓
3	↑↑↑	↑↑	↓↓
4	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓

↑ – zvýšení; ↓ – snížení; N – norma;

Zdroj: (Scheltens et al. 1992)

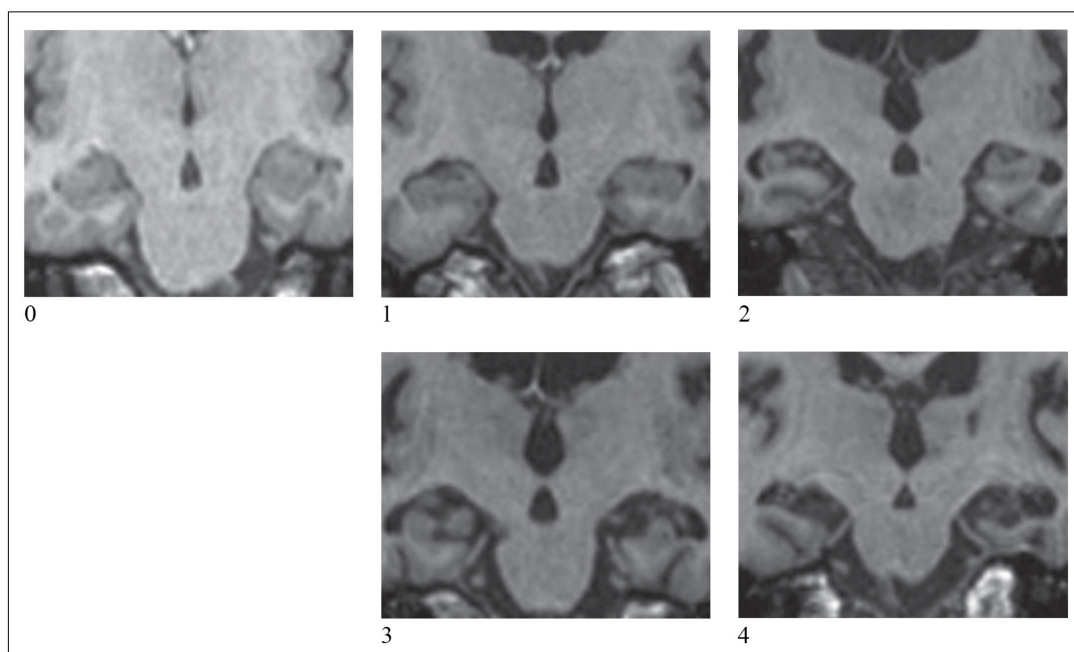
Obr. 1 – Schéma koronárního řezu hipokampem v úrovni předního pontu



A – Výška hipokampu; B – Šířka choroidální štěrbiny; C – Vzdálenost mezi mozkovým kmenem a hipokampem; (D – nehodnotí se);

Zdroj: Kadlecová et al. 2013

Obr. 2 – Stupně vizuální škály atrofie hipokampu



Zdroj: Kadlecová et al. 2013

3.1.6 Terapie

Jednou z možností symptomatické léčby kognitivních projevů AN jsou inhibitory acetylcholinesterázy které zvyšují deficitní cholinergní neurotransmisi inhibicí enzymu rozkládajícího acetylcholin. Tři používané přípravky, donepezil, galantamin a rivastigmin, se některými farmakologickými vlastnostmi liší, ale nebyl prokázán rozdíl v jejich účinnosti. Efekt spočívá spíše ve zpomalení progresy symptomů než v jejich ústupu, progresy choroby je průměrně zbrzděna o jeden rok. Primárně jsou tyto léky určeny pacientům s mírnou až

středně těžkou AN, ale neexistují důkazy, že u těžších stadií by byly méně účinné, pouze není k dispozici dostatečné množství studií. Kromě kognitivních symptomů ovlivňují do jisté míry i aktivity denního života. Nežádoucí účinky jsou především gastrointestinální (nauzea, vomitus, diarrhoe) a jejich závažnost lze zmírnit opatrnou titrací dávky, podáváním léků s jídlem či použitím náplastové formy léku (v případě rivastigminu) (Hort et al. 2005). Efekt léčby se hodnotí minimálně po šesti měsících užívání podle výkonu v kognitivních testech. Při absenci účinku či netolerování léku ze strany pacienta je doporučeno vyzkoušet jiný přípravek z této skupiny. Výsledky studií hodnotících účinnost inhibitorů acetylcholinesterázy u pacientů s MCI jsou sporné, jedním z možných důvodů je heterogenita pacientů s MCI zahrnutých do studie (Hort et al. 2005) či méně výrazný deficit cholinergní transmise u pacientů s MCI.

Další možností farmakoterapie kognitivních projevů AN je memantin, nekompetitivní antagonist NMDA receptorů s protektivním účinkem proti excitotoxicitě způsobené glutamátem. Ovlivňuje částečně i fungování a chování pacienta a je určen pro pacienty se středně těžkou až těžkou AN. Účinek u mírných stadií choroby je mizivý. Memantin bývá dobře tolerován a lze jej kombinovat s inhibitory acetylcholinesterázy. V případě nootropik, vazoaktivních léků apod. byla prokázána jejich neúčinnost (Hort et al. 2005).

Léčba neuropsychiatrických projevů spočívá primárně v nefarmakologických opatřeních – odstranění psychosociálních faktorů a dalších faktorů prostředí, které mohou přispívat k neklidu pacienta, snaha o zlepšení jeho orientace pomůckami apod. Důležité je vyloučit bolest a delirium a pátrat po recentních změnách medikace. Z farmakologické léčby jsou nejčastěji užívána antidepresiva na depresivní příznaky a antipsychotika – ta by měla být cílena na konkrétní symptom, titrována od velmi nízké dávky a jejich podávání časově omezeno (ve většině případů je možno léčbu antipsychotiky po třech měsících ukončit) (Herrmann a Lanctot 2007).

Pravidelná fyzická aktivita a kognitivní trénink mohou pozitivně ovlivnit kognitivní projevy choroby. Vzhledem k vlivu vaskulárních rizikových faktorů na rozvoj AN je nezbytná jejich optimální léčba. Přínos léčby EGb 761 je sporný (DeKosky et al. 2008, Zhao et al. 2012). V současnosti probíhá také intenzivní výzkum v oblasti léčby cílené na patofyziologické mechanismy choroby, především na ukládání amyloidu (inhibice β - a γ -sekretáz, aktivní i pasivní imunizace proti amyloidu) a tau proteinu (ovlivnění fosforylace), neuroprotektce a neuroregenerace (Salloway et al. 2008). Nezbytná je podpora a edukace osob pečujících o pacienty s AN.

3.1.7 Prevence

Protektivně působí aktivní životní styl a zdravá životospráva – pěstování sociálních kontaktů, pravidelný aerobní pohyb, kognitivní trénink (díky vyšší kognitivní rezervě se úbytek kognitivních schopností projeví později). Důležitá je optimální léčba cévních rizikových faktorů.

3.2 Další neurodegenerativní příčiny demence

3.2.1 Demence s Lewyho tělísky

DLB je způsobena patologickým metabolismem proteinu α -synuklein a s ním spojenou tvorbou tzv. Lewyho tělísek v mozkové kůře a podkorových strukturách. Průměrný věk vzniku příznaků je 67 let. V klinickém obraze dominuje fluktuující kognitivní pokles, zrakové halucinace a parkinsonský syndrom. Kognitivní pokles se projevuje především zhoršením pozornosti, zrakoprostorových schopností a exekutivních funkcí. Zrakové halucinace se opakují a mají často velmi komplexní charakter. Parkinsonský syndrom může být přítomen již na počátku onemocnění, ale většinou se objeví až v jeho průběhu, u pětiny pacientů se neobjeví vůbec. Časté bývají pády a autonomní dysfunkce. Potenciálně nebezpečná je neuroleptická hypersenzitivita na neuroleptika 1. a někdy i 2. generace. Na zobrazovacích metodách mozku může být patrná parietální atrofie, hipokampy jsou nezměněné. V počátečním stadiu onemocnění může být obtížné odlišení od Parkinsonovy nemoci, proto platí pravidlo jednoho roku – dělí-li vznik kognitivních projevů a parkinsonského syndromu méně než rok (v jakémkoli pořadí), je diagnóza Parkinsonovy choroby vyloučena. Projeví-li se kognitivní pokles více než rok od vzniku motorických parkinsonských příznaků, je považován za demenci při Parkinsonově chorobě. V pozdějších stádiích onemocnění může být naopak obtížné odlišení od AN, možná je i kombinace obou patologií u jednoho pacienta (nález Lewyho tělísek i neurofibrilárních klubek post mortem). V léčbě se vzhledem k cholinergnímu deficitu uplatňují inhibitory acetylcholinesterázy, motorické příznaky lze částečně a často jen přechodně ovlivnit dopaminergními léky (McKeith et al. 2017).

3.2.2 Frontotemporální lobární degenerace

FTLD je název pro klinicky a patogeneticky heterogenní skupinu neurodegenerativních onemocnění, pro něž je charakteristická frontotemporální korová atrofie s odpovídajícím klinickým obrazem poruch chování a řeči progredujících do demence. Dříve byly FTLD řazeny mezi tauopatie, ale postupně bylo zjištěno, že nemusí vždy docházet k akumulaci tau

proteinu, nýbrž jiných proteinů, jako jsou například TDP-43, FUS a další. Po AN a DLB je FTLD na třetím místě z neurodegenerativních onemocnění vedoucích k demenci. Ve srovnání s AN se jedná o demenci spíše mladšího věku – onemocnění začíná nejčastěji mezi 45 a 65 lety, ale není neobvyklý začátek mimo toto rozmezí. Průměrné dožití je 7 let ovšem se značnou variabilitou (2-20 let). Ze všech případů FTLD je přibližně 40 % familiárních, přičemž 10-20 % případů vykazuje autosomálně dominantní dědičnost. Byla identifikována řada genů a jejich mutací vedoucích k onemocnění. Pro různé mutace jsou typičtější jiné kombinace příznaků, přesto klinický obraz je značně variabilní. Podle klinického obrazu se FTLD dělí na behaviorální variantu frontotemporální demence (bv-FTD) a primární progresivní afázii (PPA), která se dále dělí na sémantickou demenci, agramatickou variantu PPA a logopenickou variantu PPA (přičemž poslední jmenovaná může být a ve většině případů také je způsobena alzheimerovskou patologií) (Gorno-Tempini et al. 2011). Projevy bv-FTD a PPA se mohou u jednoho pacienta kombinovat. V rodinách s familiárním výskytem FTLD mohou být u různých postižených členů rodiny různé příznaky. Známý jsou rovněž tzv. overlap syndromy, při kterých se u jednoho pacienta vyskytují jak projevy FTLD, tak projevy dalších tauopatií, tedy motorické projevy extrapyramidové v podobě PSP nebo CBD, či projevy svalové atrofie v podobě postižení motoneuronů (MND, z anglického Motor Neuron Disease), tzv. FTD-MND.

3.2.2.1 *Behaviorální varianta frontotemporální demence*

U postižených osob dochází k rozvoji poruch chování a kognitivního deficitu. Rozvíjí se desinhibice (impulsivní chování, asociální chování, nevhodné poznámky, ztráta „slušného vychování“), typická je zároveň i apatie (ztráta zájmu o okolí i vlastní osobu, často vedoucí ke snížené osobní hygieně), emoční oploštění a ztráta empatie. Velmi časté je stereotypní chování (od jednoduchých stereotypních pohybů až po komplexní ritualistické chování či stereotypní řečové projevy). S desinhibicí souvisí i změna stravovacích návyků a chuťových preferencí ve prospěch „nezdravých“ potravin či neobvyklých kombinací, přejídání, explorační objektů ústy či požívání nejedlých věcí. Typický je chybějící náhled. Velmi časté jsou i psychiatrické projevy v podobě halucinací či bludů, které nezdědka vedou k iniciální mylné psychiatrické diagnóze. V neuropsychologickém vyšetření je patrný dysexekutivní syndrom vedoucí ke zhoršené soběstačnosti v aktivitách denního života při současném zachování paměti a vizuospeciálních funkcí. V pozdějším průběhu může docházet ke zhoršení paměti z důvodu postižení hipokampu (porucha výbavnosti s dobrým efektem nápovědy). Onemocnění začíná nejčastěji mezi 45. a 65. rokem. Na zobrazovacích metodách je patrná frontální a/nebo temporální atrofie, často asymetrická. Na PET či SPECT lze zjistit frontální a/nebo temporální hypometabolismus respektive hypoperfuzi. Léčba bv-FTD je pouze

symptomatická, jako neúčinnější v ovlivnění behaviorálních příznaků se ukázaly být inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI, z anglického selective serotonin reuptake inhibitors). Inhibitory acetylcholinesterázy mohou behaviorální symptomy bv-FTD zhoršit. Důležitá je léčba poruch spánku, případně motorických projevů, logopedická léčba, léčba inkontinence a v neposlední řadě podpora pečovatелů (Vossel a Miller 2008).

3.2.2.2 *Primární progresivní afázie*

Sémantická demence

Dochází k progredující poruše řeči. Rozvíjí se anomie – postižené osoby nejsou schopny pojmenovat objekty, jejich slovní zásoba chudne, ve spontánní řeči tak dochází k váhání, nahrazování názvů obecnými výrazy či opisem, vyskytují se sémantické parafázie. Gramatická skladba a výslovnost zůstávají neporušeny, opakování i složitých slov je intaktní. Sdělení se stává prázdným a beze smyslu. Zhoršuje se porozumění významu objektů jako takových (pacient není schopen vybrat předmět podle popisu jeho funkce). Ztrácí se schopnost porozumění mluvené řeči. Může být přítomna i porucha osobnosti a chování jako u bv-FTD.

Agramatická varianta primární progresivní afázie

U tohoto onemocnění dochází k progredující poruše tvorby řeči. Spontánní řeč chudne, ztrácí se její plynulost, dochází k zárazům uprostřed slov či opakování prvních souhlásek, což působí dojmem koktavosti. Vyskytují se fonemické parafázie a anomie, porozumění významu objektů však není narušeno. Postupně může dojít k úplné ztrátě spontánní řeči. Vážné porozumění gramatické skladbě vět a tedy i smyslu sdělení.

3.2.2.3 *Frontotemporální lobární degenerace s progresivní supranukleární paralýzou*

PSP je rychle progredující porucha charakterizovaná rozvojem bulbární obrny, supranukleární parézou pohledu, axiální rigiditou a posturální instabilitou způsobující nevysvětlené pády. Jedná se o tauopatii, což vysvětluje možný překryv klinického obrazu s FTLD, častěji s bv-FTD a agramatickou formou PPA než sémantickou demencí. Parkinsonský syndrom může být v rámci jedné rodiny s familiárním výskytem FTLD vyjádřen u jednotlivých postižených členů různě silně.

3.2.2.4 *Frontotemporální lobární degenerace s kortikobazální degenerací*

CBD je progredující porucha charakterizovaná asymetrickou motorickou a senzoricou korovou a extrapyramidální poruchou. Řadí se rovněž mezi tauopatie. Onemocnění typicky

začíná unilaterální rigiditou, bradykinezií, apraxií, tremorem a dystonií, nejčastěji na horní končetině. Z kognitivních projevů je nejčastější nonfluentní afázie, která je dnes považována za jeden z hlavních znaků onemocnění.

3.2.2.5 *Frontotemporální demence s onemocněním motoneuronu*

MND se projevuje progredující svalovou atrofií v důsledku degenerace centrálních i periferních motoneuronů v mozku a míše. Až u 50 % osob s MND mohou být testováním prokázány abnormality chování a kognice včetně afázie (Hardiman a Doherty 2011).

3.2.3 Prionová onemocnění

Prionová onemocnění patří do skupiny neurodegenerativních onemocnění způsobených patologickým prionovým proteinem. Prionový protein je za normálních okolností membránový protein dosud neznámé funkce vyskytující se přirozeně ve všech tkáních lidského těla, především však v mozku a v buňkách imunitního systému. Za určitých okolností dochází k výskytu patologické formy tohoto proteinu se změnou konformací, která dokáže tuto změnu propagovat i u nativních proteinů a tím způsobit neurodegeneraci. Patologický prionový protein je odolný vůči proteázám a hromadí se v mezibuněčném prostoru v podobě plak. K výskytu patologického prionového proteinu v těle může dojít následkem vzniku sporadické de novo mutace genu pro prionový protein, zdědění zmutované alely genu v rámci familiární formy onemocnění, iatrogenním přenosem patologické formy proteinu (například při neurochirurgické operaci) či požitím masa nakažených zvířat. Je potvrzen mezidruhový přenos patologické formy proteinu (Collinge 2005).

Společným jmenovatelem všech typů prionových onemocnění je dlouhá inkubační doba (roky až desetiletí) a nezvratný průběh ústící do demence. Klinický obraz se u různých onemocnění liší, ale má některé společné znaky. Dochází k rychlému kognitivnímu poklesu s časným postižením paměti a řeči, vzniká apraxie, exekutivní dysfunkce je často spojena i s poruchou chování (iritabilita, agrese). Neurologické příznaky naznačují mnohočetné postižení nervového systému a často pomáhají odlišit prionové onemocnění od jiných příčin demence. Jedná se především o ataxii, dysartrii, myoklonus, zvýšení tonu šije a končetin (zde kombinace spasticity a rigidity). V závěru onemocnění se většina pacientů dostane do stavu akinetického mutismu a umírá následkem poruchy vědomí, pneumonie a respiračního selhání či sepse (Hardiman a Doherty 2011).

Nejčastějším lidským prionovým onemocněním je CJD. Je z největší části sporadická, tedy dána de novo mutací genu pro prionový protein u postižených osob. Vyskytuje se celosvětově s incidencí přibližně 1 : 1 000 000. Typický je rychle progredující kognitivní deficit, postižení zraku, apraxie, ataxie a myoklonus. Onemocnění začíná nejčastěji mezi 55 a

70 lety, velmi rychle progreduje a smrt nastává v průměru do 5 měsíců od nástupu příznaků. Existují i iatrogenní formy CJD – byl popsán přenos při neurochirurgické operaci, kortikální elektroencefalografii, transplantaci rohovky a krevní transfuzi, nejčastěji však k přenosu v minulosti docházelo při transplantaci durálních štěpů a při aplikaci růstového hormonu dětem (Hardiman a Doherty 2011).

Dědičné formy lidských prionových onemocnění jsou způsobeny dědičnou mutací genu pro prionový protein, jichž je popsáno více než třicet. Klinický obraz se může lišit u různých postižených členů rodiny. Nejznámější je Gerstmannova-Strausslerova-Scheinkeroва choroba, která se projevuje ataxií, kognitivním poklesem a přítomností neuropatie především dolních končetin doprovázenou jejich slabostí a bolestí, a vyskytuje se především v Anglii. Další známou dědičnou formou prionových onemocnění je familiární fatální insomnie, pro niž je typická noční insomnie kompenzovaná zpočátku nadměrnou denní spavostí a doprovázená autonomními příznaky jako je hypertenze, nadměrné pocení, večerní teploty, slinění, impotence. V průběhu onemocnění dochází ke vzniku ataxie, pyramidových příznaků a myoklonu.

V 90. letech minulého století byla popsána variantní CJD (vCJD), která vznikla přenosem bovinní spongiformní encefalopatie z hovězího dobytka na člověka po požití masa kontaminovaných zvířat před rokem 1989 (před zákazem krmení skotu masokostní moučkou). Od sporadické CJD ji odlišuje především extrémně nízký věk projevu onemocnění (průměrný věk 29 let). Nejprve nastupují různé psychiatrické projevy následované rozvojem cerebelárního syndromu, demencí a akinetickým mutismem. Typické jsou dysestezie končetin a obličeje. Choroba trvá v průměru 14 měsíců. Rozsah nákazy v populaci není vzhledem k dlouhé inkubační době znám. Riziko iatrogenního přenosu chirurgickými nástroji je vysoké vzhledem k rezistenci prionového proteinu sterilizaci.

Dalším příkladem přenosu spongiformní encefalopatie ze zvířete na člověka je onemocnění kuru, vznikající přenosem patologického prionového proteinu z ovcí trpících onemocněním scrapie. Kuru bylo popsáno na začátku 20. století a šířilo se mezi domorodými kmeny Nové Guineje díky rituálnímu kanibalismu mozku zemřelých členů kmene. Onemocnění je charakterizováno především progredující ataxií a rychle se rozvíjející demencí (během 1-2 let). Se zákazem kanibalismu bylo téměř vymýceno.

3.2.4 Huntingtonova choroba

Huntingtonova choroba je autosomálně dominantně dědičné pomalu progredující onemocnění projevující se širokou škálou motorických a psychiatrických projevů a jedním z rysů je také kognitivní pokles s rozvojem demence. Onemocnění je zapříčiněno mutací genu na 4. chromozomu způsobující expanzi trinukleotidu CAG a tím nadměrný počet molekul

aminokyseliny glutamin v proteinu huntingtin. Následkem je progredující atrofie mozku, nejvýraznější v nucleus caudatus bazálních ganglií, ale postihující i kortex a bílou hmotu a vedoucí k výrazné glióze. Zbylé neurony obsahují nitrobuněčné inkluze tvořené huntingtinem. Patofyziologický mechanismus není přesně znám, předpokládá se toxický efekt huntingtinu.

Onemocnění je vzácné, prevalence se odhaduje na 5-10 na 100 000 osob. Postiženy jsou rovnoměrně ženy i muži, ale vzhledem k nestabilitě genetické informace při spermatogenezi vedoucí k většímu nárůstu trinukleotidů byl zaznamenán přenos v rodinách především po mužské linii (časnější počátek onemocnění, výskyt sporadických forem).

Klinický obraz je variabilní, onemocnění začíná nejčastěji mezi 30. a 50. rokem věku, ale může variovat od dvou do 80 let, což je podmíněno počtem trinukleotidů (32 u zdravých osob, více než 36 u postižených osob, často 40-50, u manifestace v dětském věku více než 50 opakování). Doba od počátku onemocnění do úmrtí je přibližně 15-20 let. Za první projev bývají nejčastěji považovány extrapyramidové motorické symptomy jako jsou chorea, atetóza, poruchy chůze, pády, ataxie. Časté jsou ale i méně nápadné první projevy neuropsychiatrické, behaviorální či kognitivní (Hardiman a Doherty 2011).

Z kognitivních projevů jsou nejčastější poruchy exekutivních funkcí a paměti. Postižení exekutivních funkcí je dáno degenerací frontálních laloků díky fronto-striatálním drahám a projevuje se poruchou plánování a provedení akce a desinhibovaným chováním. Vyskytuje se porucha rozpoznávání tváří, porozumění výrazu tváře a emocím. Paměť bývá postižena globálně, což je dáno degenerací limbického systému i frontálních laloků.

Z neuropsychiatrických projevů je častá deprese, emoční labilita, obsesivně-kompulzivní porucha a paranoidní bludy (halucinace jsou vzácné). Z behaviorálních projevů bývá popisována iritabilita, nízká tolerance frustrace. Agresivita a agitace jsou často zhoršovány vědomím nevyléčitelnosti choroby. Náhled však bývá postižen již v začátcích onemocnění. Léčba těchto projevů je symptomatická pomocí antidepresiv a neuroleptik. S progresí onemocnění dochází k neschopnosti samostatného pohybu, upoutání na lůžko, poruše polykání. Smrt nastává nejčastěji díky aspirační pneumonii. Přibližně 6 % pacientů s Huntingtonovou chorobou spáchá sebevraždu. Onemocnění představuje obrovskou zátěž a zdroj frustrace pro pečovatele a nepostižené členy rodiny.

Symptomatická kontrola motorických příznaků je obtížná, odpověď neuropsychiatrických projevů na symptomatickou léčbu bývá také často pouze částečná. V současnosti neexistuje kauzální léčba onemocnění. Probíhají studie s neuroprotektivy u pacientů se známou mutací (např. koenzymem Q10), studie na zamezení exprese mutovaného genu pomocí RNA a studie na odstranění patologických inkluzí huntingtinu z nitra neuronů. K dispozici je genetické testování, jemuž musí předcházet důkladné genetické poradenství (Mestre et al. 2009).

4 Průtok krve mozkem, vaskulární demence

4.1 Anatomie mozkových cév

4.1.1 Karotické (přední) povodí

Na pravé straně se truncus brachiocephalicus, odstupující z oblouku aorty, dělí na arteria carotis communis (CCA) a arteria subclavia. CCA a arteria subclavia levé strany odstupují každá zvlášť přímo z oblouku aorty. Přibližně ve výši 4. krčního obratle se CCA dělí na arteria carotis interna (ICA) a arteria carotis externa (ECA) – tzv. bifurkace. Na místě přechodu distální CCA do ICA se nachází dilatace v podobě karotického bulbu, v jehož stěně jsou umístěny početné chemo- a baroreceptory. ICA pokračuje bez větvení kraniálně a přes canalis caroticus spánkové kosti vstupuje do mozku. Po esovitém průběhu karotickým sifonem odstupuje první intrakraniální větev, arteria ophthalmica, zásobující krví oko. Po jejím odstupu se ICA větví na arteria cerebri media (MCA) a arteria cerebri anterior (ACA), které vytvářejí přední část Willisova okruhu a dále se větví a zásobují krví mozkové hemisféry. ECA zůstává extrakraniálně a zásobuje svaly obličeje, čela a kalvy. První větve vydává již na krku, krátce za bifurkací. Některé z větví ECA komunikují prostřednictvím anastomóz s větvemi ICA. Pouze jediná větev ECA, arteria occipitalis, anastomózuje s povodím arteria vertebralis (VA) (Alexandrov 2004).

4.1.2 Vertebrální povodí

VA po odstupu z arteria subclavia vede kraniálně a na úrovni obratle C6 vstoupí do kostěného kanálu vedoucího skrz transverzální výběžky obratlů. Přes foramen magnum vstupuje do lebky a krátce nato se spojuje s VA druhé strany a vytváří společně arteria basilaris (BA). Ta se po 2-3 cm dělí ve dvě arteria cerebri posterior (PCA), které tvoří zadní část Willisova okruhu a dále se větví. VA a PCA zásobují prostřednictvím svých větví také mozeček (Alexandrov 2004).

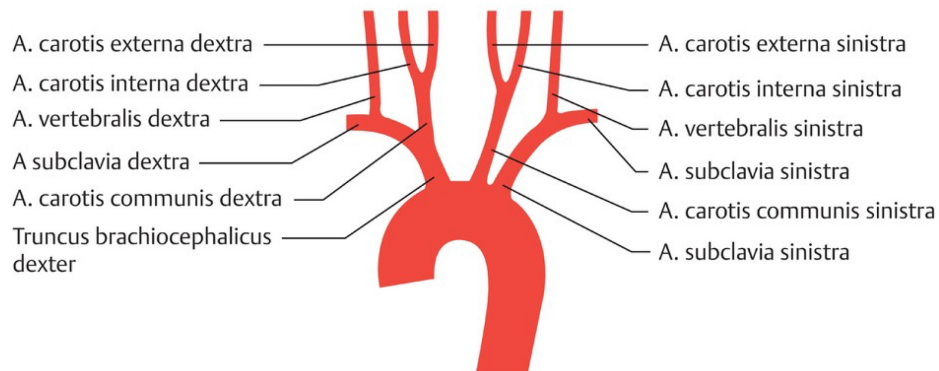
4.1.3 Willisův okruh

Willisův okruh je anatomická zvláštnost mozkové cirkulace propojující díky arteria communicans anterior a párové arteria communicans posterior všechny hlavní intrakraniální tepny obou stran a tak i přední (karotické) a zadní (vertebrální) povodí. Jeho význam tkví

v možnosti kolaterálního toku krve při uzávěru některé proximální části tepen tvořících okruh. Ne u všech lidí je tento okruh kompletní (Alexandrov 2004).

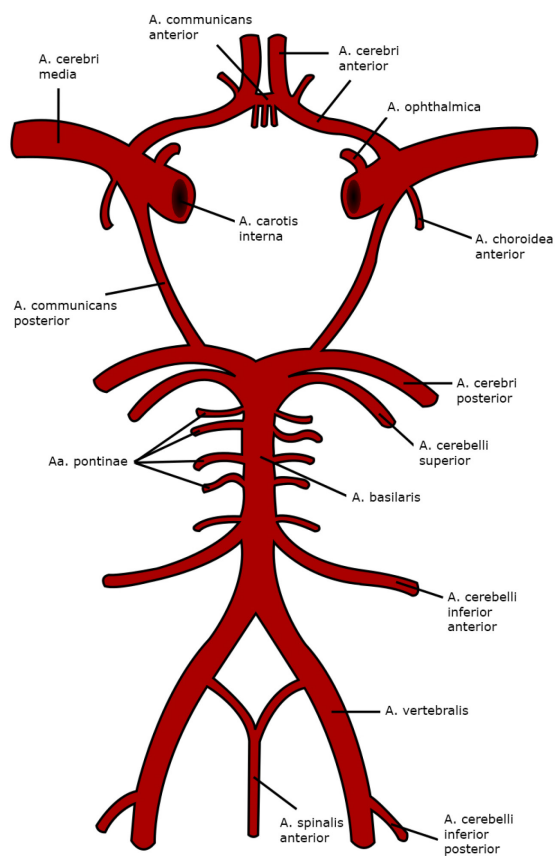
Anatomie mozkových cév je zobrazena na **Obr. 3**.

Obr. 3 – Anatomie extrakraniálních mozkových cév



Zdroj: Wacker 2018

Obr. 4 – Willisův okruh



Zdroj: Castilhos

4.2 Fyziologická regulace mozkového průtoku

Co se týče regulace toku krve, disponuje mozek třemi kontrolními mechanismy zajišťujícími dostatečný přívod krve na pokrytí vlastních energetických potřeb. Tyto mechanismy reagují na různé podněty.

Prvním mechanismem je „mozková autoregulace“, která zajišťuje prostřednictvím receptorů ve velkých cévách víceméně konstantní průtok i při měnících se hodnotách systémového tlaku (v rozmezí krevního tlaku 50-150 mmHg). Při poklesu perfúzního tlaku dojde k dilataci cév, při vzestupu perfúzního tlaku k jejich konstrikci.

Za druhé, neurální aktivita vyvolá výrazný nárůst regionálního mozkového průtoku (funkční hyperémie), který zajistí přísun energetických substrátů a odstranění toxických produktů metabolismu neuronů – jedná se o tzv. „neurovaskulární coupling“. Pojítka mezi synaptickou aktivitou a buňkami cév regulujícími průtok představují v tomto případě astrocyty, jejichž výběžky obkružují vnější část nejmenších mozkových cév – arteriol, kapilár a venul.

Třetím mechanismem je „vazomotorická reaktivita“. Díky receptorům na povrchu endotelu jsou mozkové cévy schopny konstrikcí a dilatací reagovat i na řadu jiných stimulů mechanických, chemických i buněčných. Jedním z těchto stimulů je i hladina CO₂ v krvi – při jejím zvýšení je žádoucí zvýšit průtok krve mozkem a dojde k dilataci rezistenčních cév. Čím je céva menší, tím výraznější konstrikce či dilatace je schopna (Iadecola a Nedergaard 2007).

4.3 Cévní onemocnění mozku

Mezi cévní onemocnění mozku patří celá řada poruch, které celosvětově představují jednu z hlavních příčin morbidity a mortality a jsou tak závažnou medicínskou a socio-ekonomickou problematikou. Patří sem především onemocnění s velmi akutním průběhem – ischemické a hemoragické cévní mozkové příhody z různých příčin, ale i chronické vaskulární poruchy. Z hlediska vzniku kognitivního postižení je nejvýznamnějším faktorem především porucha mozkové perfuze a ischemie mozkové tkáně, ke kterým při cévních onemocněních mozku dochází.

Hlavní příčinou poruch mozkové perfuze jsou cévní rizikové faktory a ateroskleróza vedoucí k postižení cévní stěny. Podle typu postižených cév rozlišujeme nemoc velkých a malých tepen. Nemoc velkých tepen je stenozující proces velkých mozkových tepen v extrakraniálním průběhu (CCA, ICA, VA) a méně často v intrakraniálním průběhu (intrakraniální část ICA, větve Willisova okruhu, BA a intrakraniální část VA). Cévní stěna je

změněná přítomností aterosklerotických plátů, hlavním nebezpečím je vznik akutní okluze cévy trombem v místě plátu či v distálních částech řečiště uvolněným embolem či materiálem plátu. Následkem je ischemická cévní mozková příhoda většinou velkého objemu. Stenóza a okluze tepny může vznikat i chronicky, následkem pak (v závislosti na kvalitě kolaterálního oběhu) může být chronická hypoperfuze za stenózou s možnými postiženími kognitivních funkcí (Hořínek 2011). Oproti tomu nemoc malých tepen je postižení malých mozkových tepen (do průměru 0,1 mm) a arteriol, které zásobují hluboké subkortikální oblasti. Největší podíl na jejím vzniku mají také cévní rizikové faktory v čele s arteriální hypertenzí a diabetem. Působení těchto faktorů poškozují cévní stěnu, dochází k náhradě hladké svaloviny kolagenem, vzniku tzv. lipohyalinózy a ztrátě reaktivity na vazoaktivní podněty. V malých cévách postižených aterosklerotickým procesem může také dojít k ruptuře mikroateromu a uzávěru cévy trombem. Následkem okluze cévy je vznik tzv. lakunárních infarktů, které sice nemají velký objem, mohou však mít podle své lokalizace devastující klinické projevy či být i klinicky němé, ovšem jejich kumulace vede k vaskulárnímu kognitivnímu postižení (Caplan 2016).

Častou příčinou mozkové ischemie je také kardioembolizace z levých srdečních oddílů trombem vzniklým vlivem poruchy motility srdečního svalu (fibrilace síní, akineze v rámci infarktu myokardu, dilatační kardiomyopatie apod.), na podkladě chlopenních onemocnění (stenóza, kalcifikace či prolaps mitrální chlopně, chlopenní náhrady, infekční endokarditida) či při patologických útvarech v srdečních oddílech (myxom síně). Uvolněný embolus způsobí okluzi mozkové tepny, nejčastěji to v případě velkých embolů vzhledem k anatomii mozkového řečiště bývá MCA. Zdrojem embolů mohou být při současné přítomnosti pravo-levého srdečního zkratu (například foramen ovale patens) i pravostranné srdeční oddíly a žilní řečiště. Významným patogenetickým mechanismem v rozvoji kognitivních poruch je i mikroembolizace způsobující chronické poškození cévního systému mozku a atrofii mozkové tkáně. Častým zdrojem mikroembolů jsou i aterosklerotické pláty v aortě či karotidách (Caplan 2016).

V rozvoji mozkové hypoperfuze či ischemie hrají roli i hemodynamické mechanismy, např. významný pokles systémového tlaku z různých příčin či chronicky snížený srdeční výdej při chronickém srdečním selhávání. Mezi další příčiny poškození cévního systému mozku patří i příčiny autoimunitní, infekční, metabolické, genetické, toxické a další (Caplan 2016).

Projevy cévního poškození mozku lze zachytit pomocí různých zobrazovacích metod. CT mozku slouží především v akutní diagnostice cévních mozkových příhod (k rozlišení ischemie a hemoragie). V případě chronických změn může být na CT patrné rozšíření komorového systému a subarachnoidálních prostor vlivem atrofie mozkové tkáně, mohou být

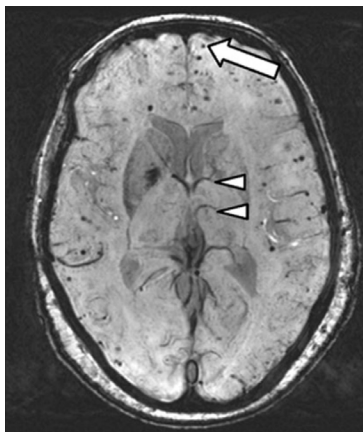
také zřetelná hypodenzní ložiska po proběhlých mozkových infarktech nebo souvislé hypodenzní oblasti bílé hmoty.

Pro posouzení chronických cévních změn je vhodnější MR mozku. Významná je především možnost zhodnocení tzv. lézí bílé hmoty jakožto projevu poškození malých cév – jedná se o ložiska zvýšeného signálu na T2 vážených a FLAIR obrazech. Mohou být i projevem zánětu a demyelinizace nebo se vyskytovat u zdravých osob. Jejich rozsah roste s věkem a na MR mozku starých lidí jsou běžným nálezem. Existuje řada vizuálních škál pro hodnocení jejich tíže, jednou z nich je například Fazekasova škála (Fazekas et al. 1987) (**Tab. 6**). Na MR lze také dobře zhodnotit přítomnost mozkových mikrokrvácení (CMB, z anglického Cerebral microbleeds) z poškozených malých cév mozku, která se projevují jako malá bodová hyposignální ložiska na gradient echo T2 vážených nebo SWI sekvencích (**Obr. 4**). Histologicky jde o drobná ložiska hemosiderinu (Fazekas et al. 1999). K hodnocení lze použít například škálu Brain Observer MicroBleed Scale (BOMBS) (Cordonnier et al. 2009).

Intrakraniální a extrakraniální řečiště lze zobrazit pomocí katetrizačně prováděné digitální subtrahční angiografie sloužící k průkazu stenóz, arteriovenózních malformací či aneuryzmat. Ke stejnému účelu lze využít i CT angiografii nebo MR angiografii. K posouzení regionální mozkové perfuze respektive regionálního metabolismu slouží scintigrafické metody SPECT a PET.

Neurosonologické vyšetření je v případě velkých tepen vhodné pro zhodnocení průsvitu cévy (přítomnost stenózy či okluze), morfologie její stěny, posouzení kvality kolaterálního zásobení či ke zjištění rekanalizace cévy po rekanalizačním zákroku. Pomocí ultrazvuku se dá posoudit i funkční stav mozkového cévního řečiště – cerebrovaskulární rezervní kapacita. Detailně bude neurosonologické vyšetření popsáno v kapitole 6 – Neurosonologie a její význam v kognitivní neurologii.

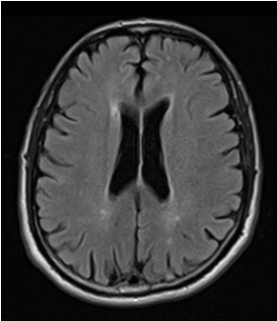
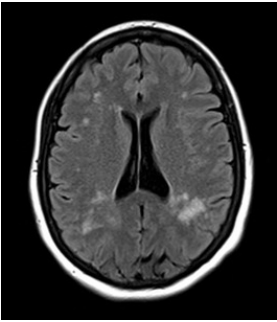
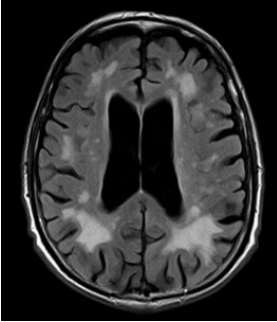
Obr. 4 – Mozkové mikrohemoragie na MR mozku



MR mozku, SWI sekvence, axiální řez. Velká šipka – příklad mikrohemoragie.

Zdroj: Cheng et al. 2013

Tab. 6 – Škála změn bílé hmoty podle Fazekase

Skóre	Definice	Příklad
0	absence lézí nebo izolovaná bodová léze	
1	vícečetné bodové léze	
2	počínající splývání lézí	
3	difúzní postižení celé oblasti	

Léze bílé hmoty na MR jsou definovány jako jasné léze ± 5 mm na axiálních T2 vážených nebo FLAIR sekvencích. Obrázky: MR mozku, axiální řezy, FLAIR sekvence.

Zdroj: Tabulka – Fazekas et al. 1987; Obrázky – Di Muzio

4.4 Vaskulární demence

4.4.1 Definice

Pojem VD zastřešuje všechny typy demence způsobené různými typy cerebrovaskulárních patologií. Primárně je postižen cévní systém a jedná se tedy o demenci sekundární vznikající následkem ischemického poškození mozku z důvodu nemoci velkých a malých tepen, kardioembolizace a hemodynamických mechanismů. Na výsledném poškození mozku se kromě ischemie podílí i další, sekundární děje – demyelinizace, axonální poškození,

retrográdní degenerace a atrofie. Kromě termínu VD byl navržen i pojem vaskulární kognitivní postižení (anglicky Vascular Cognitive Impairment), který zahrnuje i časnější formy kognitivního poklesu z cévních příčin, které nedosahují stadia demence. Podle typu příčinné cerebrovaskulární patologie se VD dělí na několik typů, které budou uvedeny v dalším textu.

4.4.2 Epidemiologie

VD je druhý nejčastější typ demence po AN. Procentuální zastoupení tohoto typu demence mezi všemi příčinami demence se podle různých prací liší, v Evropě je to přibližně 20 %. Prevalence po 65 letech věku je mezi 1 a 4 % a každých 5-10 let po tomto věku se prevalence zdvojnásobuje. Demence po cévní mozkové příhodě je velmi častá, objevuje se až u třetiny pacientů po klinicky zjevné cévní mozkové příhodě po 65 letech věku. Určitý stupeň kognitivního postižení je pak přítomen až u 60 % pacientů po cévní mozkové příhodě mezi 55 a 85 lety. U starších osob je vaskulární demence často přítomna společně s AN, je však obtížné určit prevalenci této smíšené demence.

Nejdůležitějšími neovlivnitelnými rizikovými faktory VD jsou věk, pohlaví (mírně častější u mužů), genetická predispozice (bylo identifikováno několik monogenně dědičných arteriopatí), etnicita (podle některých studií dosahuje v Japonsku procentuální zastoupení VD až 50 %) a předchozí cévní mozková příhoda. Mezi ovlivnitelné rizikové faktory patří klasické cévní rizikové faktory jako je nekompenzovaná arteriální hypertenze, diabetes mellitus, dyslipidémie, kouření a kardiální onemocnění (ischemická choroba srdeční, srdeční selhávání, fibrilace síní) (Hardiman a Doherty 2011).

4.4.3 Klinický obraz

Klinický obraz se u jednotlivých typů VD liší. Na výsledný obraz má vliv počet mozkových lézí (synergický efekt) a jejich celkový objem, lokalizace lézí (významné jsou především temporální a parietální kortikální léze, hluboké frontální léze, léze limbického systému, léze dominantní hemisféry, bilaterální léze, léze ve strategicky významných oblastech kortikálních i subkortikálních) a přítomnost další patologie (např. AN). Rozlišujeme následující typy VD: kortikální VD, subkortikální ischemická demence, demence při strategicky umístěném mozkovém infarktu, hypoperfuzní demence, posthemoragická demence, demence při hereditárních arteriopatiích (Bednařík et al. 2010).

4.4.3.1 Kortikální VD

Kortikální VD vzniká při větších kortikálních a kortikosubkortikálních infarktech nejčastěji při uzávěru velkých cév následkem nemoci velkých tepen nebo při kardiogenní embolizaci. Je charakterizována kortikálním kognitivním postižením (afázie, apraxie, agnózie, vizuokonstrukční deficit) doprovázeným často dysexekutivním syndromem. Vznik onemocnění je náhlý, kognitivní postižení typicky kolísá i v průběhu jednoho dne. Přítomny jsou další neurologické příznaky dané lokalizací iktu (hemiparéza, hemianopsie, sensorický deficit apod.) (Bednařík et al. 2010, Hardiman a Doherty 2011).

4.4.3.2 Subkortikální ischemická demence

Subkortikální léze vznikají následkem ischemie v oblasti malých perforujících tepen a způsobují pomalou epizodickou deterioraci exekutivních funkcí a abstraktního myšlení, psychomotorické zpomalení, osobnostní změny, emoční labilitu. Přestože postižení paměti bývá mírnějšího rázu, problémy s komplexními úkoly vedou k významnému zhoršení samostatnosti v aktivitách denního života (Hardiman a Doherty 2011). Narušeno je především spontánní vybavení z paměti, je zde tedy efekt nápovědy. Přítomny jsou další neurologické projevy patrné při neurologickém vyšetření: zánikové a iritační pyramidové jevy, axiální jevy, pseudobulbární syndrom, frontální porucha chůze.

4.4.3.3 Demence při strategickém infarktu

Významnost strategického infarktu spočívá v tom, že není nutné rozsáhlé cerebrovaskulární postižení pro rozvoj vaskulární demence, ale důležitá je lokalizace léze. Významné lokalizace z tohoto hlediska jsou především gyrus cinguli, gyrus angularis, gyrus supramarginalis, hipokampální formace, thalamus, genu a ramus anterior capsulae internaе, nucleus caudatus. V klinickém obraze se objevuje postižení paměti, dysexekutivní syndrom, zmatenost, může být i fluktuující úroveň vědomí. Dochází ke změnám chování zahrnujícím apatii, abulii, perseveraci (Hardiman a Doherty 2011).

4.4.3.4 Demence při hereditárních arteriopatiích

Cerebrální autozomálně domiantní arteriopatie se subkortikálními infarkty a leukoencefalopatií

Cerebrální autozomálně domiantní arteriopatie se subkortikálními infarkty a leukoencefalopatií (CADASIL, z anglického Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) je monogenní autozomálně dominantní onemocnění způsobené mutací či delecí v genu Notch3, jež má za následek úbytek a

fibrotickou přeměnu hladké svaloviny malých a středních perforujících mozkových tepen. První projevy se většinou objevují v mladém věku, již ve 3. dekádě života. Příznaky zahrnují opakované migrény s aurou, tranzitorní ischemické ataky a subkortikální ikty s narůstajícím neurologickým postižením somatickým i kognitivním. Demence je subkortikálního typu a je často doprovázena demencí.

Familiární formy cerebrální amyloidové angiopatie

Existuje několik typů familiárních forem CAA. Nejčastější z nich je dánský typ, monogenní autozomálně dominantní onemocnění způsobené mutací genu pro APP. Při tomto onemocnění dochází k hromadění amyloidu v mozkové tkáni a následně rozvoji subkortikálních hemoragií. Klinický obraz zahrnuje tedy recidivující ikty ve věku mladých dospělých s odpovídající neurologickou symptomatikou a rozvojem subkortikální demence. Kognitivní postižení je způsobeno jak hromaděním amyloidu, tak hemoragickým poškozením mozku (Bednařík et al. 2010).

4.4.4 Diagnóza

Neexistují přesná diagnostická kritéria VD, avšak existují některé typické projevy, které hovoří pro VD nebo naopak proti ní. Přestože se jednotlivé typy VD v klinickém obraze liší, pro klasickou prezentaci VD jsou typické tyto znaky: ložiskové neurologické příznaky, skokovité horšení kognice, přítomnost cerebrovaskulárních lézí na zobrazovacích metodách mozku, přítomnost cévních rizikových faktorů. Kognitivní postižení je často subkortikálního typu s dysexekutivním syndromem a frontální desinhibicí. Častá je deprese, emoční labilita, inkontinence. Na MR mozku jsou patrné léze bílé hmoty a/nebo stav po cévních mozkových příhodách. Pomůckou v odlišení VD a AN je Hachinskiho ischemické skóre (Hachinski et al. 1975) (**Tab. 7**). Pro výzkumné účely byla vytvořena kritéria VD dle National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN) (Roman et al. 1993) (**Tab. 8**). Narozdíl od AN neexistují žádné biochemické biomarkery pro VD. Některé studie poukazují na hladinu neurofilament light protein v mozkomíšním moku korelující s rozsahem lézí bílé hmoty na MR mozku.

4.4.5 Terapie

V současnosti neexistuje farmakoterapie uznaná pro léčbu VD. Vzhledem k nálezu jistého cholinergního deficitu i u VD by se dal očekávat efekt inhibitorů acetylcholinesterázy. Výsledky studií s donepezilem, rivastigminem galantaminem jej i částečně naznačují, ale

nejsou natolik přesvědčivé, aby vedly k oficiálnímu doporučení pro léčbu VD těmito léky. Zahájení jejich podávání záleží na zvážení možné koincidence VD s AN u daného pacienta a pokračování v léčbě je opodstatněno pouze efektem této léčby. I u nekompetitivního inhibitoru NMDA receptorů memantinu, který je znám svými neuroprotektivními účinky a je doporučen pro léčbu středně těžké AN, byl prokázán pouze malý efekt u pacientů s vaskulární demencí a rovněž není oficiálně doporučen k její léčbě (Kavirajan a Schneider 2007). Studie s vazodilatancii, nootropiky, ergotovými alkaloidy, antioxidanty a léčbou v hyperbarické komoře neprokázaly žádný léčebný efekt. Léčba poruch spánku a chování je obdobná léčbě těchto poruch u AN (Farooq et al. 2017).

4.4.6 Prevence

Hlavním pilířem v péči o pacienta s VD zůstává optimální léčba cévních rizikových faktorů a sekundární prevence iktů. Po prodělaném iktu by měla být zahájena protidestičková léčba podle typu cévní patologie. Bylo prokázáno, že aktivní léčba hypertenze po rekurentních iktech snižuje riziko rozvoje kognitivního deficitu a demence a snižuje množství nových lézí bílé hmoty na magnetické rezonanci mozku (Tzourio et al. 2003). Efekt statinů v prevenci VD je sporný. Přestože několik observačních studií jejich účinek prokázalo, většina těchto studií nerozlišovala mezi různými typy demence. Dvě randomizované studie (2002, Shepherd et al. 2002) efekt statinů na snížení rizika VD neprokázalo, je však možné, že doba sledování pacientů ve studii byla příliš krátká.

Tab. 7 – Hachinskiho ischemické skóre

Projev	Bodové skóre
Náhlý vznik	2
Kolisavý průběh	2
Iktus v anamnéze	2
Ložiskové neurologické symptomy	2
Topický neurologický nález	2
Náhlé zhoršení	1
Noční zmatenost	1
Relativní zachování osobnosti	1
Deprese	1
Somatické stesky	1
Emoční inkontinence	1
Arteriální hypertenze v anamnéze	1
Známky arteriosklerózy	1

Hodnocení nálezu	Součet skóre
Primární degenerativní demence (AN)	≤ 4
Vaskulární demence	> 7
Neprůkazné intermediární skóre	5-7

AN – Alzheimerova nemoc;

Zdroj: (Bednařík et al. 2010)

Tab. 8 – Diagnostická kritéria vaskulární demence dle NINDS-AIREN

Diagnostická kritéria pravděpodobné VD	
A	Demence
B	Cévní onemocnění mozku
C	Vztah mezi A a B
	<ol style="list-style-type: none"> 1 Vznik demence během 3 měsíců od diagnostikovaného iktu 2 Náhlé zhoršení kognitivních funkcí nebo postupné kolísavé zhoršování kognitivní poruchy
Klinické projevy podporující diagnózu pravděpodobné VD	
A	Porucha chůze brzy v průběhu onemocnění
B	Nestabilita a pády v anamnéze
C	Častá či urgentní mikce a jiné mikční obtíže nevysvětlitelné urologickou příčinou, brzy v průběhu onemocnění
D	Pseudobulbární obrna
E	Změny osobnosti a nálady
Projevy činnící diagnózu VD nejistou nebo nepravděpodobnou	
A	Vznik poruchy paměti brzy v průběhu onemocnění a progresivní horšení paměti a dalších kognitivních funkcí za nepřítomnosti odpovídajících ložiskových lézí mozku na zobrazovacích vyšetřeních
B	Chybění jiných ložiskových neurologických příznaků kromě kognitivních poruch
C	Chybění známek cévního onemocnění mozku na zobrazovacích vyšetřeních mozku

VD – vaskulární demence;

Zdroj: (Bednařík et al. 2010)

5 Vaskulární aspekty Alzheimerovy nemoci

5.1 Vaskulární hypotéza rozvoje Alzheimerovy nemoci

Patogenní mechanismy vedoucí k AN a VD byly původně považovány za zcela odlišné, dokonce vzájemně se vylučující. Od doby Aloise Alzheimerera a Oskara Fischera, kteří AN jako první popsali na začátku 20. století, se AN etablovala jako dominující příčina demence. Na základě biochemických, buněčných a molekulárních studií byla AN charakterizována jako neurodegenerativní proces vedoucí k dysfunkci a zániku neuronů vlivem patologického amyloidu- β a hyperfosforylace s mikrotubuly asociovaného tau proteinu. Na druhé straně se vyvíjel i koncept VD – od aterosklerotické demence, u které „kornatění“ mozkových cév vede k difuzní ischemii a zániku neuronů, přes multiinfarktovou demenci způsobenou mnohočetnými infarkty a vedoucí k progredujícímu úbytku mozkové tkáně a kognitivnímu poklesu, až k pojmu vaskulární kognitivní postižení sloužícímu k popsání širšího spektra kognitivních projevů spojených s cerebrovaskulárním postižením.

Přibližně od začátku 90. let 20. století začalo přibývat důkazů o užším vztahu AN a známek cévního postižení (O'Brien et al. 2003) – častá současná přítomnost alzheimerovských a vaskulárních změn, výrazný vliv koexistence neurodegenerativní a vaskulární patologie na expresi demence, shodné rizikové faktory AN a cerebrovaskulárních onemocnění. Začalo se uvažovat o překryvu patologií s tím, že častější cévní změny mozku u AN pacientů – především léze bílé hmoty a lakuny – mohou snižovat práh klinické exprese alzheimerovské patologie (Snowdon et al. 1997). Skutečnost, že přesný patofyziologický mechanismus vzniku AN do té doby nebyl objasněn, stejně jako opakovaně selhávající studie na kauzální terapii cílenou na amyloid, vedla k hlubšímu výzkumu v této oblasti a ke vzniku alternativních teorií zaměřených právě na cévní patologii (de la Torre a Mussivand 1993, Kalaria 2000).

Mezi největší propagátory této myšlenky patřil de la Torre. Formuloval teorii „kritické prahové mozkové hypoperfuze“ stavící na samý počátek patofyziologického mechanismu hypoperfuzi (de la Torre 1999). Podle této teorie s rostoucím věkem přirozeně klesající prokrvení mozku je následně akcentováno událostí či stavem vedoucími k další hypoperfuzi [například srdečním onemocněním, cévní mozkovou příhodou/tranzitorní ischemickou atakou (TIA), diabetem, arteriální hyper-/hypotenzí, úrazem hlavy apod.], což vede k poškození kapilární struktury primárně v určitých náchylných oblastech mozku (počínajíc v oblasti hipokampu), rheologickým změnám a následně metabolicko-energetickým změnám buněk,

především neuronů a glie. To následně způsobuje zhoršenou funkci neuronů a posléze jejich apoptózu a nekrózu.

De la Torre podrobně až na molekulární úroveň popsal možný mechanismus vzniku AN na základě hypoperfuze mozku. Přestože vaskulární teorie vzniku AN se nesetkaly s okamžitým všeobecným uznáním, později začalo být zřejmé, že vztah alzheimerovské a cévní patologie je pravděpodobně opravdu hlubší. Cévní rizikové faktory jako arteriální hypertenze, diabetes mellitus, kouření a hypercholesterolemie jsou dnes uznávány jako rizikový faktor nejen klinické exprese AN, ale i přítomnosti samotných patologických změn mozku typických pro AN (Petrovitch et al. 2000). Dalším výzkumem bylo prokázáno, že amyloid- β má silné cerebrovaskulární účinky a zároveň že hypoxie a ischemie podporují amyloidogenezí. Amyloid- β i cévní rizikové faktory mají vliv na strukturu a funkci neuronů, mozkových cév a buněk glie (tzv. neurovaskulární jednotku), čímž vzniká neurovaskulární dysfunkce.

V následujícím textu bude detailněji popsána souvislost AN a kardiovaskulárních onemocnění, cévních rizikových faktorů a některých projevů cévního poškození mozku na zobrazovacích metodách. Následně bude diskutována fyziologická funkce neurovaskulární jednotky a její narušení u AN a VD a možné patofyziologické mechanismy interakce cévních a neurodegenerativních změn.

5.2 Alzheimerova nemoc a kardiovaskulární onemocnění

Kardiovaskulární onemocnění jako fibrilace síní, ischemická choroba srdeční či srdeční selhávání jsou velmi časté ve vyšším věku a AN s nimi bývá často dávána do spojitosti. Pacienti s fibrilací síní mají vyšší riziko rozvoje AN (Ott et al. 1997) a zdá se, že toto nemusí souviset pouze s rizikem cévní mozkové příhody, neboť i pacienti s fibrilací síní bez prodělané cévní mozkové příhody skórují hůře v paměťových testech a mají nižší objem hipokampu (Knecht et al. 2008). Některé studie prokázaly spojitost AN a ischemické choroby srdeční (Newman et al. 2005), zatímco jiné tuto spojitost vyvrátily (Petrovitch et al. 1998). Z Rotterdamské studie vyplynulo, že nerozpoznaný infarkt myokardu zvyšuje riziko AN, ale rozpoznáný ne (Ikram et al. 2008). Také srdeční selhávání je spojeno s vyšším výskytem kognitivního poklesu a AN (Qiu et al. 2006).

Souvislost kardiovaskulárních onemocnění a AN může být způsobena pouze shodnými rizikovými faktory, ale i samotná kardiovaskulární onemocnění mohou mít s AN příčinnou spojitost, neboť způsobují hypoperfuzi a mikroembolizaci, které byly v etiologii AN implikovány (de la Torre 2012).

5.3 Cévní rizikové faktory Alzheimerovy nemoci

V posledních třech dekáдах začalo přibývat důkazů o tom, že AN, VD a obecně cerebro- a kardiovaskulární onemocnění sdílejí rizikové faktory, tzv. cévní rizikové faktory. Bylo zjištěno, že nejen u pacientů s VD, ale i u pacientů s AN jsou častější než u zdravé populace a že cerebrovaskulární onemocnění zhoršuje klinický průběh AN. V následujícím textu bude rozebrán vliv klasických cévních rizikových faktorů (arteriální hypertenze, diabetes mellitus, hypercholesterolemie, kouření, obezita, hladina homocysteinu) a protektivních faktorů (středomořská dieta a tělesná aktivita) na rozvoj AN.

5.3.1 Arteriální hypertenze

Arteriální hypertenze byla ve vztahu k syndromu demence pravděpodobně nejvíce studovaných cévním rizikovým faktorem. Bylo zjištěno, že na rozvoj AN včetně množství senilních plaků a neurofibrilárních smotků v mozku má vliv arteriální hypertenze ve středním věku předcházející rozvoj AN o 10-15 let (Skoog et al. 1996). Avšak v okamžiku klinické prezentace kognitivního poklesu bývá dokumentována již spíše hypotenze a celková dysregulace krevního tlaku, na nichž se pravděpodobně podílí již přítomné poškození mozku patologickým procesem zodpovědným za demenci (Qiu et al. 2005). Výsledky intervenčních studií s antihypertenzivy nejsou jednoznačné a je obtížné je interpretovat z několika důvodů: často velký počet ztracených pacientů v průběhu studie, aktivní léčba hypertenze v placebo skupinách a ukončení studií již při dosažení primárních (kardiovaskulárních) cílů, tedy ve vztahu k ozřejmění rizika demence příliš brzy. Několik rozsáhlých intervenčních studií neprokázalo vliv různých tříd antihypertenziv na kognici u pacientů s kognitivním poklesem a s cévními riziky (bez ohledu na příčinu kognitivního poklesu) (Group 1991, Prince et al. 1996, Lithell et al. 2003, Tzourio et al. 2003). Pozitivní vliv na syndrom demence obecně prokázala studie s nitrendipinem (blokátor kalciových kanálů) (Forette et al. 1998). Neuroprotektivní efekt této skupiny léků však nejspíše nespočívá v ovlivnění krevního tlaku, nýbrž v ovlivnění toku vápníkových iontů do nervových buněk, tedy účinek podobný jako u memantinu – léku indikovaného u středně těžké až těžké demence při AN. Podle studie HYVET (léčba hypertenze u velmi starých lidí) (Peters et al. 2008) snižuje farmakoterapie hypertenze významně riziko AN, nelze však zatím učinit závěr o vhodné délce léčby a také vlivu antihypertenzní terapie v případě již klinicky zřejmé demence při AN.

5.3.2 Diabetes mellitus

V případě dalšího významného cévního rizikového faktoru, diabetu mellitu, bylo zjištěno, že pacienti s diabetem mellitem 2. typu mají vyšší riziko rozvoje obecně demence včetně demence při AN (Biessels et al. 2006) Insulinoreistence byla prokázána nejen u pacientů s MCI či demencí, ale i před rozvojem samotné MCI (Baker et al. 2011). Roli hraje pravděpodobně nejen známý vliv diabetu na cévy, ale i přímá neurotoxicita zvýšené hladiny glukózy a interakce konečných produktů glykace se senilními plaky a neurofibrilárními smotky (Sasaki et al. 1998). Insulin je také zapojen do clearance amyloidu- β v mozku a zvýšená hladina inzulinu může tuto rovnováhu narušit (Biessels et al. 2006). Multicentrická randomizovaná studie s antidiabetikem rosiglitazon u pacientů s mírně až středně pokročilou demencí při AN sice prokázala po 12 měsíční léčbě zvýšení úrovně metabolismu glukózy v celém mozku na ^{18}FDG -PET, avšak bez vlivu na progresi AN (Tzimopoulou et al. 2010). Efekt nebyl prokázán ani po stratifikaci pacientů podle nosičství alely APOE $\epsilon 4$. Studie s glyklazidem rovněž nezjistila vliv léčby na průběh AN (Patel et al. 2008), ale opět je nutno vzít v úvahu, že kognitivní pokles či demence nebyly primárními cíli studie a že terapeutické zásahy v případě již rozvinuté demence nemusí mít efekt.

5.3.3 Hypercholesterolémie

Dalším významným vaskulárním rizikovým faktorem je hypercholesterolémie. Recentní studie prokázala vztah vyšší nálože amyloidu- β na PET s pittsburskou substancí a hypercholesterolémie (Reed et al. 2014), což pravděpodobně souvisí s úlohou cholesterolu při clearance amyloidu. Také nosičství alely APOE $\epsilon 4$ je spojeno s hypercholesterolémií (Eichner et al. 2002). Riziko pro rozvoj AN podobně jako u hypertenze představuje spíše hypercholesterolémie ve středním věku, zatímco ve vyšším věku žádná spojitost nebyla nalezena (Anstey et al. 2008). Léčba statiny (simvastatin, pravastatin, atorvastatin) navzdory očekávání neovlivňuje již přítomnou kognitivní poruchu, bez ohledu na její etiologii (2002, Shepherd et al. 2002). K intervenčním, placebem kontrolovaným studiím je nutno podotknout, že jejich proveditelnost je ze zjevných etických důvodů omezená. Zvláště u studií zaměřených primárně na vaskulární rizikové faktory u vysoce rizikových pacientů je obtížné dosáhnout dostatečného kontrastu mezi pokusnou skupinou a skupinou dostávající placebo (aktivní léčba i v placebo skupinách). V mnoha případech tedy spíše než o neúčinnost léčby může jít o zkreslení výsledku pravidly placebo studií.

5.3.4 Kouření

Kouření představuje rizikový faktor AN. Riziko demence u kuřáků je vyšší než u nekuřáků a dokonce se zdá, že nálož amyloidu v mozku je přímo úměrná packyears (Tyas et al. 2003). Kouření přispívá k ateroskleróze a nemoci malých tepen (van Dijk et al. 2008), navíc neurotoxiny obsažené v tabákovém kouři mohou působit přímé poškození neuronů (Treweek et al. 2009). Přesný mechanismus souvislosti kouření a demence však jasný není.

5.3.5 Obezita

V případě cévního rizikového faktoru obezity se souvislost s AN mění s věkem podobně jako u hypertenze a hypercholesterolemie. Obezita ve středním věku zvyšuje riziko AN, zatímco vyšší hmotnost ve vyšším věku má protektivní efekt (Besser et al. 2014, Tolppanen et al. 2014). Obezita je však spojena s dalšími chronickými chorobami, včetně vaskulárních, a zvýšené riziko AN může být tedy dáno spíše těmito sekundárními onemocněními. Osoby se subklinickou demencí postupně ztrácejí na váze z důvodu změny životního stylu a sníženého příjmu potravy, proto může být nízká hmotnost časným příznakem demence (Besser et al. 2014, Tolppanen et al. 2014).

5.3.6 Hyperhomocysteinémie

Zvýšená hladina homocysteinu je spojena s cévními chorobami a je možné, že má vliv na amyloid- β a fosforylaci proteinu tau. Jedna studie prokázala zvýšené riziko AN u osob se zvýšenou hladinou homocysteinu (Seshadri et al. 2002). Podle zobrazovacích a postmortem studií je také spojena s atrofií mozku a neurofibrilárními klubky (den Heijer et al. 2003, Hooshmand et al. 2013). Nálezy však nejsou konzistentní – jedna studie nezjistila souvislost homocysteinu a AN po zohlednění deficiencie kyseliny listové a vitamínu B12 a ledvinných parametrů (Nilsson et al.).

5.3.7 Protektivní faktory

Středomořská dieta naopak snižuje výskyt vaskulárních onemocnění a vaskulárních rizikových faktorů. Podle dvou nedávných meta-analýz může středomořská dieta snižovat riziko AN (Psaltopoulou et al. 2013, Singh et al. 2014). Bohužel počet studií s dostatečně dlouhou dobou sledování je omezený.

Také tělesná aktivita bývá dávána do spojitosti s nižším rizikem demence nebo kognitivního poklesu (Rovio et al. 2005, Buchman et al. 2012). Roli zde zajisté hraje nižší riziko kardiovaskulárních onemocnění a diabetu, ale také zlepšení mozkové perfuze a

podpoření neurogeneze (van Praag et al. 1999, Pereira et al. 2007). Výsledky studií s dlouhou dobou sledování jsou však spíše sporné (Rovio et al. 2005, Morgan et al. 2012).

Podle studie Nortona et al. by až třetina případů AN na světě mohla být připsána potenciálně modifikovatelným rizikovým faktorům. Výskyt AN by podle této studie mohl být snížen lepším přístupem ke vzdělání a použitím vhodných metod zaměřených na redukcí cévních rizikových faktorů (hypertenze, obezita, diabetes ve středním věku, tělesná inaktivita) a deprese (Norton et al. 2014).

Naše řešerše zabývající se vztahem vaskulárních rizikových faktorů a Alzheimerovy nemoci byla publikována v časopise Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie v roce 2012 (Urbanová et al. 2012).

5.4 Alzheimerova nemoc a cévní projevy na zobrazovacích metodách mozku

5.4.1 Léze bílé hmoty

Léze bílé hmoty jsou ložiska zvýšeného signálu na T2 vážených a FLAIR sekvencích na MR mozku a kromě poškození malých cév mohou být projevem i zánětu a demyelinizace. Vyskytují se i u zdravých osob a jejich rozsah roste s věkem. Na MR mozku starých lidí jsou běžným nálezem (DeCarli et al. 2005). Existuje řada vizuálních škál pro hodnocení jejich tíže, jednou z nich je například Fazekasova škála (Fazekas et al. 1987)(**Tab. 6**).

Výskyt lézí bílé hmoty u osob nad 65 let věku souvisí s klasickými vaskulárními riziky (cévní mozková příhoda, infarkt myokardu, arteriální hypertenze, hypercholesterolémie). Byla prokázána souvislost lézí bílé hmoty s kognitivní poruchou – MCI i demencí včetně demence při AN (Breteler et al. 1994, Snowden et al. 1997, Blum et al. 2012). Větší nálož lézí bílé hmoty zvyšuje pravděpodobnost a rychlost progresu MCI do demence (Wolf et al. 2000). Pacienti s amnestickou MCI mají ve srovnání se zdravými kontrolami větší rozsah lézí bílé hmoty než pacienti s neamnestickou MCI (Lopez et al. 2003), přičemž amnestická MCI progreduje častěji do AN. Tento fakt by mohl svědčit pro potenciaci patogenetických mechanismů.

5.4.2 Mozkové mikrohemoragie

CMB představují drobná mikrokrvácení z poškozených malých cév mozku, histologicky jde o drobná ložiska hemosiderinu (Fazekas et al. 1999) projevující se na MR mozku jako malá

bodová hyposignální ložiska na gradient echo T2 vážených sekvencích. Častější výskyt byl zjištěn u pacientů s hemoragickými cévními mozkovými příhodami, u pacientů s VD, ale také u pacientů s AN (Cordonnier et al. 2006, Pettersen et al. 2008).

CMB lokalizované v hluboké bílé hmotě a infratentoriálně souvisí s poškozením cév hypertenzí, zatímco CMB lokalizované kortiko-subkortikálně souvisí s CAA, pro niž je charakteristické ukládání amyloidu ve stěnách cév a perivaskulárně. U pacientů s AN se CMB vyskytují v obou lokalizacích, avšak s kortiko-subkortikální převahou (Fazekas et al. 1999), což by hovořilo pro kombinaci patofyziologických mechanismů hypertenze ve středním věku a amyloidní angiopatie. Byla prokázána souvislost kortiko-subkortikální lokalizace CMB s APOE ε4 genotypem (Poels et al. 2010) a s výrazněji sníženou hladinou amyloidu-β v mozkomíšním moku (Goos et al. 2009). Z dostupné literatury vyplývá negativní dopad vícečetných CMB na kognici, méně jasná zůstává důležitost lokalizace CMB v tomto ohledu. Rovněž co se týče progresu MCI pacientů do demence při AN nebo tíže demence při AN, neexistuje mnoho důkazů pro vliv CMB. To však nemusí být nutně dáno tím, že CMB průběh onemocnění neovlivňují, ale například zkreslením studií zvýšenou úmrtností pacientů s CMB z důvodu hemoragických iktů (van der Flier 2012).

5.4.3 Porucha mozkové perfuze na perfuzním SPECT mozku

Vyšetření SPECT je funkční zobrazovací metoda, při němž je do těla pacienta intravenózně aplikováno radiofarmakum a jím vysílané gama záření je detekováno kamerou z různých úhlů. Výsledkem vyšetření jsou dvojrozměrné řezy trojrozměrného objektu podávající informaci o koncentraci radiofarmaka v daném místě – v případě perfuzního SPECT informaci o velikosti průtoku krve kapilárami. Jako radiofarmakum se používá ^{99m}Tc -hexametylpropylenaminoxim (^{99m}Tc -HMPAO). Vyšetřením lze posoudit především regionální rozdíly v mozkové perfuzi.

U pacientů s prodromální AN (studováno v rodinách s familiárním výskytem onemocnění z důvodu mutace genu pro presenilin 1) se vyskytuje lokální hypoperfuze amygdaly, hipokampu a gyru cinguli. Podobný nálezn byl zjištěn u pacientů s MCI (Johnson et al. 1998). U pacientů s již rozvinutým syndromem demence při AN je na perfuzním SPECT mozku patrné snížení perfuze v temporoparietální kůře korelující pozitivně s tíží a klinickými projevy choroby (DeKosky et al. 1990) a odpovídající i patologickému nálezu senilních plaků a neurofibrilárních smotků v těchto oblastech na post mortem analýzách (Jobst et al. 1998). Regionální hypoperfuze je pravděpodobně dána sníženou úrovní metabolismu degenerujících neuronů v těchto oblastech. Zajímavým nálezem je hypoperfuze temporoparietálních oblastí také u prodromální AN, neboť v tomto stadiu ještě neodpovídá klinice ani neuropatologickému obrazu (Meguro et al. 1999).

5.5 Postižení neurovaskulární jednotky u kognitivních poruch

Neurovaskulární jednotka je souhrnný název pro komplex mozkové cévy a okolních buněk zahrnující vaskulární a perivaskulární buňky, neurony a buňky glie. Tyto buňky jsou úzce propojené a zajišťují homeostázu mozkového mikroprostředí. Funkce neurovaskulární jednotky spočívá v regulaci toku krve, kontrole látkové výměny přes hematoencefalickou bariéru, zajištění imunitních odpovědí mozku a zajištění trofických funkcí prostřednictvím růstových faktorů. Narušením neurovaskulární jednotky je urychlena neuronální dysfunkce způsobující postižení kognice. Existují důkazy pro výrazné narušení struktury i funkce neurovaskulární jednotky u AN i VD.

Porucha struktury velkých intrakraniálních cév je způsobena především aterosklerózou, která je častější nejen u VD, ale i u AN než u zdravé populace. V případě malých cév dochází ke snížení počtu arteriol a kapilár, změně jejich tvaru (ve smyslu většího zakřivení) a ztlustění bazální membrány (Brown et al. 2007). Hyalinní degenerace stěny arteriol (u hypertenzní angiopatie) a akumulace amyloidu- β ve stěně korových arteriol (u AN nebo CAA) vedou k oslabení cévní stěny a většímu počtu CMB (Weller et al. 2009). Vzniká relativní astrocytóza a aktivace mikroglie (Simpson et al. 2007).

Cévní rizikové faktory AN i VD výrazně narušují všechny mechanismy cerebrovaskulární regulace (podrobněji popsány v kapitole 4 – Průtok krve mozkem, vaskulární demence) – mozkovou autoregulaci, neurovaskulární coupling i vazomotorickou reaktivitu (Jennings et al. 2005, Kim et al. 2008). Narušuje je i amyloid- β , který navíc působí silně vazokonstrikčně (Niwa et al. 2002). Buňky hladké svaloviny mozkových cév u AN mají hyperkontraktilní fenotyp, který snižuje klidový průtok a reaktivitu cév (Iadecola 2004).

Funkci hematoencefalické bariéry zajišťuje neurovaskulární jednotka díky pevným spojením mezi endotelovými buňkami a díky transportním systémům pro makromolekuly a ionty na lumenální i ablumenální pólu endotelu. Dysfunkce hematoencefalické bariéry je časným nálezem v lézích bílé hmoty u VD i AN, kde hraje kritickou roli v transportu amyloidu- β do mozku a z mozku. Cirkulující amyloid- β je do mozku transportován přenašeči pro konečné produkty glykace a naopak intracerebrální amyloid- β , který je produktem synaptické aktivity, je z mozku odstraňován pomocí Lipoprotein Receptor Protein 1 a P-glykoproteinu. Snížená exprese těchto receptorů podporuje ukládání amyloidu- β ve stěnách cév (Bell et al. 2009). Zvýšená hladina cirkulujícího amyloidu- β podporuje oxidativní stres a zánět (Gurol et al.) a vede ke zhoršení neuronální dysfunkce, která je podkladem kognitivního poklesu.

Trofická funkce neurovaskulární jednotky spočívá v recipročním vztahu – buňky endotelu zajišťují růstové faktory pro neurony a buňky glie, a ty naopak produkují růstové faktory

podporující buňky endotelu. Některé angiogenní signály nezbytné pro růst cév hrají roli i v neuroregeneraci a mají neuroprotektivní efekt. Na zhoršené trofické funkci neurovaskulární jednotky se podílejí prozánětlivé cytokiny, které navozují stav zvýšené rezistence na růstové faktory (Venters et al. 2000). Kromě toho je alterována exprese a signalizace růstových faktorů směřovaných k buňkám glie i endotelu, čímž dochází k prořidnutí mozkové sítě arteriol a kapilár, atrofii mozkové tkáně a snížení opravné funkce gliových buněk (Simpson et al. 2007).

Z popsaných funkcí neurovaskulární jednotky vyplývá propojenost celého systému a nezbytné fungování všech jeho složek.

5.6 Interakce mezi ischemií a neurodegenerací

U přibližně 40% starých pacientů s demencí jsou přítomny jak patologické změny charakteristické pro AN (senilní plaky a neurofibrilární klubka), tak patologické změny cévní (subkortikální léze bílé hmoty, lakuny, infarkty) (Jellinger 2008). Rozsah a lokalizace cévních změn hrají v těchto případech kritickou roli v expresi demence, neboť cerebrovaskulární onemocnění může zkrátit preklinickou fázi AN a urychlit progresi onemocnění. Otázkou zůstává vztah cévních a neurodegenerativních změn. Jednou z možností je aditivní efekt, tedy že výsledný kognitivní pokles je sečtením kognitivního efektu cévních a neurodegenerativních změn nezávisle na sobě. Druhou možností je efekt synergický, kdy výsledný kognitivní pokles je vyšší než pouhý součet efektu cévních a neurodegenerativních změn. Synergický efekt může existovat i na patogenní úrovni – tedy že poškození tkáně způsobené cévními faktory může zesilovat poškození tkáně způsobené neurodegenerací (Iadecola 2010).

Podle dostupných informací je efekt synergický pravděpodobný. Mozková ischemie snižuje clearance amyloidu- β a zároveň způsobuje zvýšení jeho produkce zvýšenou expresí β -sekretázy (Wen et al. 2004). Předpokládá se, že jednou z fyziologických rolí amyloidu- β může být jeho spoluúčast na ochranných mechanismech, které vedou k zabránění krvácení z malých cév. Tento reparační mechanismus, prospěšný u mladých lidí, může při chronické hypoperfuzi vést k ukládání amyloidu v cévách, který způsobí mikrovaskulární okluzi (Weller et al. 2007). Cévní dysfunkce způsobená amyloidem- β dále snižuje mozkovou perfuzi a cévní rezervu a tím zvyšuje náchylnost k ischemickému poškození. Tomu odpovídá zjištění, že pacienti s AN mají větší množství cerebrovaskulárních lézí. Některé cévní rizikové faktory však mohou zvýšit riziko AN bez zvýšení nálože senilních plaků a neurofibrilárních klubek – např. diabetes mellitus působí zvýšením množství mikroinfarktů. Co se týče vztahu cévních změn a patofyziologie proteinu tau, na zvířecích modelech podporuje ischemie fosforylaci tau

a hypertenze u zdravých starších osob zvyšuje množství neurofibrilárních klubek v hipokampu (Sparks et al. 1995) Celkově je však vztah ischemie a proteinu tau mnohem méně objasněn, než vztah cévních změn a amyloidu.

Zdá se, že účinek koexistujících cévních a neurodegenerativních změn na kognici může být zároveň synergistický i aditivní, v závislosti na tíži změn a stadiu onemocnění. V mírných stádiích AN mají i minimální cévní změny výrazný vliv na kognici (Snowdon et al. 1997), zatímco v pokročilejších stádiích mají i výraznější cévní změny efekt menší (Schneider et al. 2004).

6 Neurosonologie a její význam v kognitivní neurologii

Neurosonologické vyšetření je zobrazovací metoda umožňující zobrazit strukturu velkých extra- a intrakraniálních tepen a posoudit celkový funkční stav mozkového řečiště – relativní perfuzi mozku, odpor cév, cerebrovaskulární rezervní kapacitu. Jedná se o vyšetření neinvazivní, poměrně jednoduché na provedení (ovšem závisající na zkušenostech vyšetřujícího) a levné. V následujícím textu budou uvedeny možnosti neurosonologického vyšetření – princip vyšetření, měřitelné parametry a jejich význam a výsledky neurosonologických studií u pacientů s AN, VD a MCI. V kapitole 4 – Průtok krve mozkem, vaskulární demence a na **Obr. 3** a **4** je shrnuta anatomie mozkových cév. Do neurosonologického vyšetření zahrnujeme vyšetření transkraniální přes intaktní lebku a vyšetření extrakraniálních krčních tepen.

6.1 Transkraniální neurosonologické vyšetření

Existují dvě varianty transkraniálního ultrazvukového vyšetření: transkraniální dopplerovská sonografie (TCD, z anglického Transcranial Doppler) a transkraniální barevná duplexní sonografie (TCCS, z anglického Transcranial Color-Coded Sonography).

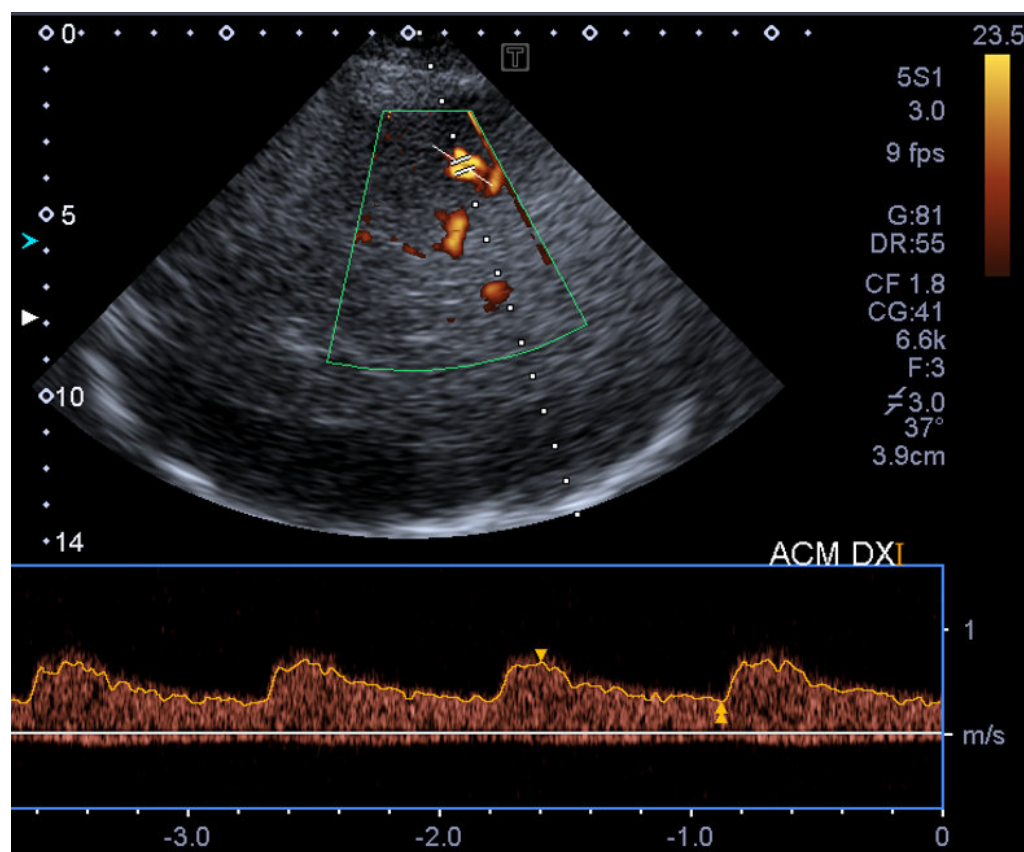
TCD umožňuje neinvazivně měřit průtok intrakraniálními tepnami, výsledkem je záznam v podobě dopplerovské křivky doprovázený zvukem, k vyšetření je nutná 1,5-2 MHz sonda. Vyšetřuje se přes intaktní lebku, standardně transtemporálním přístupem přes temporální kostní okno (vyšetření proximálních úseků ACA, MCA, PCA a distálního úseku ICA) a transforaminálním přístupem přes foramen magnum (vyšetření distálního úseku VA, kmene BA a případně mozečkových tepen, nejčastěji lze identifikovat arteria cerebelli inferior posterior). Volitelně lze v případě potřeby použít také transorbitální přístup přes orbitu (vyšetření karotického sifonu a arteria ophthalmica) a submandibulární přístup (vyšetření ICA). TCD byla poprvé popsána v roce 1982 Aaslidem a kol., (Aaslid et al. 1982). Nevýhodou vyšetření je jistá nepřesnost daná tím, že získaný signál je přiřazen ke konkrétní arterii pouze na základě zkušenosti vyšetřujícího a dle nepřímých parametrů jako je hloubka vyšetřovaného místa, pozice sondy a směr toku (**Obr. 5**). Chyba v identifikaci jednotlivých cév může vzniknout při anatomických variantách nebo při cévní patologii. Další velkou nevýhodou transkraniální dopplerovské sonografie je neschopnost správně měřit rychlosti. Důvodem je neznámý úhel mezi insonovanou cévou a ultrazvukovým svazkem (Bartels 2012).

Obr. 5 - Výstup transkraniálního dopplerovského vyšetření

Zdroj: Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol

Po více než 30 letech technického vývoje se neurosonologie výrazně posunula díky TCCS. TCCS poskytuje kromě dopplerovského záznamu toku i dvojrozměrný obraz – řez mozkiem. Kombinací těchto dvou modalit lze tedy získat barevné zobrazení intrakraniálních tepen, žil a splavů a posoudit anatomické poměry a morfologii mozkové tkáně ve škále šedi; v zobrazených cévách lze pak pomocí dopplerovského záznamu zhodnotit průtok. Mozkové cévy lze přesně identifikovat na základě jejich anatomického uložení s ohledem na další cévy nebo okolní struktury. Dnes je dokonce možná simultánní prostorová vizualizace ultrazvukových dat na importovaných snímcích magnetické rezonance. K vyšetření se používá 2-4 MHz sonda. Ve srovnání s TCD lze tedy navíc vyšetřit mozkový parenchym a některé cévy (přes transtemporální přístup navíc hluboké mozkové žíly, přes transforaminální přístup lze lépe identifikovat tři mozečkové tepny a arteria spinalis anterior, transfrontálním přístupem A2 úsek ACA a transokcipitálním přístupem hluboké mozkové žíly). TCCS také nabízí možnost vizuálně upravit insonační úhel a díky tomu jsou naměřené rychlosti toků v daných cévách mnohem přesnější ve srovnání s TCD (**Obr. 6**).

Obr. 6 – Výstup vyšetření transkraniální barevnou duplexní sonografií



Zdroj: Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol

Naopak výhodou TCD systémů, na rozdíl od TCCS systémů, je možnost použití držáků sondy, což je výhodné pro jakýkoliv monitoring, například monitoraci mikroembolů v MCA, díky stabilnější pozici sondy ve srovnání s ručním držením sondy vyšetřujícím.

Proveditelnost obou uvedených vyšetřovacích modalit je limitována zejména u starší populace z důvodu často nedostatečného kostního okna u 10-20 % pacientů (tloušťka kostní přepážky). V těchto případech lze využít echokonstrastní látku (Bartels 2012).

Při srovnávání neurosonologických studií je nutné je rozlišovat podle typu transkraniálního ultrazvukového vyšetření (TCD nebo TCCS), který byl použit. Pro relevantní měření rychlostí je vhodnější TCCS, jež umožňuje úhlovou korekci. Počet studií používajících TCCS je však limitovaný a většina dostupných dat je stále založena na TCD (Malojcic et al. 2017).

Zobrazení mozkového parenchymu pomocí B-módu na TCCS nemá pro pacienty s AN žádný klinický význam, na rozdíl od pacientů s nemocí Parkinsonovou (Vlaar et al. 2009). V následujícím textu budou popsány hlavní průtokové parametry zjistitelné při transkraniálním vyšetření: průtokové rychlosti a z nich odvozené indexy, cerebrovaskulární rezervní kapacita, vyšetření mozkové mikroembolizace a pravo-levého srdečního zkratu.

6.1.1 Průtokové rychlosti, index rezistence a pulzatility

Výstupem vyšetření průtoku krve tepnou je průtoková křivka charakterizovaná dvěma základními průtokovými rychlostmi (v cm/s) – rychlost na vrcholu systoly (PSV, z anglického Peak Systolic Velocity) a rychlost na konci diastoly (EDV, z anglického End-Diastolic Velocity). Z nich odvozená je průměrná průtoková rychlost (MFV, z anglického Mean Flow Velocity), obvykle vypočítaná automaticky přístrojem, avšak lze ji spočítat podle následujícího vzorce:

$$MFV = \frac{1}{3}PSV + \frac{2}{3}EDV$$

(Nicoletto a Burkman 2009)

Průtokové rychlosti podávají informaci o relativním průtoku mozkiem a pro každou tepnu existuje normální rozsah rychlostí odpovídající věku (Školoudík a Václavík 2006). S věkem rychlosti přirozeně klesají. Reprodukovatelnost měření průtokových rychlostí je dobrá, pokud vyšetření provádí zkušený vyšetřující.

Index pulzatility (PI, z anglického Pulsatility Index) a rezistenční index (RI, z anglického Resistance Index), bezrozměrné veličiny vypočítané rovněž automaticky přístrojem, informují o odporu cévního řečiště. Lze je vypočítat i manuálně z hodnot průtokových rychlostí podle následujících vzorců:

$$RI = \frac{(PSV - EDV)}{PSV}$$

$$PI = \frac{(PSV - EDV)}{MFV}$$

(Školoudík et al. 2003)

Pro PI a RI rovněž existují normy odpovídající věku, jejich hodnoty s věkem vzrůstají (Bakker et al. 2004). Jejich přesný patofyziologický význam není zcela jasný, neboť mohou být ovlivněny řadou jiných hemodynamických faktorů včetně mozkového perfuzního tlaku (rozdíl mezi středním arteriálním tlakem a středním intrakraniálním tlakem) a reologickými vlastnostmi krve (např. hematokritem) (Michel a Zernikow 1998, de Riva et al. 2012).

Existuje řada studií srovnávající průtokové rychlosti u pacientů s demencí a zdravých kontrol. Mnoho studií zjistilo snížené průtokové rychlosti u pacientů s demencí při AN ve

srovnání s kontrolami (Caamano et al. 1993, Sun et al. 2007, Vicenzini et al. 2007, Claassen et al. 2009, Stefani et al. 2009, Gucuyener et al. 2010, Roher et al. 2011). V těchto projektech byla nejčastěji posuzovanou tepnou MCA, ostatní tepny Willisova okruhu (PCA, ACA) byly studovány méně často. Nejčastěji sníženou průtokovou rychlostí v MCA u AN pacientů byla MFV (Vicenzini et al. 2007, Claassen et al. 2009, Stefani et al. 2009, Roher et al. 2011). Relativní konzistentnost nálezů právě v MCA by mohla být vysvětlena tím, že MCA zásobuje parietální a temporální lalok, které jsou u AN nejvíce postiženy. Co se týče rychlostí PSV a EDV, nálezy se liší mezi jednotlivými studiemi a studovanými tepnami (Caamano et al. 1993, Sun et al. 2007, Gucuyener et al. 2010). Podle rozsáhlé longitudinální populační studie měli pacienti s vyššími rychlostmi v MCA menší pravděpodobnost rozvoje AN. Ve srovnání AN a VD, většina studií nenalezla rozdíl v průtokových rychlostech, kromě studie Riese et al (Ries et al. 1993), která uvádí horší průtokové rychlosti u VD ve srovnání s AN a kontrolami. Dvě studie srovnávající MCI a zdravé kontroly nenalezly rozdíl v průtokových rychlostech (Anzola et al. 2011, Roher et al. 2011).

Nejčastěji studovaným parametrem týkajícím se odporu mozkových cév byl PI. Řada studií našla zvýšený PI u pacientů s AN nebo VD ve srovnání se zdravými kontrolami (Provinciali et al. 1990, Roher et al. 2006, Stefani et al. 2009, Anzola et al. 2011, Roher et al. 2011). Některé studie uvádějí významněji zvýšený PI u VD než u AN (Caamano et al. 1993, Biedert et al. 1995, Sattel et al. 1996), zatímco některé projekty tento rozdíl mezi typem demence nepotvrdily (Foerstl et al. 1989, Provinciali et al. 1990, Vicenzini et al. 2007). Výsledky neurosonologických studií týkajících se průtokových rychlostí, RI a PI jsou uvedeny v **Tab. 9**.

6.1.2 Cerebrovaskulární rezervní kapacita

Dalším důležitým parametrem, jež se dá získat výpočtem z hodnot průtokových rychlostí, je cerebrovaskulární rezervní kapacita – schopnost změny průsvitu mozkových arteriol v reakci na změnu hladiny kyslíku či oxidu uhličitého (CO₂) v krvi (vazodilatace při hypoxii a hyperkapnii). Měření cerebrovaskulární rezervní kapacity se v klinické praxi nejčastěji používá u pacientů s chronickým uzávěrem ICA před revaskularizačním zákrokem (endarterektomie nebo katetrizace) ke zhodnocení kvality cirkulace za okluzí. Cerebrovaskulární rezerva se přirozeně snižuje s věkem (Peisker et al. 2010) a odpovídá poruše cévního systému, která vede nejen k hypoperfuzi, ale také zvyšuje celkovou mortalitu (Portegies et al. 2014).

Při testování cerebrovaskulární rezervní kapacity je nutno během vyšetření aplikovat vazoaktivní stimulus – podání vazoaktivní látky jako je například acetazolamid či vyvolání změny hladiny CO₂ v arteriální krvi.

Hlavní výhodou podání acetazolamidu je, že výsledek není závislý na spolupráci s vyšetřovaným subjektem, avšak byla zaznamenána určitá individuální variabilita v odpovědi organismu na tuto látku. Jak koncentrace v séru, tak cerebrovaskulární odpověď na konkrétní hladinu se mezi jednotlivci liší (Fierstra et al. 2013). V neurosonologických studiích se nejčastěji využívá změny koncentrace CO₂ v arteriolách. To lze navodit přímo inhalací CO₂ nebo také zadržením dechu, i když v tomto případě moduluje cerebrovaskulární rezervu také hypoxémie. Ve srovnání tří vazoaktivních stimulů pro stanovení cerebrovaskulární rezervní kapacity pomocí ultrazvuku (aplikace acetazolamidu, inhalace CO₂, zadržení dechu) korelují všechny tři metody dobře se ¹³³Xe-SPECT (Bishop et al. 1986, Dahl et al. 1992, Muller et al. 1995) (standardní metoda stanovení cerebrovaskulární rezervy), přičemž metoda zadržení dechu je sice z těchto tří nejméně přesná avšak dostačující jako první skriningové vyšetření (Markus a Harrison 1992, Muller et al. 1995). Ve srovnání se scintigrafickými technikami je ultrazvukové vyšetření neinvazivní a méně nákladné.

Cerebrovaskulární rezervní kapacita je vyjádřena jako procentuální nárůst střední průtokové rychlosti po vazoaktivním stimulu. U zdravých osob dochází následkem zvýšení hladiny oxidu uhličitého v krvi ke zvýšení průtokových rychlostí. U pacientů s vyčerpanou rezervní kapacitou ke zvýšení průtokových rychlostí nedochází nebo dochází dokonce k jejich snížení. V případě, že je jako stimulus použito zadržení dechu, lze cerebrovaskulární rezervní kapacitu vydělit délkou trvání zadržení dechu a vyjádřit jako tzv. index zadržení dechu (BHI, z anglického Breath-Holding Index):

$$BHI = \frac{(MFV_{basal} - MFV_{BH})}{MFV_{basal}} \times 100$$

$$BHI = \frac{MFV_{basal} - MFV_{BH}}{t_{BH}} \times 100$$

(Markus a Harrison 1992)

BHI – index zadržení dechu

MFV_{basal} – MFV za klidových podmínek

MFV_{BH} – MFV po zadržení dechu

t_{BH} – čas zadržení dechu

Za hraniční hodnotu pro odlišení patologické a fyziologické cerebrovaskulární rezervní kapacity se považuje BHI 0,69 (Vernieri et al. 1999) – tato hodnota byla stanovena na základě vyšetření pacientů se stenózou karotid, použitou vyšetřovací modalitou bylo TCD. U zdravých jedinců se hodnoty BHI pohybují mezi 1,03 and 1,65 (Zavoreo et al. 2012). BHI je lineárním indexem, proto není rozdíl mezi krátkým (<27 s) a dlouhým (>27 s) časem zadržení dechu (Markus a Harrison 1992). Možnou chybu měření vyvolanou Valsalvovým efektem lze odstranit tím, že zadržení dechu následuje po expiraci či po normálním nádechu (ne po

maximálním nádechu). Měření lze několikrát zopakovat a použít průměrnou hodnotu pro každou hemisféru.

Výsledky studií cerebrovaskulární rezervní kapacity v souvislosti s kognitivním poklesem jsou více konzistentní než v případě průtokových rychlostí. Řada studií prokázala horší cerebrovaskulární rezervní kapacitu v MCA u AN pacientů v reakci na hyperkapnické (Bar et al. 2007, Lee et al. 2007, Vicenzini et al. 2007, Stefani et al. 2009) nebo hypokapnické podněty (Provinciali et al. 1990, Stefani et al. 2009) než u zdravých kontrol. Pouze u dvou studií s menším počtem pacientů se tento nálezn lišil (Matteis et al. 1998, Claassen et al. 2009). Výsledek jedné z těchto studií může být ovlivněn výběrem velmi mírných případů AN (průměrné MMSE 25) (Claassen et al. 2009). Zdravé subjekty s vyšší cerebrovaskulární rezervou mají nižší pravděpodobnost rozvoje kognitivního poklesu v budoucnu (AN nebo VD) (Ruitenberg et al. 2005) a MCI pacienti s patologickými hodnotami BHI mají větší riziko progresu do demence než pacienti s normálními hodnotami (Viticchi et al. 2012, Lim et al. 2018). Přestože porušení cerebrovaskulární rezervní kapacity je významnější u VD, zdá se, že mikroangiopatie je přítomna u obou typů demence (Bar et al. 2007, Vicenzini et al. 2007). V longitudinálních studiích koreloval BHI významně s výsledky některých neuropsychologických testů: MMSE a ADAS-Cog (Silvestrini et al. 2006).

Na snížené cerebrovaskulární rezervě se v případě VD i AN jistě podílí mikroangiopatie na podkladě cévních rizik. Pro současnou roli amyloidu svědčí i nálezy kompromitované cerebrovaskulární reaktivity u cerebrální amyloidové angiopatie (Menendez-Gonzalez et al. 2011), kde ukládání amyloidu ve stěnách cév je podstatou onemocnění. O multifaktoriálním postižení neurovaskulární jednotky u AN i VD svědčí i terapeutické pokusy s inhibitory acetylcholinesterázy (galantamin nebo donepezil). Acetylcholin je nezbytný pro vazodilataci a byl prokázán nárůst průtokových rychlostí a zlepšení cerebrovaskulární rezervy po léčbě inhibitory acetylcholinesterázy (Bar et al. 2007, Ghorbani et al. 2010).

Vliv mikroangiopatie a narušené cerebrovaskulární rezervy na kognitivní stav lze dokumentovat i srovnáním s pacienty s „asymptomatickou“ stenózou či okluzí karotidy. V případech závažné stenózy nebo okluze s nedostatečným kolaterálním cévním zásobením vyčerpává chronická hypoperfuze cerebrovaskulární rezervu. To lze prokázat různými vyšetřovacími metodami včetně TCD s použitím BHI. (Balestrini et al. 2013, Zavoreo et al. 2013). Snížená cerebrovaskulární rezervní kapacita koreluje s kognitivním poklesem (Zavoreo et al. 2012).

Cerebrovaskulární rezervní kapacita by neměla být zaměňována za neurovaskulární coupling – proces, ve kterém regionální aktivace mozku vyvolá lokální zvýšení průtoku. Oba fenomény jsou založeny na jiném mechanismu – neurovaskulární coupling je pravděpodobně založen na zvýšení produkce laktátu v mozkové tkáni při stimulu (Lin et al. 2010). Může být testován například pomocí kognitivního úkolu, pohybu ruky, vizuálního stimulu apod. Na

TCD se hodnotí nárůst průtokových rychlostí danou tepnou během podnětu. V souvislosti s kognitivním poklesem byla často testována reaktivita PCA na zrakový podnět – předpokládá se, že funkce okcipitálního laloku, jež je zásobován PCA, by měla být zachována až do pozdních stadií AN, na rozdíl od VD. Výsledky těchto projektů byly nejednoznačné (Asil a Uzuner 2005, Rosengarten et al. 2007, Gucuyener et al. 2010), stejně tak studie neurovaskulárního couplingu v MCA (Matteis et al. 1998). Opět je zajímavý terapeutický pokus s inhibitory acetylcholinesterázy – byl prokázán nárůst průtokových rychlostí v PCA a MCA v reakci na čtení textu po čtyřtýdenní léčbě donepezilem oproti stavu před léčbou (Rosengarten et al. 2006).

Stejně tak by cerebrovaskulární rezervní kapacita měla být rozlišována od mozkové autoregulace v užším slova smyslu, tedy mechanismu stabilizujícího průtok krve mozkem při změnách krevního tlaku (van Beek et al. 2008). Na rozdíl od cerebrovaskulární rezervní kapacity je mozková autoregulace řízena z oblasti velkých tepen a u AN pacientů se zdá být zachována (Zazulia et al. 2010).

Výsledky neurosonologických studií týkajících se cerebrovaskulární rezervní kapacity a neurovaskulárního couplingu jsou uvedeny v **Tab. 9**.

6.1.3 Spontánní mozková mikroembolizace a paradoxní embolizace

Pomocí TCD či TCCS lze monitorovat mozkovou mikroembolizaci. Mikroemboly mohou pocházet z aterosklerotických plátů v aortě a extrakraniálních tepnách, z umělých srdečních chlopní nebo z žilní krve, která projde přes pravo-levé srdeční zkraty (foramen ovale patens, atriální septální defekty). Spontánní mikroembolizaci lze měřit během delších časových úseků pomocí držáků ultrazvukové sondy upevněných na hlavu pacienta, obvykle po dobu 1-24 h, sledováním kontinuity toku v obou MCA. Přítomnost mikroembolizace je zjištěna na základě tzv. signálů HITS (z anglického High Intensity Transient Signal) – krátkých grafických a zvukových fenoménů v průběhu průtokové křivky. Počítáním četnosti HITS lze odhadnout závažnost mikroembolizace.

Chronická nerozpoznaná mozková mikroembolizace může vést ke kognitivnímu poklesu. Závažná stenóza nebo okluze karotidy, která je s mikroembolizací spojována, může vést ke kognitivnímu poklesu u jinak asymptomatických pacientů (Balucani et al. 2012). Roli zde hraje roli nejen mikroembolizace, ale i chronická hypoperfuze (Demarin et al. 2012). Je známo, že karotická endarterektomie může kognitivní stav nejen zlepšit, ale i zhoršit – toto zhoršení je spojováno s mikroembolizací během zákroku a s hyperintenzitami bílé hmoty na MR mozku postoperativně (Maggio et al. 2013). Vyšší výskyt mozkové mikroembolizace a následného kognitivního poklesu byl zjištěn i po zákrocích na koronárních tepnách.

Existuje pouze malé množství prací zabývajících se přítomností či závažností mikroembolizace u AN. Zdá se, že výskyt mikroembolizace je vyšší u pacientů s demencí (AN i VD) než u zdravých kontrol (Purandare et al. 2005, Purandare et al. 2006). Jiná studie prokázala více mikroembolů pouze u pacientů s VD, ale ne u pacientů s AN (Pancak et al. 2016). U pacientů s AN i VD s prokázanou mikroembolizací byla zjištěna rychlejší progresse kognitivního poklesu, rychlejší deteriorace v aktivitách denního života a vyšší míra neuropsychiatrických symptomů během 18-měsíčního sledování než u pacientů bez mikroembolizace (Purandare et al. 2012).

Spontánní mozková mikroembolizace se vyskytuje nejen u postižení tepen aterosklerózou či u onemocnění levých srdečních oddílů, ale také v případě venózních onemocnění v kombinaci s pravo-levými srdečními zkraty (atriální septální defekty, foramen ovale patens nebo extrakardiální plicní zkraty). Pravo-levé srdeční zkraty mohou být zjištěny neurosonologicky monitorací HITS po intravenózní aplikaci roztoku mikrobublin (napěněný fyziologický roztok nebo hydroxyethyl škrob). Vyšetření se provádí za podmínek normální respirace a poté během Valsalvova manévru, který obrátí tlakové poměry v pravých a levých srdečních oddílech a umožní průchod septálním defektem z pravé síně do levé většímu množství bublin. Závažnost zkratu se odhaduje pomocí množství detekovaných HITS. Přesnost TCD vyšetření ve srovnání s transesofageální echokardiografií jakožto zlatým standardem se podle údajů v literatuře pohybuje v rozmezí od 68 do 100%, přičemž někteří autoři prokázali naopak ještě vyšší přesnost TCD metody (Nemec et al. 1991). Senzitivita a reprodukovatelnost vyšetření se zvyšuje, pokud je provedeno dvakrát za sebou (včetně Valsalvova manévru) (Droste et al. 1999).

V pilotní studii na přítomnost pravo-levých srdečních zkratů srovnávající pacienty s demencí (AN i VD) se zdravými kontrolami (Purandare et al. 2005) byl prokázán signifikantní rozdíl. Tyto výsledky však pozdější studií nebyly potvrzeny (Purandare et al. 2006). Přítomnost intrakardiálních pravo-levých zkratů byla 29 % u pacientů s AN a 32 % u pacientů s VD, což je mírně vyšší než obvykle uváděných 20-25 % v populaci (Hara et al. 2005).

Výsledky neurosonologických studií týkajících se spontánní mozkové mikroembolizace a paradoxní embolizace jsou uvedeny v **Tab. 10**.

6.2 Extrakraniální neurosonologické vyšetření

Extrakraniální duplexní sonografie slouží ke zhodnocení průtokových rychlostí a indexů v CCA, ECA, ICA, VA, jejich morfologie, přítomnosti aterosklerotických plátů a tloušťky

intima-media (IMT, z anglického Intima-Media Thickness). Lze také vypočítat celkovou perfuzi mozku.

6.2.1 Aterosklerotické pláty a IMT

Co se týče průtokových rychlostí v CCA, ICA, ECA a extrakraniálním úseku VA, měří se stejné průtokové rychlosti jako v intrakraniálních tepnách, tedy PSV a EDV, z nichž se dá dále vypočítat MFV a indexy RI a PI. Jejich stanovení má význam především ve vztahu k určení případné stenózy tepny na podkladě aterosklerózy.

V karotických tepnách, především ICA a CCA, je častá přítomnost aterosklerózy. Aterosklerotický plát je definován jako fokální struktura na stěně cévy o tloušťce více než 1,5 mm od rozhraní adventitie a medie a vyčnívající do arteriálního lumen. Při posuzování tíže aterosklerózy karotických tepen je nutno posuzovat počet, proporce a lokalizace plátů a přítomnost stenózy karotidy způsobené plátem. Závažnost stenózy se určuje podle průtokových rychlostí v zúženém místě, reziduálního lumen a poměru průtokových rychlostí v ICA a CCA. Na standardizaci stanovení tíže stenózy byl kladen velký důraz vzhledem ke správné indikaci karotické endarterektomie. Validita a reprodukovatelnost vyšetření jsou dostatečné pro klinické i výzkumné účely, pokud jsou splněny technické a personální podmínky.

Karotická IMT je definována jako vzdálenost mezi rozhraním adventitie-medie a rozhraním intima-lumen, měří se na CCA 1-2 cm proximálně od bifurkace, případně méně často na ICA. Měří se pomocí automatických analyzátorů implementovaných ve většině dnešních ultrazvuků. Obecně je IMT považována za marker aterosklerózy a je to dobrý prediktor budoucích cévních příhod (Lorenz et al. 2007). Přesnost měření IMT je dobrá, pokud jsou splněna technická, metodologická a personální kritéria (Gonzalez et al. 2008, Stein et al. 2009). Díky těmto kritériím jsou validita a reprodukovatelnost měření IMT dostatečné pro klinické i výzkumné účely a IMT je součástí guidelines pro zhodnocení kardiovaskulárního rizika (Stein et al. 2009, The Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention Developed in collaboration with the International Atherosclerosis Society 2011).

Vaskulární rizikové faktory sdílené AN i VD (hypertenze, kouření, diabetes mellitus dyslipidémie) jsou zároveň rizikovými faktory aterosklerózy. Není tedy překvapivé, že výsledky dvou velkých částí Rotterdamské studie potvrdily asociaci aterosklerózy a demence (Hofman et al. 1997, van Oijen et al. 2007). Průřezová analýza zjistila zvýšenou pravděpodobnost demence (AN i VD) u osob s výraznější aterosklerózou karotid. Longitudinální část studie poukázala na asociaci vyšší IMT s větším rizikem rozvoje AN v krátkodobém sledování. Tento efekt byl snížen v dlouhodobém sledování, pravděpodobně z důvodu zvýšené mortality v populaci s vyšší IMT (van Oijen et al. 2007). Jedna studie,

ovšem s malým počtem subjektů, nenalezla významný rozdíl ve výskytu aterosklerózy karotid a vyšší IMT (považována za incipientní aterosklerózu karotid) mezi AN a VD (Morovic et al. 2009).

V tomto kontextu je zajímavý výskyt kognitivního poklesu u asymptomatické stenózy karotid. Závažná stenóza karotidy (70-99%) či její okluze mohou být asociovány s kognitivním poklesem u pacientů bez jiných klinických projevů cerebrovaskulárního onemocnění (Balucani et al. 2012). Tíže postižení závisí na kvalitě kolaterální cirkulace. Charakter kognitivního postižení je ovlivněn stranou postižené karotidy – u levostranných stenóz bývá častější postižení verbální paměti, zatímco u pravostranných stenóz bývá výraznější vizuokonstrukční deficit (Balucani et al. 2012). Roli hrají pravděpodobně dva procesy – mikroembolizace a hypoperfuze (Demarin et al. 2012). Karotická endarterektomie nebo karotický stenting a následná reperfúze mohou kognitivní výkon zlepšit, avšak zároveň může během obou zákroků dojít k mikroembolizaci a hypoperfúzi způsobující zhoršení kognitivních funkcí.

Přestože IMT je vyšší u pacientů s AN ve srovnání se zdravou populací, nekorelovala s výkonem v neuropsychologických testech v průřezové studii (Modrego et al. 2008). V longitudinální studii však IMT a tíže aterosklerózy karotid u AN pacientů korelovala s progresí kognitivního poklesu (Silvestrini et al. 2009, Silvestrini et al. 2011). Abnormální hodnoty IMT významně zvyšovaly riziko konverze amnestické MCI do AN (Viticchi et al. 2012). V longitudinální studii zahrnující šestiměsíční léčbu galantaminem (inhibitor acetylcholinesterázy) měli pacienti se vstupně nižší IMT lepší odpověď na léčbu (Modrego et al. 2009). Tyto výsledky svědčí pro pomalejší progresi AN u pacientů s menší cerebrovaskulární zátěží.

Výsledky neurosonologických studií týkajících se IMT a průtokových parametrů karotidami jsou uvedeny v **Tab. 11**.

6.2.2 Celková perfúze mozku

Ultrazvukovým vyšetřením lze stanovit i celkovou perfúzi mozku – změřením průtokových rychlostí v karotických a vertebrálních arteriích a jejich vynásobením průřezem cév (průměr průřezu v systole a diastole). Výsledky získané touto metodou jsou srovnatelné s měřením pomocí SPECT (u zdravých osob průměrně 54 ml/100 g/min (Schöning et al. 1994)). Nevýznamná nepřesnost v měření průtokových rychlostí a průřezu cévy může vést k významné nepřesnosti vypočítané celkové perfúze mozku, až 10 %, ale přesnost a reprodukovatelnost vyšetření jsou dostačující, pokud je vyšetření zopakováno a je vypočítán průměr.

Celková perfuze mozku klesá s věkem (Dorfler et al. 2000) a objemem mozkového parenchymu (van Es et al. 2010). Některé neurosonologické studie prokázaly výrazně nižší celkovou perfuzi mozku u AN i VD než u zdravých kontrol stejného věku (Schreiber et al. 2005). Tomu odpovídá i nález nižších průtokových rychlostí ICA u AN pacientů ve srovnání se zdravými kontrolami (snížená PSV i EDV) v jedné studii (Gusti et al. 2004). Souvislost celkové perfuze mozku s mozkovou atrofií je nízká (van Es et al. 2010). V ultrazvukové studii tří skupin pacientů s dokumentovanou atrofií mozku (AN, VD a kognitivně zdravé kontroly) byla prokázána významně nižší celková mozková perfuze u pacientů s demencí než u osob bez kognitivního poklesu. Mezi dvěma uvedenými typy demence nebyl prokázán významný rozdíl (Albayrak et al. 2006). Detaily neurosonologických projektů týkajících se celkové perfuze mozku u AN jsou uvedeny v **Tab. 12**.

Tab. 9 – Výsledky neurosonologických studií týkajících se průtokových rychlostí, indexů RI a PI, cerebrovaskulární rezervní kapacity a neurovaskulárního couplingu u pacientů s kognitivním poklesem

Autor	Cíl studie	Typ studie	MCI n	AN n	VD n	Kontroly n	Parametry	Výsledky
Bar 2007	CVR u AN, VD a zdravých kontrol, CVR po léčbě galantaminem	Průřezová a longitudinální		17	17	20	Průtokové rychlosti v MCA v klidu a po inhalaci CO ₂ u AN, VD a kontrol, opakování po 5 týdnech léčby galantaminem	CVR v MCA snižena u AN a VD oproti kontrolám, zlepšení CVR po léčbě galantaminem u AN i VD
Caamano 1993	Srovnání průtokových rychlostí v MCA a BA u AN, VD a kontrol	Průřezová		12	12	12	Průtokové rychlosti v pravé a levé MCA a BA	Snížené průtokové rychlosti u pacientů s demencí
Claassen 2009	Srovnání neurosonologických parametrů u časně AN a kontrol	Průřezová		9		8	Průtokové rychlosti a RI v MCA, tlak krve	Snížené průtokové rychlosti a zvýšená rezistence u AN
Ghorbani 2010	Zhodnocení efektu donepezilu na průtokové rychlosti u pacientů s AN	Longitudinální		11			Průtokové rychlosti v PCA a MCA v čase nula a po 4 týdnech léčby 5 mg donepezilu a dalších 4 týdnech léčby 10 mg donepezilu	Zvýšená PSV a MFV v MCA, a MFV a EDV v PCA po léčbě 10 mg donepezilu
Lee 2007	Zhodnocení CVR u AD a kontrol	Průřezová		17		17	Průtokové rychlosti a PI v MCA oboustranně za klidových podmínek a po 5 minutách dýchání vydechovaného vzduchu	Žádný rozdíl mezi MFV a PI za klidových podmínek u AN a kontrol, CVR významně snižena oboustranně u AN
Likitjaroen 2009	Srovnání CVR u AN a VD	Průřezová		9	9		Průtokové rychlosti v MCA za normálních podmínek a po 1000 mg i.v. acetazolamidu	Nevýznamně lepší CVR u AN než u VD
Lim 2018	Souvislost CVR s progresí MCI	Longitudinální	68				MFV, PI, BHI v MCA ročně po dobu dvou let	Vyšší PI a nižší BHI spojen s progresí MCI do AN
Menendez-Gonzalez 2011	Srovnání CVR u AN, CAA a kontrol	Průřezová		17		20	Průtokové rychlosti v MCA v klidu a po zadržení dechu	CVR nižší u AN a CAA než u kontrol, žádný rozdíl mezi AN a CAA

Autor	Cíl studie	Typ studie	MCI n	AN n	VD n	Kontroly n	Parametry	Výsledky
Provinciali 1990	Srovnání CVR u AN, VD a kontrol	Průřezová		20	20	25	Průtokové rychlosti a PI v MCA v klidu, po hyperventilaci, apnee a 5 min dýchání vydechaného vzduchu	Vyšší PI a menší pokles průtokových rychlostí po hyperventilaci u AN i VD; klidové průtokové rychlosti a odpověď na hyperkapnii menší u VD než u AN a kontrol
Ries 1993	Přínos TCD v rozlišení AN a multiinfarktové demence	Průřezová		24	17	64	Průtokové rychlosti ve všech velkých intrakraniálních tepnách oboustranně, effective pulsatility range v MCA	Rozdíl v MFV, EDV a effective pulsatility range u VD ve srovnání s AN a kontrolami
Roher 2006	Srovnání neurosonologických parametrů v intrakraniálních tepnách u AN a kontrol	Průřezová		25		30	MFV a PI v 16 místech Willisova okruhu	Vyšší PI u AN, nevýznamně nižší MFV u AN Higher PI in AD
Roher 2011	Přínos TCD v diagnostice a prevenci AN	Průřezová	11	42		50	Průtokové rychlosti na 16 místech Willisova okruhu	Významný rozdíl v MFV a PI v levém sifonu, levé ICA a pravé distální MCA mezi AN a kontrolami
Ruitenber 2005	Korelace průtokových rychlostí a CVR s kognitivním poklesem a atrofií hipokampu u běžné populace	Longitudinální		13	1	1718	Průtokové rychlosti v MCA v klidu a po 5 min inhalace 5% CO ₂	Vyšší PSV, MFV, EDV – méně pravděpodobný rozvoj demence, větší objem hipokampu a amygdaly. Žádná asociace CVR a přítomnosti demence
Silvestrini 2006	Vliv poškození mozkové hemodynamiky na vývoj kognitivního postižení u AN	Longitudinální		53			Průtokové rychlosti v MCA v klidu a po zadržení dechu v čase 0 a 12 měsíců, během této doby 3 měsíce donepezil 5 mg, poté 10 mg	Pozitivní korelace neuropsychologických testů s BHI, věkem a DM
Stefani 2009	Srovnání neurosonologických parametrů u AN a kontrol	Průřezová		40		40	Průtokové rychlosti, PI a BHI v MCA	Vyšší PI, nižší MFV a BHI v MCA u AN než u kontrol

Autor	Cíl studie	Typ studie	MCI n	AN n	VD n	Kontroly n	Parametry	Výsledky
Sun 2007	Průtokové rychlosti u MCI a kontrol	Průřezová	30			30	Průtokové rychlosti v ACA, MCA, BA	Snížené PSV, MFV a EDV v MCA a ACA u MCI ve srovnání s kontrolami
Vicenzini 2007	Srovnání neurosonologických parametrů u AN, VD a kontrol Comparison of flow velocities, PI and CVRC in AD, VD, and controls	Průřezová		60	58	62	Průtokové rychlosti v MCA za klidových podmínek, po hyperventilaci a inhalaci CO ₂	Vyšší PI, nižší MFV a CVR u AN a VD než u kontrol
Viticchi 2012	Spojitost aterosklerózy karotid a CVR s konverzí z MCI do demence při AN	Longitudinální	117	21			IMT a pláty v CCA, BHI v MCA	Spojitost vyšší IMT a nižšího BHI s rychlejší progresí z MCI do demence
Wolters 2016	Spojitost CVR a rizika demence v běžné populaci	Longitudinální		171		1458	Průtokové rychlosti v MCA v klidu a po 5 min inhalace 5% CO ₂	Vyšší CVR spojena s menším rizikem AN a demence obecně
Asil 2005	Zhodnocení neurovaskulárního couplingu v okcipitálním laloku u AN, VD a kontrol	Průřezová		15	12	9	Průtokové rychlosti v PCA během otevřených očí a zavřených očí	Významný nárůst průtokových rychlostí po stimulu u všech tří skupin; nárůst významně nižší u VD než u AN a kontrol
Gucuyener 2010	Neurovaskulární coupling v PCA u AN, depresivní pseudodemence a kontrol	Průřezová		11		10	Průtokové rychlosti v obou PCA simultánně, za klidového stavu a během zrakového stimulu	Nižší průtokové rychlosti v klidu a během stimulu u AN a depresivní pseudodemence než u kontrol; porucha neurovaskulárního couplingu pouze u AN

Autor	Cíl studie	Typ studie	MCI n	AN n	VD n	Kontroly n	Parametry	Výsledky
Matteis 1998	Srovnání neurovaskulárního couplingu u AN, VD, a kontrol.	Průřezová		10	10	20	Průtokové rychlosti v MCA během apnoe, během pohybu ruky a během kognitivního stimulu	Reaktivita na apnoe nižší u VD; pohyb ruky – kontralaterální nárůst toku u AN a kontrol, bilaterální nárůst u VD; kognitivní stimulus – bilaterální nárůst toku u AN a VD, stranově odpovídající nárůst u kontrol
Rosengarten 2006	Vliv léčby ACHEI na vazoregulaci u AN	Longitudinální		8		16	Průtokové rychlosti v PCA a MCA v klidu a během stimulace (čtení textu) v čase 0, po 4 týdnech 5 mg donepezilu a dalších 4 týdnech 10 mg donepezilu	Snížení attenuation parameter po 10 mg donepezilu u AN = na dávce závislé zlepšení funkčního vaskulárního postižení
Rosengarten 2007	Srovnání neurovaskulárního couplingu u AN, VD a kontrol	Průřezová		15	10	15	Průtokové rychlosti v PCA a MCA v klidu a během stimulace (čtení textu)	Nižší nárůst PSV u VD

ACA – arteria cerebri anterior; ACHEI – inhibitor acetylcholinesterázy; AN – Alzheimerova nemoc; BA – arteria basilaris; BHI – breath-holding index; CAA – cerebrální amyloidní angiopatie; CVR – cerebrovaskulární rezervní kapacita; DM – diabetes mellitus; EDV – End diastolic velocity; ICA – arteria carotis interna; MCA – arteria cerebri media; MCI – míra kognitivní poruchy; MFV – Mean flow velocity; PCA – arteria cerebri posterior; PI – index pulzatility; PSV – Peak systolic velocity; VD – vaskulární demence;

Tab. 10 – Výsledky neurosonologických studií týkajících se spontánní mozkové mikroembolizace a paradoxní embolizace pravo-levými zkraty u pacientů s kognitivním poklesem

Autor	Cíl studie	Typ studie	MCI n	AN n	VD n	Kontroly n	Parametry	Výsledky
Pancak 2016	Spontánní mozková mikroembolizace u AN, VD, arteriální hypertenze a kontrol	Průřezová		19	19	20	Spontánní mozkové mikroemboly v MCA během 1 h monitoringu	Vyšší míra mikroembolizace u VD ve srovnání s ostatními skupinami
Purandare 2005	Spontánní mozková mikroembolizace, pravo-levé oběhové zkraty a ateroskleróza carotid u demence a kontrol	Průřezová		24	17	16	Spontánní mozkové mikroemboly a přítomnost bublin v MCA, PSV v ICA	Větší míra mikroembolizace u VD než u kontrol, u AN nevýznamně; pravo-levé zkraty častější u demence než u kontrol, žádný rozdíl v přítomnosti stenózy karotid mezi demencí a kontrolami
Purandare 2006	Spontánní mozková mikroembolizace, pravo-levé cirkulační zkraty a ateroskleróza carotid u demence a kontrol	Průřezová		85	85	150	Spontánní mozkové mikroemboly a přítomnost bublin v MCA, PSV v ICA	Větší míra mikroembolizace u VD a AN než u kontrol, žádný rozdíl v přítomnosti zkratů nebo stenóze carotid mezi demencí a kontrolami
Purandare 2012	Spojitost spontánní mozkové mikroembolizace s etiologií a progresí kognitivního poklesu a s přítomností deprese u demence a kontrol	Longitudinální		84	60		Spontánní mozková mikroembolizace v MCA každých 6 měsíců během 18 měsíců	Rychlejší pokles kognitivních funkcí, vyšší míra neuropsychiatrických symptomů, rychlejší deteriorace v ADL

ADL – aktivity denního života; AN – Alzheimerova nemoc; ICA – arteria carotis interna; MCA – arteria cerebri media; MCI – mírná kognitivní porucha; PSV – Peak systolic velocity; VD – vaskulární demence;

Tab. 11 – Výsledky neurosonologických studií týkajících se aterosklerózy karotid a IMT u pacientů s kognitivním poklesem

Autor	Cíl studie	Typ studie	MCI n	AN n	VD n	Kontroly n	Parametry	Výsledky
Hofman 1997	Incidence demence a jejích subtypů ve vztahu k ateroskleróze a genotypu APOE	Průřezová		207	50	1698	IMT a pláty v CCA a ICA, systolický tlak na HK a DK	Riziko demence jakéhokoli typu vzrůstá se závažností aterosklerózy
Modrego 2008	Korelace kognitivního poklesu, WML a IMT u AN	Průřezová		51			Neuropsychologické testy, WML na MR, IMT v CCA	Žádná korelace klinických škál s WML nebo IMT
Modrego 2009	Spojitosť IMT a odpovědi na léčbu ACHEI u AN	Longitudinální		50			IMT v CCA a neuropsychologické testy v case 0 a 6 měsíců během léčby galantaminem	Výraznější odpověď na léčbu galantaminem u nižších IMT
Morovic 2009	Rozdíl v IMT, beta stiffness index a průměru CCA mezi AN a VD	Průřezová		16	22		IMT, beta stiffness index a průměr lumen CCA	Žádný významný rozdíl v měřených parametrech mezi AN a VD
Purandare 2005	Incidence mozkových mikroembolů, pravo-levých oběhových zkratů a aterosklerózy carotid u demence a kontrol	Průřezová		24	17	16	Spontánní mozkové mikroemboly v MCA, přítomnost bublin v MCA, PSV v ICA	Větší míra mikroembolizace u VD než u kontrol; u AN nevýznamné; žádný rozdíl v pravo-levých zkratech nebo stenózou carotid mezi demencí a kontrolami
Silvestrini 2009	Korelace progresse aterosklerózy carotid a kognitivního poklesu u AN	Longitudinální		66			Pláty, průtokové rychlosti, PI a IMT v CCA v case 0 a 12 měsíců během léčby galantaminem	Významná korelace kognitivního poklesu s IMT v case 0, změnou IMT, změnou PI a antihypertenzní medikací
Silvestrini 2011	Spojitosť stenózy ICA s progresí kognitivního poklesu u AN	Průřezová		411			Pláty v ICA a průtokové rychlosti v case 0 a 12 měsíců, neuropsychologické testy	Rychlejší progresse kognitivního poklesu u závažné stenózy
Van Oijen 2007	Spojitosť aterosklerózy se subtypy demence	Longitudinální		476	78		IMT a pláty v CCA a ICA	Vyšší IMT spojena s vyšším rizikem AN
Viticchi 2012	Spojitosť aterosklerózy carotid a CVR s rizikem konverze z MCI do demence při AN	Longitudinální	117	21			IMT a pláty v CCA, BHI v MCA	Spojitosť vyšší IMT a nižšího BHI s rychlejší progresí z MCI do demence

ACHEI – inhibitor acetylcholinesterázy; AN – Alzheimerova nemoc; BHI – breath-holding index; CCA – arteria carotis communis; DK – dolní končetiny; HK – horní končetiny; ICA – arteria carotis interna; IMT – Intima-media thickness; MCA – arteria cerebri media; MCI – mírná kognitivní porucha; MR – magnetická rezonance; PI – index pulzatility; PSV – Peak systolic velocity; VD – vaskulární demence; WML – White matter lesions;

Tab. 12 – Výsledky neurosonologických studií týkajících se celkového mozkového průtoku u pacientů s kognitivním poklesem

Autor	Cíl studie	Typ studie	MCI N	AN n	VD n	Kontroly n	Parametry	Výsledky
Albayrak 2006	Srovnání mozkového průtoku u pacientů s demencí (AN, VD) a kontrol, obě skupiny s mozkovou atrofií	Průřezová		9	9	10	Průtokové rychlosti a průřez ICA a VA	Celkový, přední a pravý průtok mozkem nižší u demence, žádný rozdíl mezi typy demence
Doepp 2006	Možnost rozlišení An a VD pomocí neurosonologických parametrů	Průřezová		20	20	12	Průtokové rychlosti a PI v MCA, průtokové rychlosti a průřez ICA a VA, mozkový cirkulační čas, celkový mozkový objem krve	Žádný významný rozdíl v neurosonologických parametrech mezi AN a VD
Gusti 2004	Srovnání průtokových rychlostí a průtokové křivky v karotidách u AN a kontrol	Průřezová		18		40	Průtokové rychlosti v karotických arteriích	Nižší průtok u AN
Maalikjy 2003	Možnost stanovení celkové mozkové perfuze pomocí TCD, rozdíl mezi AN a kontrolami, korelace s kognitivním poklesem	Průřezová		50		50	Průtokové rychlosti a průměr cévy ICA a VA, výpočet celkové mozkové perfuze	Snížení mozkového průtoku u AN ve srovnání s kontrolami, pozitivní korelace mezi tíží demence a celkovou mozkovou perfuzí
Schreiber 2005	Celková mozková perfuze, mozkový cirkulační čas a objem krve mozku u AN, VD a kontrol	Průřezová		20	20	12	Průtokové rychlosti a průřez ICA a VA, doba přechodu kontrastní látky z ICA do IJV	Rozdíl v celkové mozkové perfuzi a cirkulačním časem mezi demencí a kontrolami, žádný rozdíl v objemu krve v mozku mezi AN a VD

AN – Alzheimerova nemoc; CBF – Cerebral blood flow; ICA – arteria carotis interna; IJV – vena jugularis interna; MCA – arteria cerebri media; MCI – mírná kognitivní porucha; PI – index pulzatility; TCD – transkraniální doppler; VA – arteria vertebralis; VD – vaskulární demence;

7 Cíle práce a hypotézy

7.1 Cíl 1

Cílem bylo zhodnotit pomocí neurosonologického vyšetření přítomnost mozkové mikro- a makroangiopatie a funkční stav mozkové cirkulace u pacientů s kognitivním poklesem (MCI, demence při AN) s nízkými vaskulárními riziky a vaskulárními změnami.

Hypotéza:

Pacienti s demencí při AN a v menší míře také pacienti s MCI budou i přes nízká vaskulární rizika jevit známky horší mozkové perfuze zjištělné neurosonologickým vyšetřením (nižší průtokové rychlosti, nižší cerebrovaskulární rezervní kapacita) než kognitivně zdravé kontroly.

7.2 Cíl 2

Cílem bylo určit vhodný neurosonologický marker progresu SCD a MCI do demence při AN bez ohledu na vaskulární rizika.

Hypotéza:

Nižší cerebrovaskulární rezervní kapacita zjištělná při neurosonologickém vyšetření bude predikovat progresi kognitivního poklesu.

7.3 Cíl 3

Cílem bylo zhodnotit souvislost ostatních v rámci studie sledovaných vaskulárních parametrů (jiných než neurosonologických) s přítomností a progresí kognitivního poklesu případně souvislost vzájemnou (rozsah změn bílé hmoty na MR mozku, nosičství alely APOE ϵ 4, tradiční vaskulární rizikové faktory).

Hypotézy:

1) Rozsah cévních změn na MR mozku bude růst s tíží kognitivního deficitu a bude vyšší u pacientů s konverzí do demence.

- 2) Mezi pacienty s demencí při AN a mezi pacienty s konverzí do demence v průběhu sledování bude větší zastoupení nosičů rizikového genotypu APOE ϵ 4.
- 3) Nosiči rizikového genotypu APOE ϵ 4 budou mít větší rozsah cévních změn na MR mozku.
- 4) Přítomnost cévních rizikových faktorů bude predikovat rychlejší progresi kognitivního deficitu.

8 Metody

8.1 Postupy k dosažení jednotlivých cílů

8.1.1 Postup k dosažení cíle 1

Bylo použito průřezové porovnání parametrů neurosonologického vyšetření u pacientů s velmi nízkou cévní zátěží a s různou tíží kognitivního poklesu (MCI, demence při AN, kognitivně zdravé kontroly) – zejména za účelem popisu funkčního stavu mozkové mikrocirkulace s maximálním omezením vlivu ostatních vaskulárních rizik a za účelem identifikace nejvhodnějšího neurosonologického parametru.

8.1.2 Postup k dosažení cíle 2

Byla použita longitudinální analýza přesnosti predikce progresu SCD či MCI do syndromu demence při AN pomocí neurosonologických parametrů.

8.1.3 Postup k dosažení cíle 3

Bylo použito průřezové porovnání přítomnosti vybraných známek vaskulárního postižení u pacientů s různou tíží kognitivního poklesu (kognitivně zdravé kontroly, SCD, amnestická MCI, neamnestická MCI, demence při AN) či vzájemné souvislosti těchto známek. U pacientů s longitudinálními daty byl porovnán výskyt těchto známek mezi skupinami s konverzí do demence a bez ní a byla zhodnocena prediktivní schopnost tradičních vaskulárních rizikových faktorů pro rozvoj AN.

Konkrétně byly srovnávány tyto parametry:

Vaskulární změny na MR podle vstupní kognitivní diagnózy

Vaskulární změny na MR podle progresu kognitivní diagnózy

Genotyp APOE podle vstupní kognitivní diagnózy

Genotyp APOE podle progresu kognitivní diagnózy

Souvislost nosičství alely APOE $\epsilon 4$ a vaskulárních změn na MR mozku

Predikce konverze do demence podle tradičních vaskulárních rizik

8.2 Výběr pacientů

Výběr pacientů a vyšetření byly prováděny v Centra pro diagnostiku a léčbu kognitivních poruch Neurologické kliniky 2. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol. Do studie byli zařazeni pacienti s diagnózou SCD, MCI, demence při AN a kognitivně zdravé věkově vyvážené kontroly. Pro účely hodnocení jednotlivých cílů projektu byl vyšetřený soubor následně rozdělen na několik různých, avšak částečně se překrývajících skupin subjektů, které budou detailně popsány dále v textu. Všichni účastníci nebo jejich zákonní zástupci podepsali informovaný souhlas s účastí ve studii. Projekt byl schválen etickou komisí FN Motol.

Diagnóza AN byla stanovena podle kritérií NINCDS-ADRDA (McKhann et al. 2011). Zda se jedná o AN ve stadiu demence, bylo rozhodnuto na základě ztráty nezávislosti v aktivitách denních života. Diagnóza MCI byla stanovena podle revidovaných kritérií pro MCI podle Petersena (Petersen 2004). Rozdělení pacientů s MCI na amnestickou MCI a neamnestickou MCI bylo založeno na výsledku neuropsychologického vyšetření. Pacienti s amnestickou MCI skórovali méně v testech verbální a neverbální paměti, u pacientů s neamnestickou MCI byla paměť ušetřena. Kognitivně zdravé kontroly byly vybrány z dobrovolníků Centra pro poruchy paměti (rodinní příslušníci zaměstnanců kliniky, studenti Univerzity třetího věku při 2. Lékařské fakultě Univerzity Karlovy). Kritéria pro zahrnutí dobrovolníků do projektu byla nepřítomnost subjektivního i objektivního kognitivního poklesu (výsledky neuropsychologického vyšetření v rámci 1,5 standardní odchylky od normy pro daný věk a úroveň vzdělání).

Vylučovací kritéria byla následující: kardiostimulátor (nemožnost podstoupit MR), jiná příčina demence než AN, jiné neurologické onemocnění zahrnující centrální nervový systém, psychiatrické onemocnění, snížený intelekt, alkoholismus nebo škodlivé užívání jiných návykových látek v anamnéze, méně než 10 bodů v testu MMSE, neschopnost podstoupit kterékoli z potřebných vyšetření.

Pro splnění jednotlivých cílů byli z celkového množství vyšetřených pacientů vybráni vždy pacienti splňující daná kritéria. Skupiny pacientů pro jednotlivé cíle se překrývaly.

8.2.1 Skupina pacientů pro cíl 1

Průřezová analýza neurosonologických parametrů, pacienti bez vaskulárních změn a rizik

Do této skupiny byli zařazeni pacienti s MCI, demencí při AN a kognitivně zdravé kontroly bez hemodynamicky významných aterosklerotických změn na tepnách mozku v

extrakraniálním průběhu, bez významných cévních změn mozkového parenchymu dle MR a bez přítomnosti významných kardiovaskulárních rizikových faktorů.

Vylučujícím kritériem byla přítomnost nejméně jednoho z následujících bodů:

- a) anamnéza cévní mozkové příhody nebo TIA
- b) ložiskový neurologický nález centrálního původu
- c) strukturální MR nález odpovídající významné cerebrovaskulární nemoci i bez jejich klinických projevů ve formě cévní mozkové příhody (postischemické ložiskové změny odpovídající kortikálnímu infarktu, extenzivní změny bílé hmoty - podle Fazekasovy škály > 1 bod) (Fazekas et al. 1987)
- d) stenóza > 10 % magistrálních mozkových tepen v extra i intrakraniálním průběhu
- e) vysoce rizikový zdroj kardioembolizace (fibrilace síní, srdeční chlopenní náhrada)
- f) Hachinskiho ischemické skóre > 4

Schéma provedených vyšetření je zobrazeno na **Obr. 7**.

8.2.2 Skupina pro cíl 2

Longitudinální analýza neurosonologických parametrů, pacienti s konverzí a bez ní

Do této skupiny byli zařazeni pacienti bez kognitivního deficitu, pacienti s SCD, pacienti s MCI (dále rozdělení na amnestickou a neamnestickou) a jako kontrolní skupina pacienti s již rozvinutým syndromem demence při AN. Subjekty byly do této analýzy zařazeny bez ohledu na rozsah vaskulárních rizik.

Kritériem pro zařazení do této skupiny byly kompletní výsledky ze vstupní sady vyšetření a nejméně jedné kontroly s odstupem 12 ± 2 měsíců. Nepodkročitelné bylo opakování neuropsychologického vyšetření (vstupní a nejméně jedno opakované vyšetření), rovněž byla opakovaně odebrána detailní anamnéza a provedeno neurologické a somatické vyšetření. Jednotlivé podskupiny této skupiny z hlediska analýzy dat byly: A) pacienti bez syndromu demence a bez konverze do demence během sledování; B) pacienti iniciálně bez syndromu demence s konverzí do demence během sledování; C) pacienti se syndromem demence iniciálně. Bylo provedeno párové porovnání skupiny A se skupinou B a skupiny B se skupinou C. Schéma provedených vyšetření je zobrazeno na **Obr. 7**.

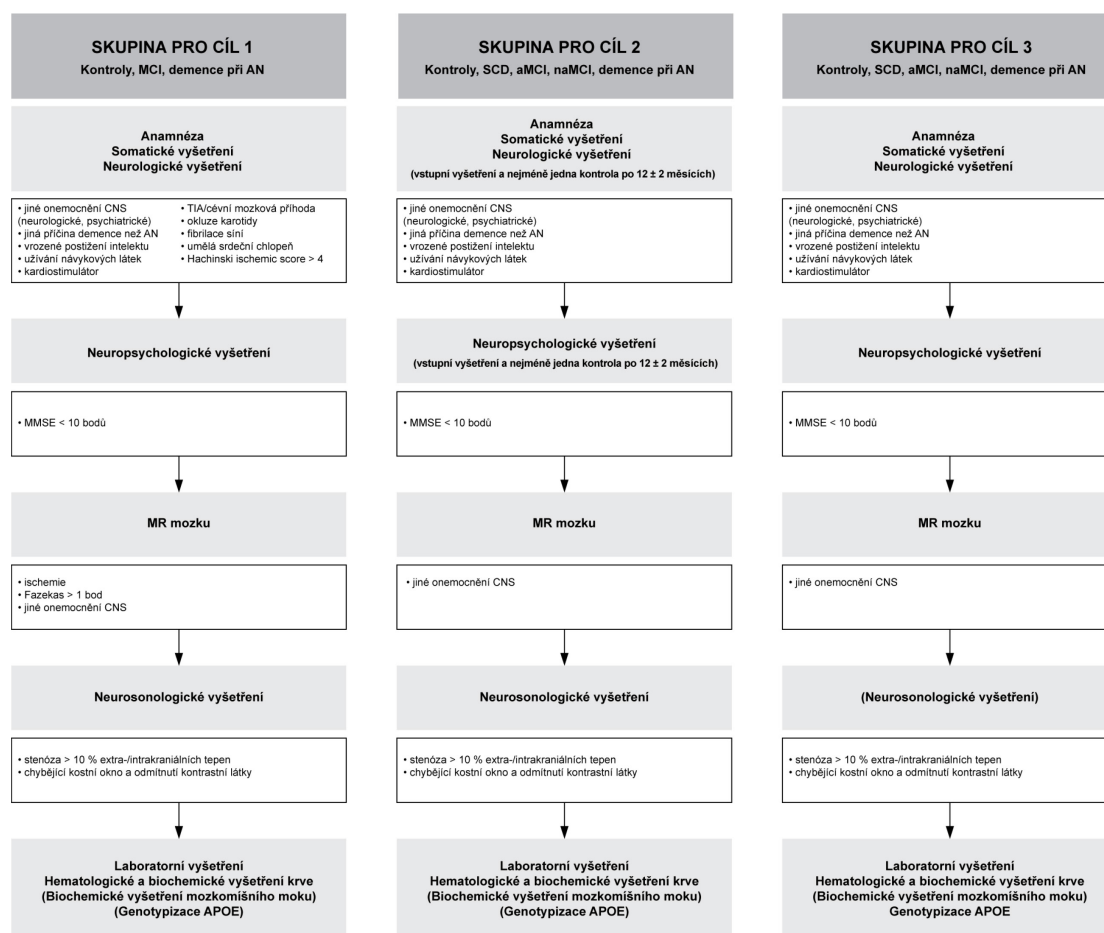
8.2.3 Skupiny pacientů pro cíl 3

Průřezová i longitudinální analýza ostatních sledovaných vaskulárních faktorů

Pro jednotlivé průřezové analýzy byli z celkového množství vyšetřených pacientů vybráni vždy ti s potřebnými provedenými vyšetřeními a následně rozdělení podle tíže kognitivního

poklesu (kognitivně zdravé kontroly, SCD, amnestická MCI, neamnestická MCI, demence při AN) nebo podle přítomnosti daných známek cévního postižení. Pro longitudinální analýzy byli z celkového množství vyšetřených pacientů vybráni pacienti bez syndromu demence s dostupnými longitudinálními daty a s potřebnými provedenými vyšetřeními a rozdělení podle přítomnosti konverze do demence v průběhu sledování. Schéma provedených vyšetření je zobrazeno na **Obr. 7**.

Obr. 7 – Schéma skupin pacientů a provedených vyšetření v rámci jednotlivých cílů projektu včetně vylučovacích kritérií



aMCI – amnestická mírná kognitivní porucha; AN – Alzheimerova nemoc; APOE – Apolipoprotein E; CNS – centrální nervový systém; MCI – mírná kognitivní porucha; MMSE – Mini Mental State Examination; naMCI – neamnestická mírná kognitivní porucha; SCD – subjektivní kognitivní pokles; TIA – tranzitorní ischemická ataka;

8.3 Vyšetření v rámci projektu

Vstupní vyšetření všech pacientů i kontrol zahrnovalo 1) první screeningovou návštěvu v Centru pro poruchy paměti, během níž byla získána detailní anamnéza včetně sledovaných vaskulárních i nevaskulárních rizik, stanoveno Hachinskiho ischemické skóre (**Tab. 7**) (Hachinski et al. 1975) a provedeno somatické a neurologické vyšetření, 2) standardní baterii vyšetření Centra pro poruchy paměti (neuropsychologické vyšetření, MR mozku, rozbor krve a případně mozkomíšního moku, případně genetické vyšetření) 3) pro účely studie navíc neurosonologické vyšetření. Vždy zhruba s odstupem 12 ± 2 měsíců následovaly pravidelné kontroly. Složení panelu vyšetření v opakovaných kontrolách se již lišilo podle spolupráce pacienta a kapacitních možností jednotlivých metodik. Vždy však byly provedeny detailní neuropsychologická baterie, odběr anamnézy, komplexní neurologické vyšetření a somatické vyšetření.

8.3.1 Anamnéza, somatické a neurologické vyšetření

Anamnéza byla získána lékařem od samotného pacienta, pečovatele a z lékařských záznamů. Anamnéza sledovaných vaskulárních i nevaskulárních rizikových faktorů zahrnovala konkrétní dotazování na přítomnost arteriální hypertenze, diabetes mellitus, dyslipidémie, cévní mozkovou příhodu a/nebo TIA, stenózu karotid, infarkt myokardu, chronické srdeční selhávání, fibrilaci síní, ischemickou chorobu dolních končetin, chronické ledvinné selhávání, kouření, příjem alkoholu, operace v celkové anestezii a případně v mimotělním oběhu. Byla zaznamenána aktuální medikace a jakékoli další relevantní zdravotní údaje. Bylo provedeno detailní neurologické vyšetření a somatické vyšetření včetně zjištění hodnoty krevního tlaku (pomocí automatického tonometru vsedě po nejméně pěti minutách klidu), zhodnocení srdečního rytmu a výpočtu Body Mass Index (BMI).

8.3.2 Neuropsychologické vyšetření

Pro neuropsychologické vyšetření byla použita komplexní neuropsychologická baterie, jejíž základ tvoří americký neuropsychologický standard Uniform data set (UDS) (Weintraub et al. 2009). Baterie byla rozšířena o další neverbální a verbální paměťové testy a byla sestavena tak, aby pokryla psychomotorické tempo, pozornost a pracovní paměť, dále pak mnestické, exekutivní, vizuokonstruktivní a fatické funkce. V rámci neuropsychologického vyšetření byla hodnocena také míra úzkostné a depresivní symptomatiky. Testování prováděl zkušený neuropsycholog. V **Tab. 14** jsou uvedeny specifické kognitivní procesy sledované v rámci jednotlivých kognitivních domén, včetně použitých testů a indexů v daném testu.

Tab. 14 – Specifické kognitivní procesy sledované v rámci jednotlivých kognitivních domén

Kognitivní doména	Specifikace	Použité testy	Použité indexy testů
Globální kognitivní výkonnost (screening)		MMSE	Celkový skór
Odhad premorbidní kognitivní výkonnosti		CART	Počet chyb
Paměť – verbální materiál	Oddálené vybavení	AVLT	Pokus 7 (vybavení po 30 minutách)
		Logická paměť (WMS-III, modifikace UDS)	Vybavení po 20 minutách
	Spontánní výbavnost	ECR	Okamžité vybavení
	Vybavení s vodítky	ECR	Celkový skór
	Křivka učení	AVLT	Pokus 1-5
	Kapacita paměti	AVLT	Součet 1-5
	Retence	AVLT	Pokus 6 (po interferenci seznamu B)
	Rekognice	AVLT	Rekognice
Paměť - nonverbální materiál	Oddálené vybavení	BVMT-R	Po 25 minutách
		Spontánní výbavnost	ROCFT
	Křivka učení	BVMT-R	Pokus 1-3
	Kapacita paměti	BVMT-R	Součet 1-3
	Retence	BVMT-R	Pokus 4
	Rekognice	BVMT-R	Rekognice
Exekutivní funkce	Iniciace činnosti (Start)	Fonematická verbální fluence (N, K, P)	Celkový počet
	Schopnost udržet průběh činnosti (Maintain)	Verbální fluence	Celkový počet, počet chyb
	Generace/exekuce plánu (Caplan)	ROCFT	Strategie kresby
	Schopnost zastavit/ukončit činnost (Stop)	Fonematická verbální fluence (N, K, P)	Celkový počet, počet chyb
	Změna nastavení	TMT	Podíl TMT-B/A

Kognitivní doména	Specifikace	Použité testy	Použité indexy testů
	(Shift)		
	Schopnost upravit odpověď (Inhibit)	PST	Barvy
Vizuospaciální funkce	Vizuální konstrukce	ROCFT	Kopie
		CDT	Konstrukce
Fatické funkce	Pojmenování	BNT	Celkový skór, efektivita fonemické nápovědy
	Sémantika	Podobnosti (WAIS-III)	Celkový skór
		Sémantická verbální fluence (zvířata)	Celkový skór, délka shluků (clusterů)
Pozornost a pracovní paměť	Pozornost (auditivní zaměřená)	Opakování čísel (WAIS-III)	Opakování čísel popředu
	Pozornost (vizuální zaměřená)	TMT	TMT-A
		PST	Body, Slova
	Pracovní paměť	Opakování čísel (WAIS-III)	Opakování čísel pozadu
Psychomotorické tempo	Rychlost zpracování	Kódování symbolů (WAIS-R)	Celkový skór
		TMT	TMT-A
		PST	Body

AVLT – Auditory Verbal Learning Test (Paměťový test učení), (Bezdicek et al. 2014); BNT – Boston Naming Test (Bostonský test pojmenování), (Kaplan et al. 1983); BVMT-R – Brief Visual Memory Test - Revised (Benedict a Psychological Assessment Resources 1997); CART – Czech Adult Reading Test (česká verze NART, National Adult Reading Test), (Krámská 2014); CDT – Clock Drawing Test (Test hodin); hodnoceno dle (Cohen et al. 2000); ECR - Enhanced Cued Recall (subtest ze 7 minutového screeningového testu), (Topinková et al. 2002); MMSE – Mini-Mental State Examination, (Stepankova et al. 2015); PST – Prague Stroop Test (Pražský Stroop test), (Bezdicek et al. 2015); ROCFT – Rey-Osterrieth Complex Figure Test (Rey-Osterriethova komplexní figura), (Meyers a Meyers 1995); TMT – Trail Making Test (Test cesty), (Bezdicek et al. 2012); UDS – Uniform Data Set, (Weintraub et al. 2009); WAIS-III – Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Revision (Wechslerova škála inteligence pro dospělé, třetí revize), (Wechsler 1997a); WAIS-R - Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised (Wechslerova škála inteligence pro dospělé, třetí revize), (Wechsler 1981); WMS-III – Wechsler Memory Scale, Third Revision (Wechslerova paměťová škála, třetí revize), (Wechsler 1997b).

8.3.3 MR mozku

Vyšetření MR mozku byla prováděna na Klinice zobrazovacích metod 2. LF UK a FN Motol na MR přístroji Avanto (Siemens Healthcare, Erlangen, Německo) nebo Ingenia (Philips, Amsterdam, Nizozemsko) (1,5 Tesla). V rámci standardního kognitivního protokolu byly získány T2* vážená gradient-echo sekvence, T2 a FLAIR. Snímky byly hodnoceny zkušeným neuroradiologem zaslepeným k diagnóze a kognitivnímu stavu pacienta. Kromě standardního zhodnocení snímků byly určeny také následující charakteristiky: tíže cévních změn hluboké bílé hmoty s použitím škály podle Fazekase (Fazekas et al. 1987) (**Tab. 6**), tíže atrofie hipokampů s použitím Scheltensovy vizuální škály (Scheltens et al. 1992) (**Tab. 5**), a množství CMB podle škály BOMBS (Cordonnier et al. 2009).

8.3.4 Neurosonologické vyšetření

Neurosonologické vyšetření bylo provedeno na duplexním ultrazvukovém přístroji Toshiba Nemio 30 (Toshiba Healthcare Systems, Tokyo, Japonsko) s použitím 2 MHz sondy pro transkraniální vyšetření a lineární 4-9 MHz sondy pro vyšetření extrakraniálních tepen. Vyšetření extrakraniálních krčních tepen (provedeno u pacienta ležícího na zádech) zahrnovalo stanovení průtokových rychlostí a kvantifikace aterosklerotických změn v CCA, ICA a VA oboustranně. Následně byly vyšetřeny průtokové rychlosti v intrakraniálních tepnách v následujícím pořadí: 1) přes temporální kostní okno vpravo, poté vlevo (u pacienta ležícího na zádech): A1 segment ACA, P1 segment PCA, M1 segment MCA, 2) přes okcipitální kostní okno (u pacienta ležícího na levém boku): pravá a levá VA a BA. Byly změřeny vždy rychlosti PSV a EDV. Pro každou arterii na každé straně byly vypočítány MFV, RI a PI podle vzorců uvedených v kapitole 6 – Neurosonologie a její význam v kognitivní neurologii.

Měření v MCA obou stran sestávalo ze tří sérií klidových měření střídajících se s měřením po zadržení dechu. Manévr se zadržením dechu byl proveden podle Markuse (Markus a Harrison 1992), kdy pacient zadržuje dech maximální možnou dobu po normálním nádechu a tento čas je zaznamenán ve vteřinách. Dýchací pohyby byly kontrolovány vizuálně a rukou umístěnou na hrudníku pacienta. CO₂ ve vydechovaném vzduchu nebyl monitorován. Po každém zadržení dechu následovala nejméně dvouminutová klidová fáze umožňující normalizaci průtokových rychlostí (vizuální kontrola), teprve poté bylo provedeno další klidové měření. BHI byl vypočítán podle vzorce uvedeného v kapitole Neurosonologie.

U všech parametrů získaných pro MCA obou stran byla analyzována průměrná hodnota ze tří měření, pro pravou a levou stranu zvlášť.

Celkem bylo hodnoceno 59 ultrazvukových parametrů. V případě nedostatečného temporálního kostního okna byl intravenózně podán ultrazvukový kontrast (roztok fluoridu sírového). V takovém případě pacient nebo jeho doprovod podepsal samostatný informovaný souhlas.

8.3.5 Laboratorní vyšetření krve a mozkomíšního moku, genetické vyšetření

Nejméně vstupně při zařazení do projektu bylo provedeno biochemické a hematologické vyšetření zahrnující krevní obraz s diferenciatním rozpočtem, mineralogram, jaterní a ledvinné parametry, vitamin B12, glykémii, glykovaný hemoglobin, homocystein, lipidogram a screening trombofilních stavů. Za účelem upřesnění diagnózy byl po získání samostatného písemného informovaného souhlasu elektivně doplněn rozbor likvoru se stanovením tripletu proteinů (amyloid- β 42, protein tau a fosfo tau). Pokud pacient podepsal informovaný souhlas s genetickým vyšetřením, byla odebrána periferní krev za účelem genotypizace genu APOE – stanovení nosičství rizikové alely ϵ 4.

8.4 Statistika

Sběr dat probíhal prospektivně. Klinické údaje i výsledky všech vyšetřovacích metod byly zaznamenávány do databáze v systému RedCap. Jednotlivá data určená pro analýzu byla adekvátně kódována podle typu proměnné. Prospektivně plánovaná srovnání byla jednak průřezová (mezi jednotlivými parametry ve skupinách podle kognitivní diagnózy) nebo longitudinální (sledování kognitivní deteriorace).

Porovnání parametrů jednotlivých definovaných podskupin souboru bylo provedeno s využitím χ^2 -testu, Fisherova exaktního testu, T-testu nezávislých vzorků, Mann-Whitneyova U testu nebo Kruskal Wallisova testu podle charakteru proměnných. Vzhledem ke známému rozdílu mezi průtokovými parametry jednotlivých hemisfér (Brinkmann 2012) jsme přistoupili k lineární transformaci hodnot průtoku pro dané tepny obou hemisfér vytvořením celkového Z-skóre pro lepší vyjádření celkové perfuze. Přesnost predikce jednotlivých parametrů byla analyzovaná pomocí ROC (Receiver Operating Characteristics) křivek s výpočtem relevantní plochy pod křivkou (area under the curve, AUC) s odhadem konkrétní specificity a senzitivity.

Pro stanovení rizika konverze do stádia demence byl použit Coxův model proporcionálních rizik. Vzhledem k počtu konverzí jsme nezahrnuli všechny proměnné, byl použit algoritmus postupné zpětné selekce s likelihood ratio statistikou. Vybrané proměnné byly hodnoceny jako kontinuální a současně s použitím nominální hodnoty s cut-off 70 let

(Roher et al.), $> 0,7$ (BHI), > 0 (Z-skóre BHI) a 28 bodů (MMSE). Do definitivního modelu byly zařazeny pouze proměnné s významností $p \leq 0,2$. Platnost modelu byla ověřena podle testu Grønnesbyho a Borgana, počet rizikových skupin byl stanoven podle Mayové a Hosmera. Dále byly vytvořeny Kaplan-Meierovy křivky přežití s porovnáním faktoru přežití pomocí log-rank testu. Výsledky byly považovány za statisticky signifikantní v případě $p < 0,05$. Statistické analýzy byly provedeny v softwaru IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) a STATA 14 (Stata Corp., College Station, Texas, USA).

9 Výsledky

9.1 Výsledky cíle 1

Průřezová analýza neurosonologických parametrů, pacienti bez vaskulárních změn a rizik

Přísnými vylučovacími kritérii prošlo 62 z celkového množství 187 screenovaných pacientů. Důvody pro vyloučení byly následující (u některých pacientů existoval více než jeden důvod pro vyloučení): diagnóza SCD (45 pacientů) (do analýzy pro cíl 1 pacienti s SCD nezahrnuti), chybějící vyšetření magnetickou rezonancí (32 pacientů), chybějící vyšetření neurosonologické (24 pacientů), fokální postischemické léze na MR mozku (6 pacientů), anamnéza TIA (3 pacienti), více než 1 bod na Fazekasove škále změn bílé hmoty (Fazekas et al. 1987)(31 pacient), okluze ICA (1 pacient), fibrilace síní (14 pacientů), jiná demence než při AN (11 pacientů), jiné neurologické onemocnění zahrnující CNS (4 pacienti), psychiatrické onemocnění (1 pacient), nedostatečné kostní okno a odmítnutí podání ultrazvukové kontrastní látky (9 pacientů).

Ze 62 zahrnutých účastníků studie mělo 14 demenci při AN, 24 MCI a 24 účastníků byly kognitivně zdravé kontroly. Ve skupině MCI bylo 15 amnestických MCI (62,5%) a 9 neamnestických MCI (37,5%).

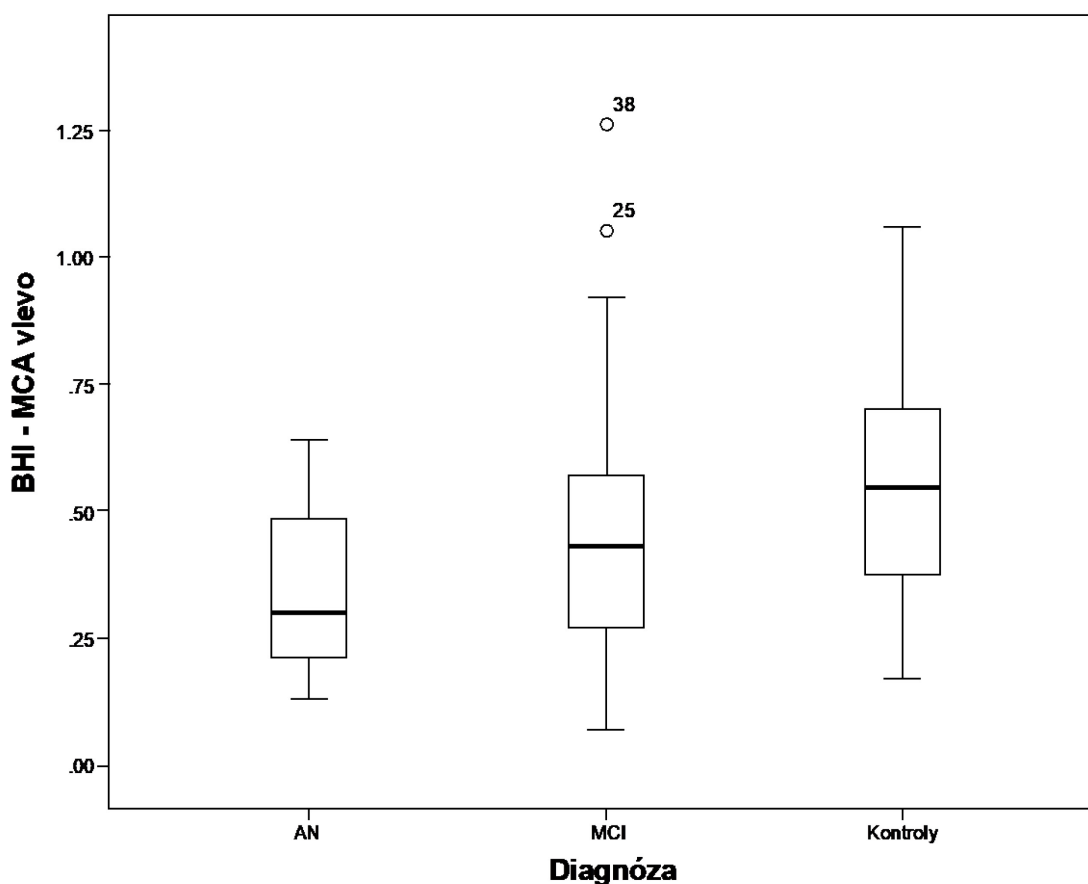
Ve skupině pacientů s demencí při AN bylo procentuálně více mužů, než v ostatních skupinách. Věk účastníků ve skupině MCI byl průměrně mírně vyšší než v ostatních skupinách. Skupiny se podle očekávání významně lišily v MMSE, BMI a úrovni vzdělání. Detailní charakteristiky skupin jsou uvedeny v **Tab. 15**.

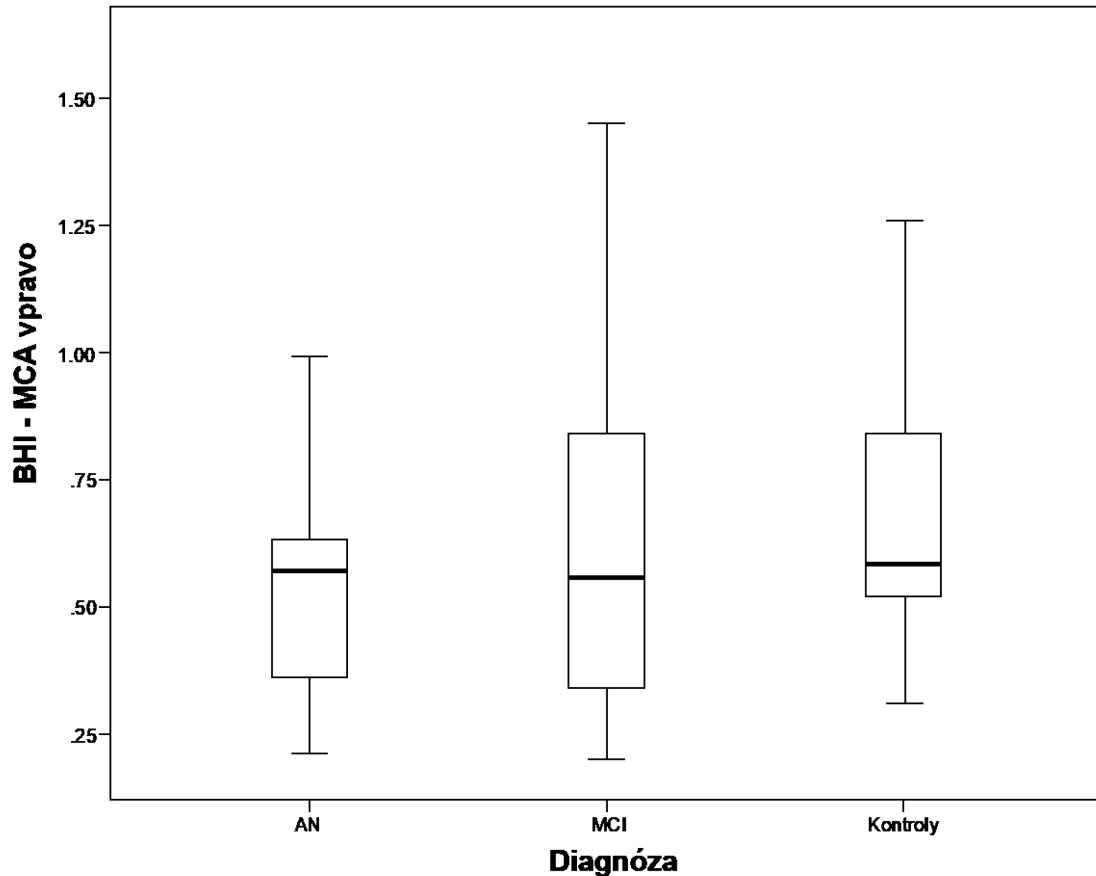
Vaskulární rizikové faktory nebo projevy aterosklerózy v anamnéze (arteriální hypertenze, diabetes mellitus, dyslipidemie, kouření, infarkt myokardu nebo ischemická choroba dolních končetin), stejně jako další sledované položky z osobní anamnézy (chronické ledvinné selhávání, hypotyreóza, operace v celkové anestezii) nebyly ve skupinách odlišně distribuované a byly přítomné jen u nevýznamné části souboru. Subjekty se významně nelišily výsledky biochemického a hematologického vyšetření. Nepotvrdili jsme souvislost laboratorních vaskulárních rizikových parametrů s tíží kognitivního poklesu (celkový cholesterol, HDL, LDL, homocystein, glykovaný hemoglobin, apolipoprotein B, lipoproteinu A, rezistence na aktivovaný protein C). Detaily jsou uvedeny v **Tab. 16**.

Při porovnání všech 59 jednotlivých neurosonologických markerů jsme identifikovali několik významných rozdílů mezi skupinami. Zásadním parametrem se ukázalo být vyšetření cerebrovaskulární rezervní kapacity testované pomocí testu zadržetí dechu s výpočtem BHI. Hodnota BHI klesala s tíží kognitivního poklesu (zdravé kontroly $0,57 \pm 0,23$, MCI $0,49 \pm$

0,31, AN ve stadiu demence $0,34 \pm 0,16$). Rozdíl byl statisticky významný pouze mezi AN ve stadiu demence a zdravými kontrolami ($p = 0,005$). Stejný fenomén byl zjištěn na pravé straně (zdravé kontroly $0,67 \pm 0,24$, MCI $0,64 \pm 0,36$, AN ve stadiu demence $0,53 \pm 0,21$), zde však rozdíly mezi jednotlivými skupinami nebyly statisticky významné (**Obr. 8**). Na levé straně byla potvrzena homogenita proměnných podle Levenova testu rovnosti ($p = 0,222$), na pravé straně ne ($p = 0,036$).

Obr. 8 – Grafy (box plot) srovnávající hodnoty průměrného BHI pro MCA vlevo a vpravo ve skupinách AN, MCI a kontroly.





AN – Alzheimerova nemoc; BHI – Breath-Holding Index; MCA – arteria cerebri media; MCI – mírná kognitivní porucha;

Obdélníkem je ohraničen 25. a 75. percentil, horizontální linií v obdélníku průměr a úsečkami 5. a 95. percentil.

Prokázali jsme významnou korelaci BHI s výsledky některých neuropsychologických testů. Signifikantní korelace (podle Pearsona) byla prokázána opět pouze pro BHI levé MCA. BHI levé strany pozitivně koreloval s paměťovým testem učení (AVLT 1-5) ($r = 0,299$, $p = 0,031$), fonematickým testem verbální fluence (písmeno K) ($r = 0,289$, $p = 0,031$) a spontánním vybavením po třech minutách v testu Reyovy figury (ROCFT) ($r = 0,300$, $p = 0,027$) a negativně koreloval s Bostonským testem pojmenování, konkrétně s počtem chyb ($r = -0,337$, $p = 0,036$) a počtem fonetických nápověd ($r = -0,380$, $p = 0,019$). Pravá MCA měla BHI bez korelace.

Významné rozdíly dále vykazovaly některé průtokové rychlosti na MCA. Statisticky významné rozdíly byly zjištěny mezi AN ve stadiu demence a zdravými kontrolami v těchto parametrech: MFV a EDV po zadržení dechu na MCA vpravo (MFV: $p = 0,004$, EDV: $p = 0,001$) a PSV, MFV a EDV po zadržení dechu na MCA vlevo (PSV: $p = 0,003$, MFV: $p = 0,002$, EDV: $p = 0,001$). Hodnota indexů RI a PI obou MCA vzrůstala s rostoucí tíží

kognitivního poklesu, rozdíl byl statisticky významný mezi AN ve stadiu demence a zdravými kontrolami na pravé MCA po zadržení dechu (RI: $p = 0,048$, PI: $p = 0,028$).

Na ostatních měřených tepnách (ACA, PCA, VA a BA) nebyl zjištěn významný rozdíl mezi skupinami v průtokových rychlostech (PSV, MV, EDV) ani indexech (RI a PI). Byl však částečně patrný všeobecný trend ke klesajícím rychlostem a rostoucím indexům ve směru: zdravé kontroly \rightarrow \square MCI \rightarrow AN ve stadiu demence. Detailní výsledky jsou uvedeny v **Tab. 18**.

Průměrný čas zadržení dechu je uveden v **Tab. 17**. U čtyř pacientů s AN ve stadiu demence, dvou pacientů s MCI a dvou zdravých kontrol byl čas zadržení dechu nižší než všeobecně uznávaných 30 s (u všech byl však vyšší než 26 s). Nicméně podle Markuse et al. je spolehlivost BHI neměnná bez ohledu na to, zda je délka zadržení dechu krátká (< 27 s) či dlouhá (> 27 s) (Markus a Harrison 1992).

V porovnání parametrů neurosonologického vyšetření mezi amnestickou a neamnestickou MCI nebyly nalezeny žádné statisticky významné rozdíly.

Tyto výsledky byly publikovány v *Journal of Alzheimer's Disease* v roce 2018 (Soukupova Urbanova et al. 2018).

Tab. 15 – Srovnání demografických a neuropsychologických charakteristik mezi pacienty s AD, pacienty s MCI a kognitivně zdravými kontrolami

Parametr	Pacienti s AN (n=14)	Pacienti s MCI (n=24)	Kognitivně zdravé kontroly (n=24)	Statisticky významný rozdíl mezi skupinami AN a MCI (p<0,05)	Statisticky významný rozdíl mezi skupinami AN a kontroly (p<0,05)	Statisticky významný rozdíl mezi skupinami MCI a kontroly (p<0,05)
<i>Demografické charakteristiky</i>						
Věk, [roky]	67,9 (11,1)	71,9 (7,3)	67,8 (6,4)	0,189	0,977	0,045*
Muži, n (%)	3 (21,4)	13 (54,2)	14 (58,3)	0,043*	0,044*	0,771
Délka vzdělání, [roky]	12,8 (2,8)	15,5 (3,1)	16,0 (2,6)	0,015*	0,002**	0,613
Praváctví, n (%)	12 (85,7)	22 (91,7)	23 (95,8)	0,542	0,965	0,256
BMI, [kg/m ²]	25,3 (3,0)	25,6 (3,2)	27,1 (2,1)	0,794	0,046*	0,071
<i>Neuropsychologické vyšetření</i>						
MMSE, [body]	18,0 (4,6)	28,0 (1,6)	29,1 (1,2)	<0,001***	<0,001***	0,008**
GDS, [body]	4,57 (2,76)	3,35 (3,12)	1,86 (1,91)	0,383	0,010*	0,076
AVLT 1-5, [body]	22,71 (4,92)	37,60 (12,41)	50,71 (8,39)	<0,001***	<0,001***	<0,001***
TMT A, [čas/s]	73,79 (22,90)	50,35 (24,96)	38,62 (11,63)	<0,001***	0,007**	0,018*
TMT B, [čas/s]	269,17(73,14)	150,13(80,30)	85,32 (27,64)	<0,001***	<0,001***	0,001**
Fonem. verb. fluence celkem, [body]	22,71 (8,28)	34,75 (13,13)	48,33 (9,56)	0,003**	<0,001***	<0,001***
ECR-FR, [body]	1,57 (2,23)	6,40 (3,38)	10,33 (1,77)	0,013*	<0,001***	<0,001***
ECR-TR, [body]	9,73 (5,39)	13,73 (3,67)	15,96 (0,21)	0,043*	0,003**	0,010*

Pokud není uvedeno jinak, představují hodnoty průměr (SD). * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$.

AN – Alzheimerova nemoc; AVLT 1-5 – Auditory Verbal Learning Test, celkový počet bodů z pokusů 1-5; BMI – Body Mass Index; ECR-FR – Enhanced Cued Recall, spontánní vybavení; ECR-TR – Enhance Cued Recall, celkové vybavení s použitím nápovědy; Fonem. – fonemická; GDS – Geriatric Depression Scale; MCI – mírná kognitivní porucha; MMSE – Mini Mental State Examination; TMT A – Trail Making Test A; TMT B – Trail Making Test B; verb. – verbální;

Tab. 16 – Srovnání osobní anamnézy, vaskulárních rizikových faktorů, medikace a výsledků biochemického vyšetření krve mezi skupinami AN, MCI a kontroly

Parametr	Pacienti s AN (n=14)	Pacienti s MCI (n=24)	Kognitivně zdravé kontroly (n=24)	Statisticky významný rozdíl mezi skupinami AN a MCI (p<0,05)	Statisticky významný rozdíl mezi skupinami AN a kontroly (p<0,05)	Statisticky významný rozdíl mezi skupinami MCI a kontroly (p<0,05)
<i>Osobní anamnéza a vaskulární rizikové faktory</i>						
Kouření, [pack years]	6,0 (10,2)	3,8 (8,7)	7,4 (11,6)	0,478	0,714	0,228
Alkohol, [jednotky/den]	0,54 (0,26)	0,60 (0,55)	0,98 (0,75)	0,713	0,017*	0,056
Skóre Fazekas – 1 bod, n (%)	11 (78,6)	21 (87,5)	16 (66,7)	0,650	0,488	0,081
Arteriální hypertenze, n (%)	8 (57,1)	12 (50,0)	11 (45,8)	0,670	0,501	0,773
Diabetes mellitus, n (%)	0	4 (16,7)	3 (12,5)	0,276	0,283	1,0
Dyslipidémie, n (%)	2 (14,3)	10 (41,7)	9 (37,5)	0,147	0,160	0,768
ICHS, n (%)	0	3 (12,5)	0	0,283	n.a.	1,0
ICHDK, n (%)	0	1 (4,2)	0	1,0	n.a.	0,234
Chronická renální insuficience, n (%)	1 (7,1)	3 (12,5)	0	1,0	0,368	0,234
Hypotyreóza, n (%)	3 (21,4)	2 (8,3)	4 (16,7)	0,337	1,0	0,666
Operace v CA, [počet]	1,42 (1,38)	1,71 (1,78)	1,92 (1,87)	0,623	0,422	0,696
Diastolický TK, [mmHg]	82,2 (10,9)	76,9 (10,7)	77,9 (9,6)	0,299	0,394	0,788
Systolický TK, [mmHg]	139,5 (24,1)	134,3 (19,0)	133,0 (18,9)	0,584	0,530	0,849
<i>Medikace</i>						
Statin, n (%)	4 (28,6)	8 (33,3)	6 (25,0)	1,0	1,0	0,525
Fibrát, n (%)	1 (7,1)	0	1 (4,2)	0,368	1,0	1,0
Antiagregační léčba, n (%)	1 (7,1)	5 (20,8)	2 (8,3)	0,383	1,0	0,416
Antikoagulační léčba, n (%)	0	2 (8,3)	0	0,522	1,0	0,489
Diuretikum, n (%)	2 (14,3)	4 (16,7)	5 (20,8)	1,0	1,0	1,0
Blokátor kalciových kanálů, n (%)	2 (14,3)	3 (12,5)	5 (20,8)	1,0	1,0	0,701
Betablokátor, n (%)	2 (14,3)	5 (20,8)	4 (16,7)	1,0	1,0	1,0
ACEI/ARA, n (%)	3 (21,4)	10 (41,7)	9 (37,5)	0,294	0,472	0,768
Centr. antihypertenz., n (%)	0	3 (12,5)	2 (8,3)	0,283	0,522	1,0
Ginkgo biloba, n (%)	4 (28,6)	9 (37,5)	1 (4,2)	0,728	0,052	0,003**
ACHEI, n (%)	7 (50,0)	5 (20,8)	0	0,081	< 0,001***	0,05
Memantin, n (%)	1 (7,1)	0	0	0,368	0,368	1,0
SSRI, n (%)	4 (28,6)	3 (12,5)	1 (4,2)	0,387	0,052	0,609
Hormon štítné žlázy, n (%)	0	5 (20,8)	4 (16,7)	0,137	0,276	1,0
Perorální antidiabetikum, n (%)	0	2 (8,3)	2 (8,3)	0,522	0,522	1,0

Parametr	Pacienti s AN (n=14)	Pacienti s MCI (n=24)	Kognitivně zdravé kontroly (n=24)	Statisticky významný rozdíl mezi skupinami AN a MCI (p<0,05)	Statisticky významný rozdíl mezi skupinami AN a kontroly (p<0,05)	Statisticky významný rozdíl mezi skupinami MCI a kontroly (p<0,05)
<i>Biochemické vyšetření krve</i>						
Kreatinin, [$\mu\text{mol/l}$]	72,77 (19,88)	78,29 (28,61)	71,87 (13,41)	0,541	0,872	0,333
Triglyceridy, [mmol/l]	1,28 (0,61)	1,47 (0,77)	1,67 (1,24)	0,489	0,335	0,498
Celk. cholesterol, [mmol/l]	5,15 (1,04)	5,29 (0,99)	5,31 (0,92)	0,695	0,645	0,952
HDL, [mmol/l]	1,37 (0,37)	1,53 (0,42)	1,36 (0,35)	0,292	0,941	0,140
LDL, [mmol/l]	3,12 (0,88)	3,06 (0,88)	3,16 (0,72)	0,856	0,884	0,670
Apolipoprotein B, [g/l]	0,93 (0,18)	0,97 (0,18)	0,96 (0,15)	0,724	0,795	0,890
Lipoprotein A, [mg/ml]	307,00 (502,74)	462,46 (652,73)	484,32 (510,31)	0,670	0,573	0,934
Homocystein, [$\mu\text{mol/l}$]	18,63 (12,17)	13,29 (3,68)	13,26 (7,42)	0,058	0,137	0,989
Glykovaný hemoglobin, [mmol/l]	40,43 (4,54)	40,86 (6,12)	41,00 (5,66)	0,867	0,812	0,939

Pokud není uvedeno jinak, představují hodnoty průměr (SD). * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$.

AN – Alzheimerova nemoc; ACEI/ARA – Inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu/Antagonista receptoru angiotensinu II; ACHEI – Inhibitor acetylcholinesterázy; CA – Celková anestezie; HDL – High density lipoproteins; ICHDK – Ischemická choroba dolních končetin; ICHS – Ischemická choroba srdeční; LDL – Low density lipoproteins; MCI – mírná kognitivní porucha; SSRI – Inhibitor zpětného vychytávání serotoninu; TK – Tlak krve;

Tab. 17 – Srovnání neurosonologických parametrů měřených na MCA mezi skupinami AN, MCI a kontroly

Parametr	Pacienti s AN (n=14)	Pacienti s MCI (n=24)	Kognitivně zdravé kontroly (n=24)	Statisticky významný rozdíl mezi skupinami AN a MCI (p<0,05)	Statisticky významný rozdíl mezi skupinami AN a kontroly (p<0,05)	Statisticky významný rozdíl mezi skupinami MCI a kontroly (p<0,05)
<i>MCA vpravo</i>						
<i>Klidový stav</i>						
PSV, [cm/s]	65,35 (18,83)	74,07 (26,47)	71,44 (15,39)	0,309	0,296	0,681
MFV, [cm/s]	39,61 (11,26)	44,45 (15,63)	45,69 (9,67)	0,340	0,094	0,747
EDV, [cm/s]	25,05 (7,26)	28,96 (10,02)	29,85 (6,71)	0,232	0,051	0,724
RI	0,61 (0,07)	0,60 (0,08)	0,58 (0,05)	0,713	0,187	0,265
PI	1,03 (0,22)	1,03 (0,24)	0,91 (0,11)	0,951	0,095	0,061
<i>Stav po zadržení dechu</i>						
PSV, [cm/s]	76,20 (22,34)	82,53 (28,36)	89,22 (16,81)	0,499	0,053	0,334
MFV, [cm/s]	47,81 (13,24)	54,17 (20,63)	59,92 (10,35)	0,330	0,004**	0,235
EDV, [cm/s]	31,92 (8,34)	37,63 (17,61)	41,57 (7,25)	0,283	0,001**	0,321
t, [s]	48,0 (29,5)	50,1 (18,0)	58,5 (27,1)	0,801	0,284	0,234
RI	0,57 (0,08)	0,55 (0,08)	0,53 (0,05)	0,364	0,048*	0,420
PI	0,93 (0,21)	0,87 (0,24)	0,80 (0,13)	0,485	0,028*	0,225
BHI	0,53 (0,21)	0,64 (0,36)	0,67 (0,24)	0,271	0,097	0,794
<i>MCA vlevo</i>						
<i>Klidový stav</i>						
PSV, [cm/s]	64,23 (15,41)	73,32 (22,43)	75,17 (17,51)	0,221	0,075	0,755
MFV, [cm/s]	40,20 (9,91)	45,43 (13,91)	47,71 (12,15)	0,259	0,073	0,555
EDV, [cm/s]	26,21 (7,76)	29,81 (9,28)	31,43 (7,85)	0,263	0,067	0,523
RI	0,60 (0,09)	0,59 (0,07)	0,58 (0,05)	0,782	0,386	0,505
PI	1,00 (0,29)	0,98 (0,21)	0,93 (0,12)	0,801	0,306	0,349
<i>Stav po zadržení dechu</i>						
PSV, [cm/s]	66,90 (17,03)	83,12 (29,38)	94,69 (26,95)	0,091	0,003**	0,175
MFV, [cm/s]	44,79 (11,93)	55,44 (21,98)	64,40 (18,50)	0,132	0,002**	0,145
EDV, [cm/s]	31,48 (8,90)	39,52 (16,73)	45,63 (13,45)	0,081	0,001**	0,182
t, [s]	44,5 (19,4)	56,7 (23,9)	67,6 (35,1)	0,145	0,016**	0,235
RI	0,54 (0,08)	0,53 (0,06)	0,51 (0,07)	0,765	0,377	0,420
PI	0,84 (0,23)	0,82 (0,17)	0,77 (0,16)	0,793	0,344	0,360
BHI	0,34 (0,16)	0,49 (0,31)	0,57 (0,23)	0,124	0,005**	0,365

Pokud není uvedeno jinak, představují hodnoty průměr (SD). * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$.

AN – Alzheimerova nemoc; BHI – Breath-holding index; EDV – End diastolic velocity; MCA – arteria cerebri media; MCI – mírná kognitivní porucha; MFV – Mean flow velocity; PI – Pulsatility index; PSV – Peak systolic velocity; RI – Resistance index; t – čas zadržení dechu;

Tab. 18 – Srovnání neurosonologických parametrů měřených na ostatních tepnách (ACA, PCA, VA, BA) mezi skupinami AN, MCI a kontroly

Parametr	Pacienti s AN (n=14)	Pacienti s MCI (n=24)	Kognitivně zdravé kontroly (n=24)	Statisticky významný rozdíl mezi skupinami AN a MCI ($p<0,05$)	Statisticky významný rozdíl mezi skupinami AN a kontroly ($p<0,05$)	Statisticky významný rozdíl mezi skupinami MCI a kontroly ($p<0,05$)
<i>ACA vpravo</i>						
PSV, [cm/s]	54,61 (19,14)	61,88 (19,35)	63,61 (21,21)	0,339	0,265	0,787
MFV, [cm/s]	33,44 (12,40)	37,79 (12,50)	39,71 (13,20)	0,375	0,218	0,635
EDV, [cm/s]	21,80 (9,51)	25,34 (9,55)	25,50 (8,24)	0,346	0,276	0,957
RI	0,61 (0,10)	0,59 (0,06)	0,59 (0,07)	0,704	0,729	0,988
PI	1,03 (0,34)	0,99 (0,15)	0,96 (0,17)	0,623	0,461	0,647
<i>ACA vlevo</i>						
PSV, [cm/s]	52,18 (16,69)	66,58 (26,34)	61,70 (17,31)	0,134	0,153	0,483
MFV, [cm/s]	32,83 (12,25)	41,46 (16,01)	40,37 (11,24)	0,155	0,095	0,802
EDV, [cm/s]	22,92 (10,42)	27,66 (9,79)	26,57 (7,69)	0,247	0,270	0,695
RI	0,57 (0,07)	0,57 (0,06)	0,57 (0,06)	0,953	0,872	0,775
PI	0,93 (0,18)	0,93 (0,16)	0,88 (0,14)	0,929	0,339	0,300
<i>PCA vpravo</i>						
PSV, [cm/s]	47,80 (15,03)	45,59 (12,83)	51,29 (14,46)	0,650	0,498	0,176
MFV, [cm/s]	29,77 (9,17)	27,79 (7,92)	32,50 (9,95)	0,510	0,423	0,092
EDV, [cm/s]	19,93 (7,07)	18,03 (5,78)	21,60 (7,61)	0,398	0,521	0,089
RI	0,58 (0,09)	0,60 (0,07)	0,58 (0,07)	0,412	0,984	0,285
PI	0,95 (0,23)	1,01 (0,26)	0,92 (0,16)	0,490	0,723	0,195
<i>PCA vlevo</i>						
PSV, [cm/s]	50,75 (11,02)	45,24 (13,30)	48,63 (10,90)	0,272	0,615	0,375
MFV, [cm/s]	32,15 (8,24)	28,34 (8,40)	31,25 (7,38)	0,252	0,760	0,244
EDV, [cm/s]	21,57 (7,48)	18,83 (6,53)	20,09 (5,77)	0,315	0,544	0,516
RI	0,58 (0,07)	0,57 (0,11)	0,59 (0,07)	0,779	0,891	0,606
PI	0,94 (0,20)	0,94 (0,27)	0,92 (0,15)	0,978	0,782	0,826
<i>VA vpravo</i>						
PSV, [cm/s]	36,32 (9,58)	35,53 (10,36)	38,10 (11,00)	0,825	0,625	0,419
MFV, [cm/s]	24,09 (7,55)	22,26 (6,07)	25,42 (7,71)	0,435	0,618	0,132
EDV, [cm/s]	16,72 (5,69)	14,81 (3,99)	17,12 (5,67)	0,251	0,841	0,121
RI	0,54 (0,11)	0,57 (0,09)	0,55 (0,07)	0,319	0,641	0,396
PI	0,84 (0,26)	0,93 (0,28)	0,84 (0,17)	0,325	0,975	0,172

Parametr	Pacienti s AN (n=14)	Pacienti s MCI (n=24)	Kognitivně zdravé kontroly (n=24)	Statisticky významný rozdíl mezi skupinami AN a MCI (p<0,05)	Statisticky významný rozdíl mezi skupinami AN a kontroly (p<0,05)	Statisticky významný rozdíl mezi skupinami MCI a kontroly (p<0,05)
<i>VA vlevo</i>						
PSV, [cm/s]	37,13 (8,00)	39,33 (14,75)	41,17 (11,59)	0,626	0,274	0,647
MFV, [cm/s]	24,82 (6,55)	26,09 (9,32)	27,33 (8,26)	0,671	0,354	0,642
EDV, [cm/s]	16,68 (5,07)	17,40 (5,49)	18,47 (5,56)	0,703	0,344	0,523
RI	0,55 (0,08)	0,55 (0,08)	0,55 (0,05)	0,761	0,850	0,827
PI	0,86 (0,22)	0,83 (0,17)	0,84 (0,15)	0,664	0,779	0,795
<i>BA</i>						
PSV, [cm/s]	49,65 (10,32)	54,13 (11,27)	51,40 (17,37)	0,297	0,756	0,602
MFV, [cm/s]	31,73 (8,01)	33,59 (7,35)	31,77 (10,49)	0,537	0,992	0,573
EDV, [cm/s]	21,41 (6,90)	21,49 (4,84)	21,51 (7,37)	0,970	0,971	0,996
RI	0,58 (0,07)	0,60 (0,06)	0,58 (0,06)	0,302	0,810	0,342
PI	0,92 (0,19)	0,98 (0,19)	0,95 (0,16)	0,446	0,653	0,648

Pokud není uvedeno jinak, představují hodnoty průměr (SD). * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$.

ACA – arteria cerebri anterior; AN – Alzheimerova nemoc; BA – arteria basilaris; EDV – End diastolic velocity; MCI – mírná kognitivní porucha; MFV – Mean flow velocity; PCA – arteria cerebri posterior; PI – Pulsatility index; PSV – Peak systolic velocity; RI – Resistance index; VA – arteria vertebralis.

9.2 Výsledky cíle 2

Longitudinální analýza neurosonologických parametrů, pacienti s konverzí a bez ní

Kompletní vyšetřovací baterií bylo vyšetřeno 113 pacientů (vstupní vyšetření s anamnézou, neurologickým a somatickým vyšetřením, MR mozku, neuropsychologické vyšetření, neurosonologické vyšetření a odběr krve) a mělo k dispozici longitudinální data (nejméně jedna kontrola zahrnující neuropsychologické vyšetření, anamnéza, neurologické a somatické vyšetření po 12 ± 2 měsících od první sady vyšetření). Důvody vedoucími k vyloučení subjektu ze studie bylo chybějící vyšetření (32 pacientů – MR mozku, 24 pacientů – neurosonologické vyšetření), ztráta ze sledování (13 pacientů) a potvrzené úmrtí (1 pacient).

Ze 113 pacientů bylo 87 osob (77,0%) bez syndromu demence (18 kognitivně zdravých subjektů, 31 SCD, 28 amnestických MCI, 10 neamnestických MCI), u nichž se sledovala případná progresse, a 26 osob (23,0%) s již rozvinutým syndromem demence při AN (zařazeni jako kontrolní skupina). Průměrná doba sledování byla 40 měsíců ($40,57 \pm 10,29$ měsíců), celková doba sledování všech pacientů dohromady představovala 285,3 roku. Během doby sledování zkonvertovalo 23 z 87 (26,4 %) sledovaných pacientů do stádia demence. U zbylých 64 (73,6 %) pacientů ke konverzi do demence nedošlo. Iniciální diagnóza osob s konverzí byla SCD (7 osob, 22,6 % z celkového počtu SCD), amnestická MCI (14 osob, 50 % z celkového počtu amnestických MCI) a neamnestická MCI (2 osoby, 20 % z celkového počtu neamnestických MCI).

Pacienti ve skupině s konverzí byli statisticky významně starší a měli nižší BMI než pacienti ve skupině bez konverze. Lišili se od pacientů bez konverze i horšími výsledky vstupního neuropsychologického vyšetření, konkrétně testy MMSE, Paměťového testu učení, Testu 16 slov, Testu cesty A a Bostonského testu pojmenování. Základní demografické údaje a výsledky neuropsychologického vyšetření jsou uvedeny v **Tab. 19**.

Prokázali jsme vyšší stupeň atrofie hipokampu oboustranně podle Scheltensovy škály u pacientů s konverzí (vpravo 1,98, vlevo 2,07) než u pacientů bez konverze (vpravo 0,84, vlevo 0,88) ($p < 0,001$ pro obě strany). Podrobné výsledky jsou uvedeny v **Tab. 19**.

Vaskulárními riziky, položkami osobní anamnézy a farmakologickou anamnézou se mezi sebou skupiny již téměř nelišily, s výjimkou častější ischemické choroby srdeční a častějšího užívání antiagregační léčby ve skupině pacientů s konverzí. Podrobné údaje jsou uvedeny v **Tab. 20**.

Ve srovnání neurosonologických parametrů mezi skupinami s konverzí a bez konverze jsme našli významný rozdíl především v hodnotách BHI pro obě hemisféry. Pacienti, u nichž onemocnění později pokročilo do stadia demence, měli významně nižší vstupní hodnoty BHI (vpravo 0,429, vlevo 0,390, průměr bilaterálně 0,417) než pacienti bez konverze do

demence (vpravo 0,635, vlevo 0,579, průměr bilaterálně 0,611) (vpravo $p = 0,006$, vlevo $p = 0,022$, průměr bilaterálně $p = 0,001$). Zároveň mělo ve skupině s pozdější konverzí více pacientů hodnoty BHI pod obecně uznávanou normou BHI 0,7, pod níž je BHI považován za patologický – 91,3 % pacientů s konverzí oproti 65,6 % pacientů bez konverze ($p = 0,018$). Pacienti s konverzí a pacienti s již rozvinutou demencí se významně nelišili (88,5 % pacientů s demencí mělo hodnoty BHI $< 0,7$). Zjistili jsme stranovou asymetrii v BHI v rámci jednotlivých skupin i v rámci celého souboru – levostranné hodnoty byly konstantně nižší. Rozdíl v průměrné hodnotě BHI pravé a levé hemisféry celého souboru však nebyl statisticky významný ($p = 0,1$). Stejnou asymetrii jsme našli i v průtokových rychlostech. Z tohoto důvodu jsme pro BHI obou stran vypočítali Z-skóre a z těchto hodnot pak průměrné Z-skóre pro BHI. Detailní výsledky srovnání neurosonologických parametrů jsou uvedeny v **Tab. 21**.

Také v některých dalších neurosonologických parametrech byl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi skupinami s konverzí a bez ní – jednalo se o některé rychlosti po zadržení dechu, konkrétně MFV a EDV v pravé MCA, a PSV, MFV a EDV v levé MCA. U pacientů s konverzí byly tyto rychlosti nižší. Kromě statisticky významně nižších PI levé ACA a RI pravé PCA jsme pak další rozdíly v průtokových rychlostech a indexech neprokázali. Rovněž jsme nenašli významné rozdíly v IMT a průtokových rychlostech v a. carotis interna. **Tab. 22**.

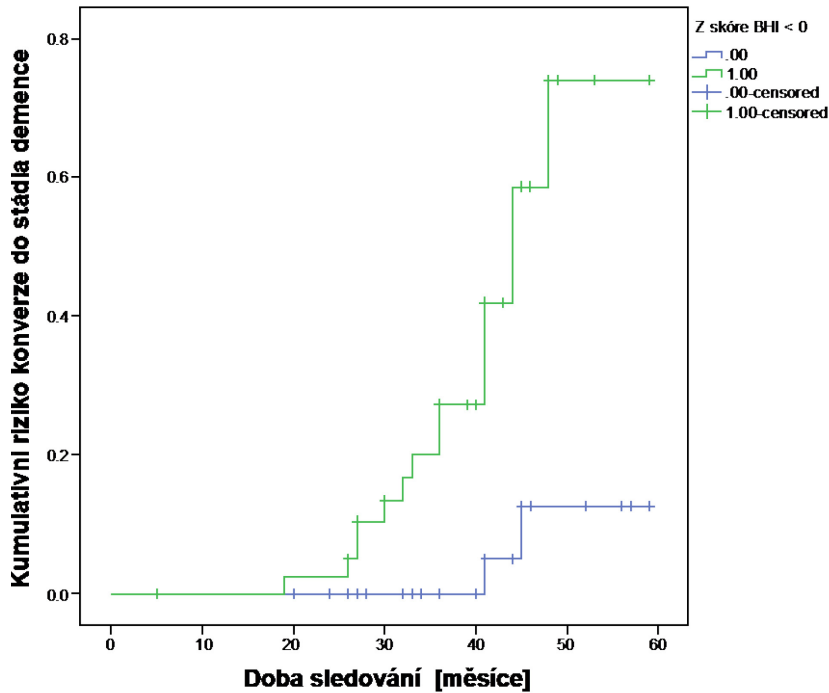
Přesnost předpovědi progresu nedementních pacientů do demence byla zjištěna pomocí ROC křivek s kalkulací AUC pro následující parametry: BHI pravé MCA, BHI levé MCA, průměrnou hodnotu BHI, průměrnou hodnotu BHI $< 0,7$ a Z-skóre těchto proměnných (cut-off hodnoty < 0). Tomuto Z-skóre odpovídají hodnoty 0,5 pro BHI levé MCA a 0,57 pro BHI pravé MCA.

Jako nejvhodnější parametr pro předpověď progresu kognitivního deficitu do demence se ukázala být hodnota průměrného BHI $< 0,5$. Pro tento parametr byla AUC = 71,2 ($p = 0,008$), přičemž jsme zjistili senzitivitu 88,2 % a specificitu 54,2 %.

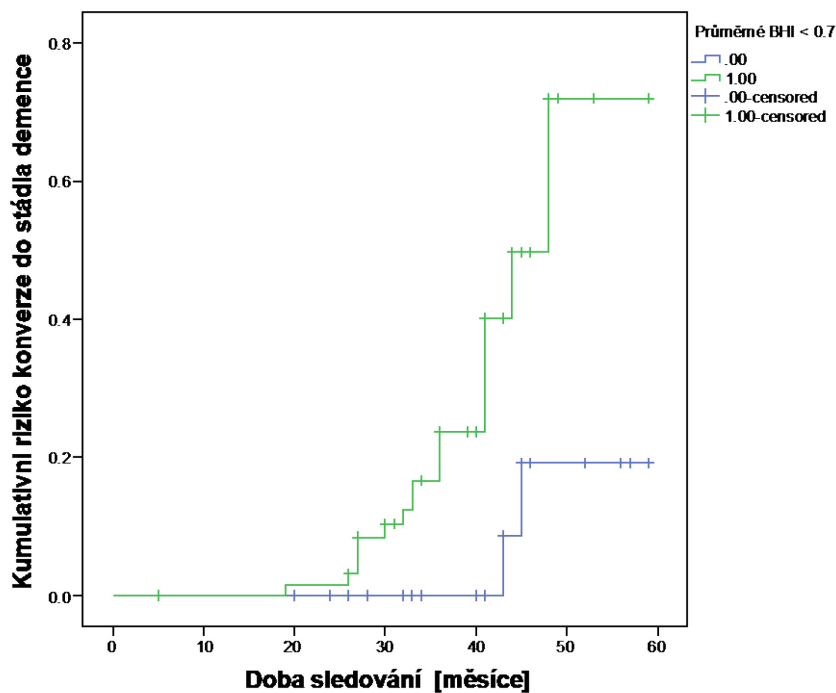
Vybrané veličiny jsme podrobili univariátnímu testování poměru rizik konverze do demence pomocí Coxova modelu proporcionálních rizik (**Tab. 23**). Jako významné proměnné se ukázaly být Z-skóre BHI (HR = 6,13, 95% CI 1,82 - 20,67, $p = 0,003$) a věk > 70 let i věk kontinuálně (HR = 2,62, 95% CI 1,08 - 6,39, $p = 0,034$). Žádná další proměnná nedosáhla statistické významnosti a nebyla do modelu zařazena. Konečné upravené riziko konverze do AN po úpravě pro Z-skóre BHI < 0 je $HR_{adj} = 5,61$ (95% CI 1,66 - 18,97, $p = 0,006$), pro věk $HR_{adj} = 1,068$ (95% CI 1,012 - 1,127, $p = 0,017$). Dále jsme vytvořili Kaplan-Meierovy křivky pravděpodobnosti konverze do demence pro Z-skóre BHI < 0 s hladinou významnosti podle Log-rank testu $\chi^2 = 9,259$, $p = 0,002$ a pro průměrnou hodnotu BHI $< 0,7$ s hladinou významnosti podle Log-rank testu $\chi^2 = 4,746$, $p = 0,029$ (**Obr. 9**).

Tyto výsledky byly publikovány v časopise Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie v roce 2017 ((Tomek et al. 2017).

Obr. 9 – Kaplan-Meierovy křivky kumulativního rizika konverze do demence podle Z-skóre BHI < 0 a podle průměrné hodnoty BHI < 0,7.



Hladina významnosti podle log-rank testu $\chi^2 = 9,259$, $p = 0,002$.



Hladina významnosti podle log-rank testu $\chi^2 = 4,746$, $p = 0,029$.

Tabulka 19 – Srovnání demografických, neuropsychologických a rezonančních charakteristik mezi pacienty bez konverze, pacienty s konverzí a pacienty se vstupně rozvinutým syndromem demence

Parametr	Pacienti bez konverze do demence (n=64)	Pacienti s konverzí do demence při AN (n=23)	Statisticky významný rozdíl mezi pacienty bez konverze a s konverzí *(p<0,05)	Pacienti s demencí při AN (n = 26)	Statisticky významný rozdíl mezi pacienty s konverzí a pacienty se syndromem demence *(p<0,05)
<i>Demografické charakteristiky</i>					
Věk, [roky]	69,5 (8,0)	75,4 (7,3)	0,003**	69,3 (10,2)	0,020*
Sledování, [měsíce]	40,6 (11,1)	39,7 (9,9)	0,741	41,2(8,8)	0,590
Muži, n (%)	33 (51,6%)	13 (56,5%)	0,683	10 (38,5%)	0,206
Délka vzdělání, [roky]	15,8 (2,8)	14,9 (3,1)	0,393	13,1 (2,8)	0,193
BMI, [kg/m ²]	26,57 (3,45)	24,83 (3,29)	0,040*	25,80 (3,41)	0,321
<i>Neuropsychologické vyšetření</i>					
MMSE, [body]	28,57 (1,37)	27,25 (2,10)	0,004**	20,07 (4,14)	<0,001***
GDS, [body]	2,73 (2,86)	2,95 (3,22)	0,778	3,54 (2,90)	0,524
TMT-A, [čas/s]	42,35 (14,54)	57,92 (28,56)	0,002**	96,03 (57,50)	0,011*
AVLT 1-5, [body]	45,72 (12,08)	35,47 (11,04)	0,003**	25,44 (8,86)	0,001**
Fonem. verb. fluence, [počet slov]	43,82 (12,70)	33,11 (7,65)	0,001**	26,33 (11,01)	0,035*
DS – popředu, [body]	6,02 (1,21)	5,85 (1,27)	0,559	5,00 (0,72)	0,008**
DS – pozadu, [body]	4,86 (1,47)	4,45 (1,47)	0,283	3,25 (1,07)	0,003**
BNT – chyby, [počet chyb]	3,45 (4,47)	9,27 (4,22)	<0,001***	10,53 (6,98)	0,601
Test 16 slov volně vybavení, [počet slov]	8,54 (2,85)	5,17 (3,49)	<0,001***	2,87 (2,56)	0,020*
<i>Magnetická rezonance</i>					
Skóre Fazekas, [body]	0,98 (0,67)	1,37 (0,80)	0,026*	1,35 (0,92)	0,951
Skóre Scheltens vpravo, [body]	0,84 (0,78)	1,98 (0,72)	<0,001***	2,21 (0,96)	0,356
Skóre Scheltens vlevo, [body]	0,88 (0,75)	2,07 (0,77)	<0,001***	2,21 (1,12)	0,615
Microbleeds, [počet]	1,26 (2,82)	1,29 (1,35)	0,967	2,05 (3,91)	0,403

Pokud není uvedeno jinak, představují hodnoty průměr (SD). * p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001.

AN – Alzheimerova nemoc; AVLT 1-5 – Auditory Verbal Learning Test, celkový počet bodů z pokusů 1-5; BMI – Body mass index; BNT – Boston naming test, počet chyb; Fonem. – fonemická; GDS – Geriatric Depression Scale; MMSE – Mini Mental State Examination; TMT A– Trail Making Test A; verb. – verbální;

Tab. 20 – Srovnání osobní anamnézy, vaskulárních rizikových faktorů a medikace mezi pacienty bez konverze, pacienty s konverzí a pacienty se vstupně rozvinutým syndromem demence

Parametr	Pacienti bez konverze do demence (n=64)	Pacienti s konverzí do demence při AN (n=23)	Statisticky významný rozdíl mezi pacienty bez konverze a s konverzí *(p<0,05)	Pacienti s demencí při AN (n = 26)	Statisticky významný rozdíl mezi pacienty s konverzí a pacienty se syndromem demence *(p<0,05)
<i>Osobní anamnéza a vaskulární rizikové faktory</i>					
Alkohol, [jednotky/den]	0,68 (0,65)	0,50 (0,41)	0,221	0,50 (0,48)	1,000
Kouření, [pack years]	8,23 (12,71)	6,32 (14,60)	0,560	6,69 (11,65)	0,922
Arteriální hypertenze, n (%)	34 (53,1)	11 (47,8)	0,663	15 (57,7)	0,490
Diabetes mellitus, n (%)	9 (14,1)	2 (8,7)	0,720	4 (15,4)	0,671
Dyslipidémie, n (%)	33 (51,6)	13 (56,5)	0,683	7 (26,9)	0,035*
CMP, n (%)	1 (1,6)	1 (4,3)	0,461	0	0,469
ICHDK, n (%)	1 (1,6)	2 (8,7)	0,169	0	0,215
ICHS, n (%)	2 (3,1)	4 (6,9)	0,040*	3 (11,5)	0,692
Srdeční arytmie, n (%)	9 (14,1)	1 (4,3)	0,279	2 (7,7)	1,000
CHOPN, plicní onemocnění, n (%)	8 (12,5)	3 (12,6)	0,947	1 (3,8)	0,330
Chronická renální insuficience, n (%)	6 (9,4)	3 (13,0)	0,694	1 (3,8)	0,330
Hypothyreóza na substituční léčbě, n (%)	12 (18,8)	4 (17,4)	1,000	5 (19,2)	0,706
<i>Medikace</i>					
Statin, n (%)	22 (34,4)	13 (56,5)	0,063	11 (42,3)	0,321
Fibrát, n (%)	1 (1,6)	1 (4,3)	0,461	4 (15,4)	0,353
Antiagregační léčba, n (%)	11 (17,2)	11 (47,8)	0,004**	5 (19,2)	0,033*
Antikoagulační léčba, n (%)	3 (4,7)	2 (8,7)	0,605	1 (3,8)	0,594
Diuretikum, n (%)	13 (20,3)	1 (4,3)	0,101	4 (15,4)	0,353
Blokátor kalciového kanálu, n (%)	15 (23,4)	2 (8,7)	0,218	3 (11,5)	1,000
Beta blokátor, n (%)	13 (20,3)	6 (21,8)	0,565	8 (30,8)	0,717
ACEI/ARA, n (%)	22 (34,4)	3 (13,0)	0,053	8 (30,8)	0,138
Ginkgo Biloba, n (%)	10 (15,6)	11 (47,8)	0,002	6 (23,1)	0,069
SSRI, n (%)	6 (9,4)	5 (21,7)	0,150	9 (34,6)	0,319

Pokud není uvedeno jinak, představují hodnoty průměr (SD). * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$.

AN – Alzheimerova nemoc; ACEI/ARA – Inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu/Antagonista receptoru angiotensinu II; CMP – cévní mozková příhoda; CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc; ICHDK – Ischemická choroba dolních končetin; ICHS – Ischemická choroba srdeční; LDL – Low density lipoproteins; SSRI – Inhibitor zpětného vychytávání serotoninu;

Tab. 21 – Srovnání neurosonologických parametrů měřených na MCA mezi pacienty bez konverze, pacienty s konverzí a pacienty se vstupně rozvinutým syndromem demence

Parametr	Pacienti bez konverze do demence (n=64)	Pacienti s konverzí do demence při AN (n=23)	Statisticky významný rozdíl mezi pacienty bez konverze a s konverzí *(p<0,05)	Pacienti s demencí při AN (n = 26)	Statisticky významný rozdíl mezi pacienty s konverzí a pacienty se syndromem demence *(p<0,05)
<i>MCA vpravo</i>					
<i>Klidový stav</i>					
PSV, [cm/s]	70,68 (20,46)	68,95 (14,08)	0,727	70,20 (17,80)	0,799
MFV, [cm/s]	44,16 (12,76)	41,94 (7,80)	0,465	42,01 (9,60)	0,977
EDV, [cm/s]	29,41 (8,71)	33,42 (25,81)	0,291	27,27 (6,73)	0,258
RI	0,58 (0,06)	0,49 (0,45)	0,129	0,61 (0,07)	0,226
PI	0,94 (0,17)	0,83 (0,73)	0,259	1,03 (0,22)	0,202
<i>Stav po zadržení dechu</i>					
PSV, [cm/s]	85,98 (20,87)	76,34 (15,85)	0,062	73,61 (23,50)	0,660
MFV, [cm/s]	57,23 (15,34)	49,13 (10,32)	0,030*	50,90 (13,62)	0,633
EDV, [cm/s]	41,21 (13,20)	34,24 (6,93)	0,027*	34,81 (8,69)	0,811
t, [s]	55,95 (24,77)	55,83 (23,26)	0,986	54,65 (28,76)	0,882
RI	0,52 (0,07)	0,53 (0,11)	0,900	0,55 (0,09)	0,416
PI	0,81 (0,20)	0,82 (0,20)	0,799	0,87 (0,22)	0,437
<i>MCA vlevo</i>					
<i>Klidový stav</i>					
PSV, [cm/s]	73,09 (18,58)	70,29 (17,30)	0,547	70,83 (13,77)	0,912
MFV, [cm/s]	45,83 (11,82)	42,69 (11,29)	0,291	44,18 (6,90)	0,608
EDV, [cm/s]	30,78 (7,69)	27,74 (7,71)	0,122	29,69 (7,02)	0,396
RI	0,58 (0,06)	0,60 (0,07)	0,066	0,57 (0,08)	0,226
PI	0,94 (0,21)	1,01 (0,21)	0,183	0,93 (0,22)	0,242
<i>Stav po zadržení dechu</i>					
PSV, [cm/s]	89,87 (25,50)	73,26 (23,19)	0,012*	78,77 (15,89)	0,379
MFV, [cm/s]	60,83 (18,33)	47,48 (15,52)	0,004*	51,95 (8,79)	0,260
EDV, [cm/s]	43,65 (13,89)	33,03 (11,21)	0,003*	36,41 (5,42)	0,223
t, [s]	63,60 (31,89)	54,19 (22,54)	0,226	52,29 (18,50)	0,768
RI	0,51 (0,07)	0,54 (0,07)	0,131	0,53 (0,07)	0,528
PI	0,78 (0,17)	0,85 (0,17)	0,086	0,81 (0,17)	0,402
<i>BHI</i>					
BHI vpravo	0,635 (0,312)	0,429 (0,158)	0,006*	0,528 (0,294)	0,185
BHI vlevo	0,579 (0,336)	0,390 (0,227)	0,022*	0,382 (0,178)	0,900
BHI průměr bilaterálně	0,611 (0,265)	0,417 (0,159)	0,001*	0,466 (0,209)	0,365
Z-skóre BHI bilaterálně	0,445 (1,623)	-0,914(1,138)	0,002*	-0,542(1,316)	0,368

Pokud není uvedeno jinak, představují hodnoty průměr (SD). * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$.

AN – Alzheimerova nemoc; BHI – Breath-holding index; EDV – End diastolic velocity; MCA – arteria cerebri media; MFV – Mean flow velocity; PI – Pulsatility index; PSV – Peak systolic velocity; RI – Resistance index; t – čas zadržetí dechu;

Tab. 22 – Srovnání neurosonologických parametrů měřených na ostatních tepnách (ACA, PCA, VA, BA, ICA) mezi pacienty bez konverze, pacienty s konverzí a pacienty se vstupně rozvinutým syndromem demence

Parametr	Pacienti bez konverze do demence (n=64)	Pacienti s konverzí do demence při AN (n=23)	Statisticky významný rozdíl mezi pacienty bez konverze a s konverzí *(p<0,05)	Pacienti s demencí při AN (n = 26)	Statisticky významný rozdíl mezi pacienty s konverzí a pacienty se syndromem demence *(p<0,05)
<i>ACA vpravo</i>					
PSV, [cm/s]	63,74 (20,46)	58,17 (17,10)	0,302	58,23 (18,08)	0,991
MFV, [cm/s]	39,51 (13,47)	34,36 (10,54)	0,145	35,72 (10,45)	0,690
EDV, [cm/s]	26,41 (10,27)	21,64 (7,39)	0,073	23,80 (7,21)	0,362
RI	0,59 (0,08)	0,63 (0,07)	0,063	0,59 (0,07)	0,090
PI	0,97 (0,24)	1,07 (0,20)	0,096	0,97 (0,21)	0,109
<i>ACA vlevo</i>					
PSV, [cm/s]	62,71 (18,68)	60,39 (17,83)	0,679	55,29 (16,57)	0,410
MFV, [cm/s]	40,15 (11,66)	35,67 (11,67)	0,206	35,01 (11,66)	0,873
EDV, [cm/s]	26,88 (8,20)	23,64 (8,93)	0,201	24,47 (9,68)	0,804
RI	0,57 (0,07)	0,61 (0,07)	0,054	0,56 (0,07)	0,052
PI	0,89 (0,16)	1,06 (0,22)	0,003*	0,90 (0,15)	0,022
<i>PCA vpravo</i>					
PSV, [cm/s]	50,88 (13,57)	49,43 (12,57)	0,675	49,17 (16,10)	0,953
MFV, [cm/s]	31,68 (8,46)	30,10 (7,88)	0,462	30,37 (8,62)	0,912
EDV, [cm/s]	21,27 (6,12)	19,29 (5,67)	0,205	20,14 (5,86)	0,627
RI	0,58 (0,07)	0,61 (0,04)	0,045*	0,58 (0,09)	0,129
PI	0,94 (0,21)	1,01 (0,12)	0,176	0,95 (0,26)	0,368
<i>PCA vlevo</i>					
PSV, [cm/s]	46,46 (11,59)	48,09 (12,86)	0,615	47,77 (11,80)	0,937
MFV, [cm/s]	29,30 (7,36)	29,21 (7,33)	0,962	30,52 (7,50)	0,594
EDV, [cm/s]	19,18 (5,80)	18,86 (5,40)	0,834	20,96 (5,95)	0,269
RI	0,59 (0,08)	0,60 (0,09)	0,571	0,56 (0,07)	0,151
PI	0,94 (0,20)	1,00 (0,23)	0,335	0,88 (0,19)	0,108
<i>VA vpravo</i>					
PSV, [cm/s]	35,61 (10,58)	36,11 (13,10)	0,864	33,53 (9,43)	0,464
MFV, [cm/s]	23,79 (7,38)	23,13 (8,69)	0,743	22,04 (6,83)	0,652
EDV, [cm/s]	16,31 (5,53)	15,62 (6,64)	0,649	15,74 (4,77)	0,944
RI	0,54 (0,08)	0,57 (0,07)	0,151	0,52 (0,09)	0,088
PI	0,82 (0,22)	0,90 (0,19)	0,168	0,81 (0,20)	0,137

Parametr	Pacienti bez konverze do demence (n=64)	Pacienti s konverzí do demence při AN (n=23)	Statisticky významný rozdíl mezi pacienty bez konverze a s konverzí *(p<0,05)	Pacienti s demencí při AN (n = 26)	Statisticky významný rozdíl mezi pacienty s konverzí a pacienty se syndromem demence *(p<0,05)
<i>VA vlevo</i>					
PSV, [cm/s]	40,18 (11,94)	34,94 (12,88)	0,098	35,25 (7,55)	0,921
MFV, [cm/s]	27,06 (7,97)	23,37 (8,26)	0,078	23,81 (5,63)	0,836
EDV, [cm/s]	18,78 (5,68)	16,26 (5,02)	0,079	16,68 (4,51)	0,769
RI	0,53 (0,08)	0,52 (0,10)	0,869	0,52 (0,09)	0,948
PI	0,79 (0,18)	0,80 (0,23)	0,830	0,80 (0,22)	0,967
<i>BA</i>					
PSV, [cm/s]	52,36 (16,65)	51,56 (10,60)	0,872	46,58 (10,45)	0,203
MFV, [cm/s]	32,91 (10,47)	32,18 (6,99)	0,814	30,21 (7,40)	0,461
EDV, [cm/s]	22,70 (7,51)	21,15 (5,06)	0,489	20,78 (5,79)	0,855
RI	0,57 (0,06)	0,59 (0,08)	0,291	0,56 (0,05)	0,191
PI	0,91 (0,16)	0,96 (0,24)	0,385	0,87 (0,14)	0,191
<i>ICA vpravo</i>					
IMT, [mm]	0,80 (0,12)	0,83 (0,12)	0,541	0,82 (0,12)	0,891
PSV, [cm/s]	60,85 (21,91)	57,51 (20,16)	0,608	63,86 (16,99)	0,363
EDV, [cm/s]	23,09 (8,29)	21,11 (7,46)	0,419	26,09 (7,69)	0,080
<i>ICA vlevo</i>					
IMT, [mm]	0,77 (0,12)	0,83 (0,17)	0,151	0,83 (0,11)	1,000
PSV, [cm/s]	66,23 (29,49)	62,43 (16,46)	0,622	66,22 (37,66)	0,706
EDV, [cm/s]	24,56 (10,27)	23,31 (7,89)	0,663	27,80 (19,70)	0,386

Pokud není uvedeno jinak, představují hodnoty průměr (SD). * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$.

ACA – arteria cerebri anterior; AN – Alzheimerova nemoc; BA – arteria basilaris; EDV – End diastolic velocity; ICA – arteria carotis interna; IMT – Intima-media thickness; MCI – mírná kognitivní porucha; MFV – Mean flow velocity; PCA – arteria cerebri posterior; PI – Pulsatility index; PSV – Peak systolic velocity; RI – Resistance index; VA – arteria vertebralis.

Tab. 23 – Coxův model poměrných rizik, jednotlivé proměnné predikující konverzi do demence, výsledky univariátní analýzy pro vybrané proměnné a jejich významnost

Proměnná	Hazard ratio	95% konfidenční interval dolní rozhraní	95% konfidenční interval horní rozhraní	Statistická významnost, p
Věk nad 70 let	2,623	1,078	6,386	0,034*
Věk jako kontinuální proměnná	1,035	0,986	1,087	0,164
Z-skóre BHI obě hemisféry	6,129	1,817	20,673	0,003*
Průměrné BHI pod 0,7	4,275	1,001	18,260	0,050
BHI vpravo < 0,7	5,139	1,186	22,276	0,029*
BHI vlevo < 0,7	3,170	0,734	13,688	0,122
Hypertenze	1,442	0,635	3,272	0,382
ICHS	2,054	0,689	6,119	0,232
Diabetes mellitus	0,625	0,145	2,691	0,528
Dyslipidémie	1,321	0,577	3,024	0,510
Hypothyreóza	0,647	0,192	2,179	0,482
MMSE < 28 bodů	1,825	0,727	4,582	0,200
Nosič alely ε4 genu <i>APOE</i>	2,056	0,890	4,749	0,091
Fazekas skóre > 1	1,652	0,718	3,799	0,238
Fazekas skóre > 2	1,838	0,545	6,193	0,326

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$.

BHI – Breath holding index; ICHS – ischemická choroba srdeční; MMSE – Mini mental state examination; APOE – Apolipoprotein E;

9.3 Výsledky cíle 3

9.3.1 Vaskulární změny na MR podle vstupní kognitivní diagnózy

Do průřezové analýzy bylo zařazeno 161 pacientů s kompletními rezonančními daty s cílem srovnat závažnost hlubokých změn bílé hmoty pomocí Fazekasovy škály u následujících čtyř skupin pacientů: pacienti s výsledkem neuropsychologického vyšetření v mezích normy (tedy SCD a kognitivně zdravé kontroly), pacienti s amnestickou MCI, pacienti s neamnestickou MCI a pacienti s demencí při AN. Prokázali jsme statisticky významný rozdíl v hodnotě Fazekasovy škály ($p = 0,021$) – skóre stoupalo ve směru SCD/kontroly -> neamnestická MCI -> amnestická MCI -> AN. Detailní výsledky jsou uvedeny v **Tab. 24** a znázorněny v **Obr. 10**. Pro ověření Alzheimerovské patologie jsme analyzovali i Scheltensovou vizuální škálu atrofie hipokampů pro pravou i levou hemisféru. Prokázali jsme vzrůstající stupeň atrofie ve směru SCD/kontroly -> neamnestická MCI -> amnestická MCI -> AN ($p < 0,001$).

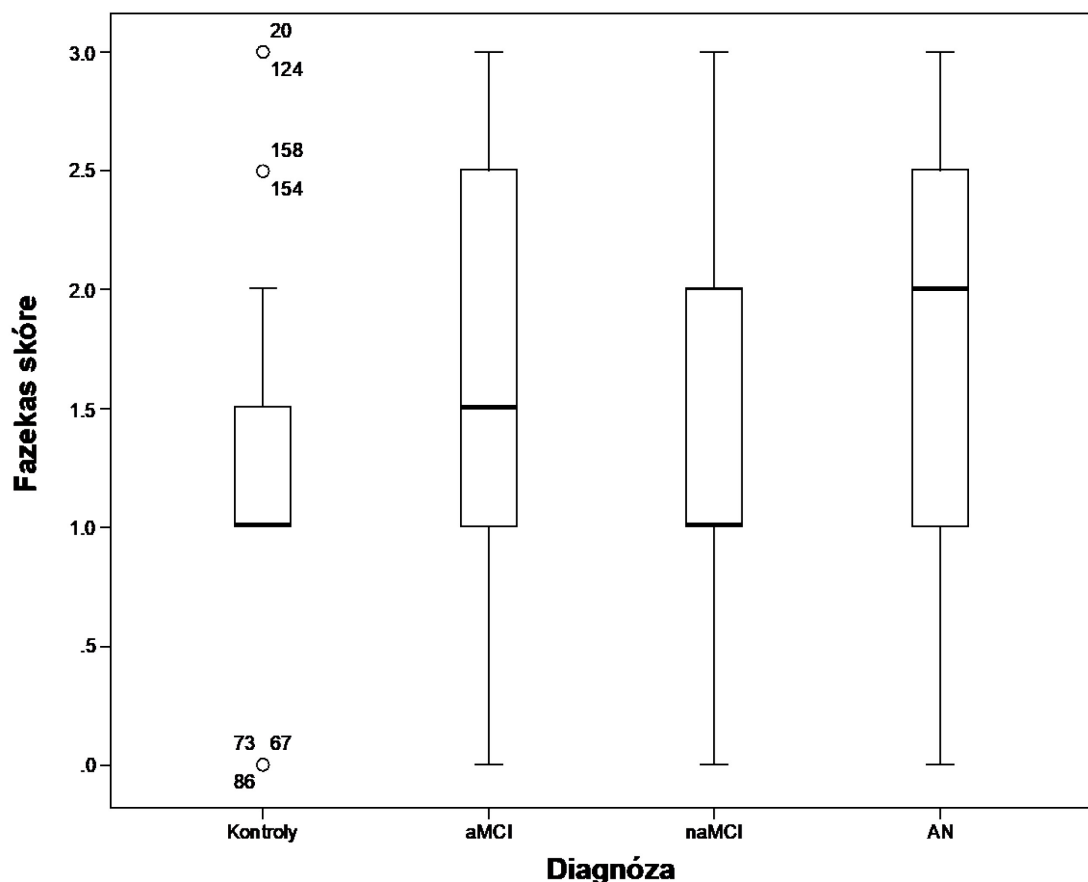
Tab. 24 - Porovnání hodnot Fazekasovy a Scheltensovy škály u pacientů podle diagnózy

Parametr	Kontroly a SCD (n=50)	naMCI (n=27)	aMCI (n=47)	AN (n=37)	Rozdíl mezi skupinami ($p < 0,05$)*
Fazekasova škála	1,20 (0,71)	1,46 (0,95)	1,54 (1,00)	1,80 (0,85)	0,021*
Scheltensova škála vpravo	0,85 (0,68)	1,21 (0,89)	1,9 (0,71)	2,13 (0,69)	< 0,001*
Scheltensova škála vlevo	1,01 (0,69)	1,29 (0,74)	2,10 (0,78)	2,27 (0,61)	< 0,001*

Pokud není uvedeno jinak, představují hodnoty průměr (SD). * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$.

AN – Alzheimerova nemoc; aMCI – amnestická mírná kognitivní porucha; naMCI – neamnestická mírná kognitivní porucha;

Obr. 10 – Porovnání hodnot Fazekasovy škály u jednotlivých skupin pacientů podle diagnózy



Obdélníkem je ohraničen 25. a 75. percentil, horizontální linií v obdélníku průměr a úsečkami 5. a 95. percentil.

AN – Alzheimerova nemoc; aMCI – amnestická mírná kognitivní porucha; naMCI – neamnestická mírná kognitivní porucha;

9.3.2 Vaskulární změny na MR podle progresu kognitivní diagnózy

Do srovnání pacientů s longitudinálními daty (skupina s konverzí do demence a skupina bez konverze do demence v průběhu sledování) bylo zařazeno 87 pacientů (18 kognitivně zdravých subjektů, 31 SCD, 28 amnestických MCI, 10 neamnestických MCI). Během sledování zkonvertovalo do demence při AN 23 pacientů (26,4 %) (7 SCD, 14 amnestických MCI, 2 neamnestické MCI). Prokázali jsme významné rozdíly mezi skupinami bez konverze a s konverzí ve výsledku semikvantitativního hodnocení pomocí Fazekasovy škály vaskulárních změn hluboké bílé hmoty. Průměrný počet bodů na Fazekasově škále pacientů bez konverze byl významně nižší (0,98) než pacientů s konverzí (1,37) ($p = 0,026$). Zároveň se tyto dvě skupiny lišily zastoupením pacientů bez vaskulárních změn a s těžkými vaskulárními změnami – skóre 0-1 mělo 80,3 % pacientů ve skupině bez konverze a 52,2 %

pacientů ve skupině s konverzí a naopak skóre 2 a více bylo jen u 19 % pacientů bez konverze a 47,8 % pacientů s konverzí ($p = 0,014$). V přítomnosti mikrokrvácení jsme významný rozdíl nenalezli. Podrobné výsledky jsou uvedeny v **Tab. 25**.

Tab. 25 – Porovnání vybraných vaskulárních parametrů u pacientů s konverzí do demence a bez ní

Parametr	Pacienti bez konverze do demence (n=64)	Pacienti s konverzí do demence při AN (n=23)	Statisticky významný rozdíl mezi pacienty bez konverze a s konverzí *($p < 0,05$)	Pacienti s demencí při AN (n = 26)	Statisticky významný rozdíl mezi pacienty s konverzí a pacienty se syndromem demence *($p < 0,05$)
Skóre Fazekas, [body]	0,98 (0,67)	1,37 (0,80)	0,026*	1,35 (0,92)	0,951
Microbleeds, [počet]	1,26 (2,82)	1,29 (1,35)	0,967	2,05 (3,91)	0,403
Nosič alely $\epsilon 4$ genu APOE, n (%)	13/58 (22,4)	11/11 (50,0)	0,016*	17/26 (65,4)	0,281

Pokud není uvedeno jinak, představují hodnoty průměr (SD). * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$.

AN – Alzheimerova nemoc; APOE – Apolipoprotein E;

9.3.3 Genotyp APOE podle vstupní kognitivní diagnózy

Do analýzy bylo zařazeno 196 pacientů s dostupnými výsledky genetického vyšetření genu APOE s cílem srovnat výskyt rizikového genotypu (nosičství alely $\epsilon 4$) u následujících pěti skupin subjektů: kognitivně zdravé kontroly, pacienti s SCD, pacienti s amnestickou MCI, pacienti s neamnestickou MCI, pacienti s demencí při AN. Zastoupení osob s alelou APOE $\epsilon 4$ (heterozygoti i homozygoti) se mezi jednotlivými skupinami lišilo: procentuální zastoupení rostlo ve směru kognitivně zdravé osoby (14,3 %) -> neamnestická MCI (17,1 %) -> SCD (17,6 %) -> amnestická MCI (29,3 %) -> demence při AN (33,3 %), rozdíly však nebyly statisticky významné (**Tab. 26**). Pomocí regresní analýzy jsme prokázali pouze nevýznamný trend pro vyšší riziko nosičů alely APOE $\epsilon 4$ pro demenci při AN (OR = 1,764, 95% CI 0,782 - 3,977, $p = 0,17$).

Tab. 26 – Zastoupení nosičů alely $\epsilon 4$ u jednotlivých diagnóz

Parametr	Kontroly (n=7)	Subjektivní obtíže s pamětí (n=51)	aMCI (n=58)	naMCI (n=41)	AN (n=33)
Nosič alely $\epsilon 4$ genu APOE, n (%)	1 (14,3%)	9 (17,6%)	17 (29,3%)	7 (17,1%)	11 (33,3%)

AN – Alzheimerova nemoc; APOE – Apolipoprotein E; aMCI – amnestická mírná kognitivní porucha; naMCI – neamnestická mírná kognitivní porucha;

9.3.4 Genotyp APOE podle progresu kognitivní diagnózy

Do srovnání pacientů s longitudinálními daty (skupina s konverzí do demence a skupina bez konverze do demence v průběhu sledování) bylo zařazeno 87 pacientů (18 kognitivně zdravých subjektů, 31 SCD, 28 amnestických MCI, 10 neamnestických MCI). Během sledování zkonvertovalo 23 pacientů (26,4 %) (7 SCD, 14 amnestických MCI, 2 neamnestické MCI). Prokázali jsme statisticky významný rozdíl v zastoupení alely APOE $\epsilon 4$ – ve skupině bez konverze byla tato alela prokázána u 22,4 % pacientů, zatímco ve skupině s konverzí u 50,0 % pacientů ($p = 0,016$). Výsledky jsou zobrazeny v **Tab. 25**.

9.3.5 Souvislost nosičství alely APOE $\epsilon 4$ a vaskulárních změn na MR

Do analýzy bylo zařazeno 116 pacientů s dostupným vyšetřením MR mozku a dostupnými výsledky genetického vyšetření genu APOE s cílem srovnat výskyt rizikové alely $\epsilon 4$ u dvou skupin pacientů: pacienti s žádnými nebo lehkými cévními změnami (Fazekas 0-1 bodů) a pacienti s mírně pokročilými až těžkými cévními změnami (Fazekas > 1 bod). Významné cévní změny byly zjištěny u 64 (55,2%) pacientů, z nich 51 (79%) bylo nosičem alely $\epsilon 4$. Žádné či lehké cévní změny byly zjištěny u 52 (44,8%) pacientů, z nich 39 (75%) bylo nosiči alely $\epsilon 4$. V našem souboru jsme tedy neprokázali možnou souvislost rizikového genotypu APOE a tíže cévních změn bílé hmoty na MR mozku.

9.3.6 Predikce konverze do demence podle vaskulárních rizik

Do analýzy bylo zařazeno celkem 140 pacientů s dostupnými anamnestickými údaji a údaji o vývoji kognitivní diagnózy v čase (o 53 MCI pacientů více oproti ostatním longitudinálním analýzám – jednalo se o MCI pacienty Centra pro poruchy paměti, kteří měli všechny standardní vyšetření kromě vyšetření neurosonologického). Z tohoto počtu pacientů zkonvertovalo během sledování do demence 37 (7 SCD, 30 MCI). Pomocí regresní analýzy

jsme neprokázali významné riziko progresu do demence pro arteriální hypertenzi (OR = 1,245; 95% CI 0,537 - 2,442, p= 0,725), dyslipidémii (OR = 1,162; 95% CI 0,655 - 2,061, p=0,605), diabetes mellitus (OR = 1,944; 95% CI 0,523 - 7,233, p=0,355), ischemickou chorobu srdeční (OR = 1,516; 95% CI 0,854 - 2,691, p=0,082) ani ischemickou chorobu dolních končetin (OR = 1,870; 95% CI 0,636 - 5,496, p=0,115).

10 Diskuze

Na úvod diskuze je nutno zmínit obtížnost sběru dat v naší studii danou komplexností baterie testů a především charakterem onemocnění zahrnutých účastníků. Z těchto důvodů nemohla být u všech pacientů provedena vždy všechna požadovaná vyšetření nebo nemohla být provedena v požadovaných termínech, a to hlavně v případě longitudinálního sledování. Toto a v případě cíle 1 také přísná vylučovací kritéria zapříčinila relativně nízký počet zahrnutých subjektů pro cíl 1 a nestejně veliké skupiny pacientů pro další cíle.

Během neurosonologického vyšetření bylo vyšetřováno případně vypočítáno celkem 59 jednotlivých intrakraniálních neurosonologických parametrů. Testování cerebrovaskulární rezervní kapacity pomocí BHI bylo vybráno pro svou jednoduchost provedení, minimální potřebné vybavení (pouze TCCS přístroj) a neinvazivitu – není podáván žádný lék intravenózně (s výjimkou ultrazvukové kontrastní látky v případě nedostatečného kostního okna), pacient není zatěžován inhalací směsi plynů atd. Výhody a nevýhody testu jsou uvedeny v kapitole 6 – Neurosonologie a její význam v kognitivní neurologii.

10.1 Diskuze výsledků cíle 1

S použitím vysoce selektivního přístupu jsme vybrali pacienty, kteří měli relativně ke svému věku minimální podíl malotepenné (negativní MR mozku) a velkotepenné vaskulární složky (negativní sonografie mozkových tepen extrakraniálně).

Hlavním nálezem byla snížená cerebrovaskulární rezervní kapacita pacientů s demencí při AN bez významných cévních změn. Cerebrovaskulární rezervní kapacita v našem vzorku subjektů klesala s rostoucí tíží kognitivního postižení, přestože u pacientů s MCI nedosáhly výsledky statistické významnosti. Náš průkaz zhoršené cerebrovaskulární rezervní kapacity je srovnatelný s jinými průřezovými TCD studii (Bar et al. 2007, Lee et al. 2007, Vicenzini et al. 2007, Stefani et al. 2009, Shim a Morris 2011). Ve dvou z nich bylo pro stanovení cerebrovaskulární rezervní kapacity použito BHI (Stefani et al. 2009, Shim a Morris 2011). Nižší BHI také koreluje s rychlejší progresí kognitivního poklesu u pacientů s AN v jedné longitudinální studii (Silvestrini et al. 2006). I přes určitý trend nebyly rozdíly mezi skupinou MCI a kontrolní skupinou statisticky významné, podobně jako u dvou průřezových TCD studií zaměřených na cerebrovaskulární rezervní kapacitu u MCI (jedna z nich používala také BHI) (Anzola et al. 2011, Shim a Morris 2011). Podstatná síla naší studie tkví v přísných vylučovacích kritériích týkajících se cévních změn. Všichni pacienti měli prakticky nulové aterosklerotické či stenotické změny v ICA a velmi nízký rozsah lézí bílé hmoty na MR

mozku (Fazekasovo skóre 0-1). Proto můžeme předpokládat, že prokázaná mikroangiopatie u našeho vzorku pacientů s demencí při AN má přinejmenším kombinovanou etiologii a že ateroskleróza je pouze jednou z příčin.

Rozdíly v průtokových rychlostech za klidových podmínek nebyly na našem vzorku statisticky významné, na rozdíl od některých jiných studií. Nutno ovšem dodat, že výsledky těchto studií se liší mezi sebou (prokázané rozdíly se týkají rozdílných průtokových rychlostí a rozdílných tepen) (Caamano et al. 1993, Sun et al. 2007, Vicenzini et al. 2007, Claassen et al. 2009, Stefani et al. 2009, Gucuyener et al. 2010, Roher et al. 2011). Nalezli jsme však rozdíl v průtokových rychlostech po zátěži CO₂ (zadržení dechu), což opět hovoří pro zhoršení cerebrovaskulární rezervní kapacity. Je také možné, že vzhledem k velmi nízkému rozsahu cévních změn u našich pacientů nebylo možné menší změny rychlostí za klidových podmínek detekovat.

Cerebrovaskulární rezervní kapacita se tak zdá být ve vztahu k rozvoji AN slibnějším parametrem než pouhé průtokové rychlosti a to z několika důvodů. Za prvé rozsah fyziologických hodnot průtokových rychlostí je široký a je tedy obtížné určit, kdy se u konkrétního pacienta již jedná o patologii, za druhé snížení cerebrovaskulární rezervní kapacity podle všeho lépe odpovídá podstatě poruchy. Snížená nebo vyčerpaná cerebrovaskulární rezervní kapacita je odrazem chronické hypoperfuze a neschopnosti mozkových arteriol další dilatace nebo jakékoli dilatace v případě zvýšené potřeby kyslíku. Tato snížená kapacita vyjadřuje poruchu autoregulační funkce malých cév u AN. Podíl amyloidu na této mikroangiopatii podporuje i nález snížené cerebrovaskulární rezervní kapacity u cerebrální amyloidové angiopatie (Menendez-Gonzalez 2011). Jedním z možných mechanismů je zvýšená akumulace amyloidu v perikapilárních prostorech při chronické hypoperfuzi (Pimentel-Coelho a Rivest 2012). Možný podíl má i deficit acetylcholinu, který je pro vazodilataci potřebný. Léčebné pokusy s inhibitory acetylcholinesterázy (galantamin nebo donepezil) prokázaly zvýšení průtokových rychlostí a zlepšení cerebrovaskulární rezervní kapacity po léčbě u VD i AN (Bar et al. 2007, Rosengarten et al. 2007, Ghorbani et al. 2010).

Nález významně sníženého BHI pouze na levé straně a ne na pravé je překvapivý. Tato asymetrie v cerebrovaskulární rezervní kapacitě v neurosonologických studiích nebyla dosud prokázána (Bar et al. 2007, Lee et al. 2007, Vicenzini et al. 2007, Stefani et al. 2009). To může být dáno použitou technikou – všechny dostupné studie používaly TCD simultánně zaznamenávající hodnoty v MCA obou stran za použití speciálního držáku sondy a následně použily průměrnou hodnotu. Námi použitá metoda TCCS neposkytuje možnost simultánního měření a výsledkem jsou oddělené hodnoty pro každou stranu. Je možné, že při navýšení počtu vyšetřených pacientů by byl rozdíl významný i pro hemisféru pravou, nicméně tento nález horší levé strany je konzistentní i pro soubor pacientů vyšetřených pro cíl 2, kde i

navrhujeme řešení hodnocení pomocí hodnot interpretovaných Z-skóry. I u zdravých osob byla mnohými SPECT a PET studiemi zdokumentována přirozená a s věkem se zvyrazňující asymetrie mozkové perfuze v neprospěch levé mozkové hemisféry (Bekier 1976, Van Laere a Dierckx 2001). U AN pacientů byla prokázána rovněž snížená perfuze v levém hipokampu a parahipokampálním gyru (Kogure et al. 2000). Náš nález by měl být brán v potaz především při hodnocení neurosonologických studií u mírnějších stadií AN (MCI), neboť zprůměrování hodnot může zkreslit výsledky.

Neprokázali jsme statisticky významné rozdíly mezi amnestickou a neamnestickou MCI v cerebrovaskulární rezervní kapacitě, což může být zapříčiněno velikostí vzorku. Tato otázka je zajisté zajímavá pro další výzkum z hlediska možné identifikace amnestických MCI pacientů ve vyšším riziku konverze do AN. V longitudinálních projektech bylo prokázáno, že pacienti s amnestickou MCI a patologickými hodnotami BHI mají vyšší riziko konverze do demence než ti s normálními hodnotami BHI (Viticchi et al. 2012, Buratti et al. 2015). Tato spojitost podporuje i náš nález významné korelace BHI s výsledky paměťového AVLT testu.

Průměrné hodnoty BHI u kognitivně zdravých kontrol v naší studii (0,67 vpravo, 0,57 vlevo) jsou nižší než běžně udávané normální hodnoty, ovšem v tomto ohledu relevantní literatury je málo. Zavoreo uvádí jako normu $1,29 \pm 0,31$ pro věkové rozmezí 60-69 let a $1,13 \pm 0,33$ pro starší 70 let (Zavoreo a Demarin 2004). Vernieri ve studii pacientů s okluzí ICA uvádí jako normální BHI v nepostížené karotidě (s 0-30 % stenózou) $1,07 \pm 0,3$ ve věkovém rozmezí $67,8 \pm 5,5$ roku. Jako cut-off hodnotu pro rozlišení normálního a patologického BHI u pacientů se stenózou ICA postuloval 0,69 (BHI < 0,69 byla spojena s vyšším rizikem TIA nebo cévní mozkové příhody ipsilaterálně ke straně ICA stenózy) (Vernieri et al. 1999). Vysvětlení rozporu mezi těmito a našimi výsledky spočívá pravděpodobně v rozdílné ultrazvukové metodě. Všechny starší studie, včetně Markuse (Markus a Harrison 1992), Zavoreo (Zavoreo a Demarin 2004) i Vernieri (Vernieri et al. 1999) používaly klasickou TCD techniku bez B-módu, zatímco my jsme používali TCCS s B-módem. Možnost úpravy insonačního úhlu mohla ovlivnit naměřené hodnoty průtokových rychlostí nezbytných pro kalkulaci BHI.

Na našem souboru jsme nepotvrdili vliv laboratorních vaskulárních rizikových parametrů - celkového cholesterolu, HDL, LDL, homocysteinu, glykovaného hemoglobinu, Apolipoproteinu B, lipoproteinu A na tíži kognitivního deficitu.

Průměrná hodnota BMI byla významně nižší u pacientů s demencí než v ostatních dvou skupinách, což je v souladu s literaturou. Předpokládá se vliv hormonálních změn a role kognitivního poklesu spolu se zhoršující se nezávislostí v aktivitách denního života (Buchman et al. 2005).

Průměrná délka vzdělání byla v našem vzorku vyšší u kontrol a MCI než u pacientů s demencí při AN. Je možné, že dobrovolníci s vyšší úrovní vzdělání mohou být více

motivovaní k účasti v experimentálním projektu a vzdělanější pacienti s počínajícím kognitivním deficitem mohou přicházet na vyšetření v časnějších fázích onemocnění.

Skupiny se lišily zastoupením pohlaví (méně mužů v AN skupině než v MCI a kontrolní skupině). To je pravděpodobně zapříčiněno malým počtem subjektů.

Nízký počet subjektů je limitací této části projektu. Nábor pacientů byl komplikován přísnými vylučovacími kritérii.

10.2 Diskuze výsledků cíle 2

Významným nálezem je potvrzení přínosu BHI pro predikci konverze do demence u pacientů s kognitivním poklesem. Tento nález je v souladu s podobnými studiemi. Lim et al. (Lim et al. 2018) zjistili, že nižší vstupní hodnoty BHI u pacientů s amnestickou MCI jsou spojeny s vyšším rizikem progresu do demence při AN. Rovněž studie z roku 2012 (Viticchi et al. 2012) zjistila u pacientů s MCI riziko konverze do demence při AN OR = 5,80 (95 % CI 1,83-18,37, $p = 0,05$).

Dosud všechny dostupné neurosonologické studie používající BHI počítají s průměrnými hodnotami průtokových rychlostí z obou MCA (Bar et al. 2007, Stefani et al. 2009, Viticchi et al. 2012, Lim et al. 2018). Nezhledňují tak námi (cíl 1) i jinými perfuzními studiemi s použitím jiných metodik (Bekier 1976, Van Laere a Dierckx 2001) prokázaný rozdíl v průtoku mozkovými hemisférami v neprospěch levé MCA. Použití průměrných hodnot může maskovat možné patologické hodnoty levé MCA.

Dosud uváděná cut-off hodnota pro rozlišení normálního a patologického BHI je 0,69. Tato hodnota byla navržena Vernierim et al u pacientů se stenózou ICA – hodnoty BHI < 0,69 byly spojeny s vyšším rizikem TIA nebo cévní mozkové příhody ipsilaterálně ke straně ICA stenózy (Vernieri et al. 1999). Na našem vzorku pacientů předpovídalo konverzi do demence BHI < 0,7 s menší hladinou významnosti než rozhraní vytvořené jako Z-skóre BHI < 0 (tomuto Z-skóre odpovídají hodnoty 0,5 pro BHI levé MCA a 0,57 pro BHI pravé MCA). S ohledem na použití BHI v diagnostice preklinických stadií AN se tedy nabízí otázka úpravy normy. Norma vytvořená pro pacienty se stenózou a okluzí vnitřní karotidy zřejmě plně neodráží rozdílnou situaci u mozkové mikroangiopatie při neurodegeneraci. Vhodné by bylo provedení větších normativních studií starší populace s neurodegenerací a bez ní.

Roli hraje i použitá metodika TCCS oproti TCD. Jak již bylo uvedeno v diskuzi k cíli 1, naše naměřené hodnoty rychlostí i BHI byly celkově nižší, než hodnoty podobných souborů dostupné v literatuře (Demarin et al. 2009, Viticchi et al. 2012). Možným vysvětlením je námi použitá přesnější ultrasonografická metodika TCCS s možností B-módu a tedy úhlové korekce oproti TCD bez možnosti korekce.

Hodnocení míry progresu MCI do demence je na našem poměrně malém vzorku pacientů obtížné. Roční míra progresu sledována nebyla, pouze přítomnost konverze během celé doby sledování, proto nelze srovnat s literaturou uvádějící roční míru progresu. Nicméně míra progresu byla u pacientů s amnestickou MCI přibližně $2 \times$ vyšší než u pacientů s neamnestickou MCI (50 % versus 20 % za 40 měsíců sledování), což údajům v literatuře. Tifratene na vzorku 23 tisíc pacientů s MCI zjistil roční míru progresu 18,5 % pro amnestickou MCI a 9,5 % pro neamnestickou MCI (Tifratene et al. 2015). Vyšší věk a horší výsledky neuropsychologického vyšetření u konvertujících pacientů jsou v souladu s jinými studiemi zkoumajícími progresi pacientů s SCD (Reisberg et al. 2010) a MCI (Tifratene et al. 2015). Nález nižšího BMI u konvertujících pacientů odpovídá pravděpodobně faktu, že pacienti s demencí mají ve srovnání se zdravými kontrolami nižší BMI, pravděpodobně vlivem hormonálních změn a zhoršující se soběstačnosti (Buchman et al. 2005).

Náš nález vyššího stupně atrofie hipokampu u pacientů s pozdější konverzí do demence je v souladu s dostupnou literaturou. Je známo, že pacienti s MCI s vyšším stupněm hipokampální atrofie mají větší riziko progresu do demence při AN a progredují rychleji, než pacienti s menším stupněm atrofie (Jack et al. 2010). Totéž bylo zjištěno u pacientů s SCD (Verfaillie et al. 2016).

10.3 Diskuze výsledků cíle 3

Na našem vzorku pacientů bez ohledu na cévní rizika jsme prokázali rostoucí tíži lézí bílé hmoty na MR mozku (hodnoceno pomocí Fazekasovy škály) s rostoucí tíží kognitivního poklesu (skóre stoupalo ve směru SCD/kognitivně zdravé subjekty -> neamnestická MCI -> amnestická MCI -> demence při AN). V longitudinálním sledování měla skupina s konverzí do demence vyšší průměrné skóre na Fazekasově škále než skupina bez konverze a zároveň zastoupení pacientů s těžšími lézemi bílé hmoty ve skupině s konverzí bylo vyšší, než ve skupině bez konverze. Tyto nálezy jsou zcela v souladu s dostupnými studiemi na toto téma. Rozsah lézí bílé hmoty je vyšší u MCI a demence při AN než u populace bez kognitivního poklesu (Breteler et al. 1994, DeCarli et al. 2001, Blum et al. 2012). Pacienti s amnestickou MCI mají ve srovnání se zdravými kontrolami větší rozsah lézí bílé hmoty než pacienti s neamnestickou MCI (Lopez et al. 2003). Z dlouhodobého hlediska větší nálož lézí bílé hmoty zvyšuje pravděpodobnost a rychlost progresu MCI do demence (Wolf et al. 2000). Náš nález tak potvrzuje roli cévních změn v rozvoji AN. Zajímavé by byly naše výsledky týkající se samostatné skupiny SCD pacientů (v tomto případě byli naši pacienti s SCD pro snížení počtu srovnávaných skupin sloučeni s kognitivně zdravými subjekty). Rotterdamská studie prokázala větší rozsah lézí bílé hmoty u pacientů s SCD než u zdravých osob bez SCD (de

Groot et al. 2001), totéž zjistila i studie z roku 2018 a to i konkrétně s použitím Fazekasovy škály (van Rooden et al. 2018). Navíc míra subjektivních kognitivních obtíží a pocit zhoršování těchto obtíží rostl s rostoucí náloží lézí bílé hmoty (de Groot et al. 2001, van Rooden et al. 2018). Rovněž objektivní riziko klinické progresy a dalšího kognitivního poklesu u pacientů s SCD je spojeno s větším rozsahem lézí bílé hmoty (Benedictus et al. 2015).

Co se týče počtu CMB, nenalezli jsme rozdíl mezi skupinami s konverzí a bez konverze. Výsledky dostupných studií týkajících se vztahu CMB a kognitivního poklesu jsou v tomto ohledu sporné. V průřezové studii Pettersena et al. nebyla prokázána souvislost CMB s výkonem v kognitivních testech (Pettersen et al. 2008), stejně tak u SCD pacientů nebyl statisticky významný rozdíl v množství CMB ve srovnání s kognitivně zdravými subjekty (van Rooden et al. 2018). V longitudinálním sledování měli ve studii Basselerie et al. pacienti s progresí MCI a pacienti s demencí při AN větší nárůst počtu CMB než kognitivně zdravé kontroly a stabilní MCI pacienti (Basselerie et al. 2017). Na druhou stranu v jiné longitudinální studii nepředstavoval vyšší počet CMB vyšší riziko progresy MCI do demence při AN (Kirsch et al. 2009). Negativní výsledky studií s CMB u kognitivního poklesu nemusí být nutně způsobeny tím, že CMB průběh onemocnění neovlivňují, ale například zkreslením studií zvýšenou úmrtností pacientů s CMB z důvodu hemoragických iktů (van der Flier 2012).

Zjistili jsme statisticky nevýznamný nárůst zastoupení alely APOE $\epsilon 4$ s rostoucí tíží kognitivního poklesu (kognitivně zdravé osoby (14,3 %) -> neamnestická MCI (17,1 %) -> SCD (17,6 %) -> amnestická MCI (29,3 %) -> demence při AN (33,3 %) a nevýznamný trend pro vyšší riziko nosičství APOE $\epsilon 4$ u demence při AN. Epidemiologických průřezových studií zaměřených na prevalenci alely APOE $\epsilon 4$ mnoho není a liší se. Van der Flier ve studii z roku 2008 zjistil na vzorku 749 pacientů centra pro poruchy paměti a 2233 kognitivně zdravých osob signifikantní rozdíly v prevalenci APOE $\epsilon 4$ mezi skupinami: kognitivně zdravé osoby 15%, SCD 22 %, MCI 36 %, AN 42 %, ostatní typy demence 25 % (van der Flier et al. 2008). Tsolaki v roce 2018 zjistil na vzorku 1703 osob prevalenci 22,5 % u zdravých kontrol, 24,1 % u MCI, and 37,4% u demence při AN (signifikantní rozdíl mezi AN a ostatními dvěma skupinami) (Tsolaki et al. 2018). Je možné, že na větším vzorku pacientů by naše výsledky byly výraznější.

Zjistili jsme však významný rozdíl v longitudinálním sledování mezi pacienty s konverzí do demence při AN a pacienty bez konverze, což odpovídá již známému faktu, že přítomnost alely APOE $\epsilon 4$ zvyšuje riziko rozvoje AN (výrazněji u homozygotů než u heterozygotů, snižuje věk vzniku onemocnění a dobu přežití, zvyšuje rychlost progresy, míru neuropsychiatrických projevů a množství amyloidu v mozkové tkáni). Také u MCI pacientů přítomnost rizikového APOE genotypu zvyšuje riziko progresy MCI do demence při AN

(Petersen et al. 2005). U pacientů s SCD je rizikový APOE genotyp podpůrným výzkumným kritériem pro zařazení do skupiny SCD-plus, která má vyšší riziko progresu do demence při AN. Zdá se však, že během fyziologického stárnutí APOE ϵ 4 vliv na kognici nemá (Knight et al. 2014).

Nezjistili jsme rozdíl v prevalenci nosičství alely APOE ϵ 4 mezi skupinou s lehkými a skupinou s těžkými lézemi bílé hmoty. Studie na toto téma poskytují rozporuplné výsledky, vztah lézí bílé hmoty a APOE ϵ 4 není zcela jasný. Některé průřezové studie u pacientů s demencí při AN nezjistily souvislost alely APOE ϵ 4 s lézemi bílé hmoty (Barber et al. 1999, Kim et al. 2013). Studie Morgen et al. dokonce našla jejich vyšší prevalenci u AN pacientů bez alely APOE ϵ 4 než s touto alelou, což autoři vysvětlují částečně rozdílnými patogenetickými mechanismy vzniku kognitivního poklesu při AN u těchto dvou skupin (Morgen et al. 2015). Brickamn et al. našli spojitost APOE ϵ 4 preferenčně s lézemi bílé hmoty v parietálním laloku (Brickman et al. 2014). Podle Sudre et al. je na vině protirečících si výsledků průřezový design těchto studií – v longitudinálním sledování akumulace lézí bílé hmoty prokázala tato výzkumná skupina významnější nárůst objemu lézí bílé hmoty u homozygotů ϵ 4/ ϵ 4 než u heterozygotů ϵ 3/ ϵ 4 nebo homozygotů ϵ 3/ ϵ 3 (Sudre et al. 2017).

Posouzení celkového vaskulárního rizika z anamnézy nepřineslo v našem souboru žádný zásadní prediktivní význam. Podíl faktorů jako je dyslipidémie, diabetes mellitus je zřejmě minoritní a nepodílí se významně na riziku konverze do demence jednotlivých pacientů. Jejich význam je třeba hodnotit na zásadně větších souborech s tisíci pacientů. Jedinou výjimkou v našem souboru byla přítomnost ischemické choroby srdeční, nicméně pro celkový model rizika nebyla významnou proměnnou.

11 Závěr

V souladu s naší hypotézou jsme v průřezové části studie pomocí neurosonologického vyšetření prokázali přítomnost funkční poruchy mozkové cirkulace (nižší průtokové rychlosti během vazoaktivního stimulu, narušená cerebrovaskulární rezervní kapacita vyjádřená jako BHI) a tím chronické hypoperfuze na podkladě mikroangiopatie u pacientů s demencí při AN, v menší míře i u pacientů s MCI. Naši pacienti v této části studie měli celkově velmi nízkou cerebrovaskulární zátěž, což svědčí pro předpokládanou multifaktoriální etiologii mikroangiopatie u AN. Při jejím vzniku hrají roli nejen aterosklerotické změny dané přítomností tradičních cévních rizikových faktorů, ale i mechanismy související přímo s neurodegenerativními pochody v rámci nichž dochází k akumulaci amyloidu- β v mozku.

V longitudinální části studie jsme BHI identifikovali zároveň jako nejvhodnější neurosonologický parameter pro posouzení rizika progresu mírnějších stadií kognitivního poklesu do demence. Potvrdili jsme naši hypotézu, že nižší cerebrovaskulární rezervní kapacita bude predikovat progresi pacientů s SCD a MCI do demence při AN. Vzhledem k neexistenci norem BHI u pacientů s kognitivním poklesem jsme jako cut-off hodnotu pro odlišení patologických hodnot navrhli námi zjištěné hranice, ovšem na jejich ověření je potřeba dalších studií na větším vzorku pacientů. Pozornost dalšího výzkumu by měla být věnována také nálezům asymetrických hodnot BHI pravé a levé MCA s předpokládaným výraznějším postižením levé strany.

Na základě našich výsledků jsme optimalizovali protokol neurosonologického vyšetření u pacientů s kognitivním poklesem. Prokázali jsme, že zásadní a dostačující pro validní ultrazvukovou diagnostiku mozkové mikroangiopatie u těchto pacientů je stanovení cerebrovaskulární rezervní kapacity v podobě BHI. Naopak časově náročné vyšetření všech ostatních neurosonologických parametrů, kterých jsme posuzovali celkem 59, neposkytuje klinicky významnou informaci. Výsledkem je jasný protokol, využitelný v rutinní klinické praxi. Neurosonologické vyšetření se stanovením pouze BHI oboustranně lze provést v běžné ambulantní praxi v poměrně krátkém čase (15-20 minut) a mohlo by se tedy jednat o rychlý screeningový nástroj doplňující mozaiku vyšetření u pacientů s SCD a MCI.

Rozsah lézí bílé hmoty posuzovaný pomocí MR mozku odečtem Fazekasovy škály je vhodným doplněním zhodnocení stavu mikrocirkulace mozku individuálního pacienta. Tíže lézí bílé hmoty koreluje se stupněm kognitivního postižení a rizikem progresu. Hodnocení CMB je přínosné spíše z hlediska nárůstu jejich počtu v čase. Přítomnost rizikové alely APOE ϵ 4 zvyšuje riziko progresu kognitivního poklesu, její stanovení však není součástí rutinní praxe, prediktivní hodnota je poměrně nízká.

Tradiční kardiovaskulární rizikové faktory (arteriální hypertenze, dyslipidémie, diabetes atd.) ve srovnání s detailním zhodnocením cerebrální mikrocirkulace pomocí BHI nepredikují individuální riziko zhoršování kognice. Screening cévních rizik, bez ohledu na jeho využití v predikci kognitivní deteriorace či vůbec správnost vaskulární hypotézy AN, však může zajisté u těchto pacientů příznivě ovlivnit jejich celkovou kardiovaskulární morbiditu a mortalitu.

Naše práce přispěla k získání nových poznatků o cévním postižení u pacientů celého spektra kognitivního poklesu (kognitivně zdravé kontroly, pacienti s SCD, pacienti s MCI a pacienti se syndromem demence při AN) a o přínosu neurosonologického vyšetření v predikci jejich další kognitivní deteriorace.

12 Souhrn

AN je nejčastější příčinou demence a představuje celosvětově významný socioekonomický problém. Patofyziologické mechanismy jejího vzniku jsou komplexní a ještě nebyly zcela objasněny, stejně jako nebyla objevena kauzální léčba onemocnění. To vede jednak ke snaze o identifikaci nemocných co nejdříve v průběhu onemocnění, protože ve stadiu již rozvinuté demence jsou dostupné symptomatické terapeutické možnosti omezené, a jednak k formulaci nových hypotéz vzniku onemocnění a intenzivnímu výzkumu rizikových faktorů s cílem nalezení možných preventivních opatření.

V posledních přibližně třech dekadách přibývá důkazů o roli cévních faktorů v rozvoji onemocnění. Tradiční cévní rizikové faktory (arteriální hypertenze, diabetes mellitus, hypercholesterolemie, obezita) jsou u pacientů s AN častější než u kognitivně zdravé populace (především jde o výskyt těchto onemocnění ve středním věku, tedy ještě před klinickými projevy AN). Rovněž jsou častější projevy cévního poškození na zobrazovacích metodách mozku, a to jak na vyšetřeních strukturálních (na MR mozku patrné léze bílé hmoty), tak funkčních (snížená regionální i celková perfuze na SPECT). Zdá se, že dochází ke komplexnímu poškození struktury i funkce neurovaskulární jednotky (její funkce autoregulační, trofické, imunitní i bariérové). Příčinou cévního poškození nejsou pouze tradiční cévní rizikové faktory, nýbrž i samotné účinky neurodegenerativní složky s patologickým metabolismem amyloidu.

Funkční porucha mozkových cév je patrná i při neurosonologickém vyšetření. V souladu s existujícími studii jsme na vzorku pacientů centra pro poruchy paměti prostřednictvím vyšetření mozkového průtoku ultrazvukovou metodou TCCS prokázali u pacientů s AN sníženou cerebrovaskulární rezervní kapacitu vyjádřenou jako BHI, v menší míře je tento nálezn patrný i u pacientů s MCI. Zjistili jsme stranovou asymetrii s větším postižením v povodí levé MCA, jež však bude vyžadovat ověření na větším vzorku pacientů. BHI se rovněž ukázal jako nejvhodnější neurosonologický parametr pro predikci progresu kognitivního poklesu do syndromu demence při AN u pacientů s SCD a MCI. Navrhli jsme cut-off hodnotu pro odlišení patologických hodnot BHI u pacientů s kognitivním poklesem.

Díky našim výsledkům jsme upravili neurosonologický protokol, který je vhodný k neinvazivnímu vyšetření pacientů s kognitivním poklesem a je proveditelný v poměrně krátkém čase v běžné ambulantní praxi. Podává cennou doplňující informaci o funkčním stavu mozkové mikrocirkulace daného pacienta ve vztahu k možné progresi kognitivního poklesu. Význam má i hodnocení WML na MR mozku, jejichž rozsah roste s tíží onemocnění. Screening tradičních cévních rizikových faktorů nepřispěje výraznou měrou

k predikci progresu onemocnění, avšak jejich optimální léčba má význam pro snížení celkové kardiovaskulární mortality.

Naše studie umožnila získání nových poznatků o významu vaskulárních faktorů v patogenezi AN. Současné důkazy podporují roli transkraniálního sonografického vyšetření jako screeningové metody v kognitivní medicíně. Je však nutno říci, že výsledný efekt kontrolních strategií vaskulárních faktorů ve smyslu zpomalení kognitivní deteriorace není prozatím podpořen pozitivními randomizovanými klinickými studiemi. Projekt tedy jistě naznačuje ovlivnění mikrocirkulace jako jednu z možných výzkumných priorit u hrozící pandemie demence.

13 Summary

AD is the most frequent cause of dementia and it represents a serious socio-economic problem worldwide. Its complex pathophysiological mechanisms are not entirely clear and there still exists no causal therapy for this devastating disease. There are efforts to identify the patients very early in the disease process, because the effects of the available symptomatic therapy in the stage of dementia are limited. The research also focuses on finding new hypotheses of the disease development and possible preventive measures.

In the last three decades there has been a growing evidence for the role of vascular factors in the disease development. The traditional vascular risk factors (arterial hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, obesity) are more frequent in patients with AD than in cognitively healthy population; particularly important is the presence of these risk factors in midlife, before the clinical symptoms of AD develop. Also the signs of vascular impairment seen on structural as well as functional brain imaging are more frequent (WML on MRI, regional and global hypoperfusion on perfusion SPECT). The structure and function of the whole neurovascular unit (autoregulatory, trophic, immune and barrier function) seem to be impaired in a complex manner. The cause of this impairment is not only the impact of traditional vascular risk factors, but also the neurodegenerative pathway with the pathological amyloid metabolism.

The functional impairment of brain vasculature can be detected also using the neurosonological examination. In accordance with existing studies we proved reduced cerebrovascular reserve capacity expressed as BHI using the TCCS ultrasound method on our memory clinic AD patients, in a lesser extent also in MCI patients. We found an asymmetrical impairment with left-sided dominance, but this finding needs confirmation on a bigger sample. BHI also seems to be the best neurosonological parameter for the prediction of SCD and MCI progression into AD dementia. We suggest a cut-off value for pathological BHI in patients with cognitive decline.

Based on our findings, we adapted the neurosonological protocol, which is suitable for non-invasive examination of patients with cognitive decline and practicable in a relatively short time in an outpatient office. It provides valuable additional information on the functional state of brain microcirculation in a relationship to possible cognitive decline progression. The assessment of WML on brain MRI is important as well, as their extent grows with disease severity. Traditional vascular risk factor screening does not provide a relevant information concerning progression, but their optimal therapy is important to reduce the overall cardiovascular mortality.

Our study provides new knowledge on the importance of vascular factors in the pathogenesis of AD. The recent evidence supports the role of transcranial ultrasound examination as a screening method in the cognitive medicine. Until now the effect of vascular factors control strategies on slowing down of the cognitive deterioration was not supported by positive randomised clinical trials. Our project suggests, that the microvascular impairment should be one of research priorities facing the pandemics of dementia.

Seznam použité literatury

- Aaslid, R., Markwalder, T. M., Nornes, H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982; **57**(6): 769-774.
- Abdulrab, K., Heun, R. Subjective Memory Impairment. A review of its definitions indicates the need for a comprehensive set of standardised and validated criteria. *Eur Psychiatry* 2008; **23**(5): 321-330.
- Albayrak, R., Yaman, M., Uslan, I., Degirmenci, B., Acar, M., Haktanir, A. Evaluation of total cerebral blood flow volume in cerebral atrophy. *Neurosci Lett* 2006; **399**(1-2): 124-128.
- Alexandrov, A. V. Cerebrovascular Ultrasound in Stroke Prevention and Treatment. USA 2004, Blackwell Publishing.
- Amariglio, R. E., Becker, J. A., Carmasin, J., Wadsworth, L. P., Lorus, N., Sullivan, C., . . . Rentz, D. M. Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal older individuals. *Neuropsychologia* 2012; **50**(12): 2880-2886.
- Anstey, K. J., Lipnicki, D. M., Low, L. F. Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; **16**(5): 343-354.
- Anzola, G. P., Galluzzi, S., Mazzucco, S., Frisoni, G. B. Autonomic dysfunction in mild cognitive impairment: a transcranial Doppler study. *Acta Neurol Scand* 2011; **124**(6): 403-409.
- Arbizu, J., Festari, C., Altomare, D., Walker, Z., Bouwman, F., Rivolta, J., . . . Nobili, F. Clinical utility of FDG-PET for the clinical diagnosis in MCI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018.
- Asil, T., Uzuner, N. Differentiation of vascular dementia and Alzheimer disease: a functional transcranial Doppler ultrasonographic study. *J Ultrasound Med* 2005; **24**(8): 1065-1070.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5(TM)). Washington, DC 2013, American Psychiatric Association Publishing.
- Baker, L. D., Cross, D. J., Minoshima, S., Belongia, D., Watson, G. S., Craft, S. Insulin resistance and Alzheimer-like reductions in regional cerebral glucose metabolism for cognitively normal adults with prediabetes or early type 2 diabetes. *Arch Neurol* 2011; **68**(1): 51-57.
- Bakker, S. L., de Leeuw, F. E., den Heijer, T., Koudstaal, P. J., Hofman, A., Breteler, M. M. Cerebral haemodynamics in the elderly: the rotterdam study. *Neuroepidemiology* 2004; **23**(4): 178-184.
- Balestrini, S., Perozzi, C., Altamura, C., Vernieri, F., Luzzi, S., Bartolini, M., . . . Silvestrini, M. Severe carotid stenosis and impaired cerebral hemodynamics can influence cognitive deterioration. *Neurology* 2013; **80**: 2145-2150.
- Balucani, C., Viticchi, G., Falsetti, L., Silvestrini, M. Cerebral hemodynamics and cognitive performance in bilateral asymptomatic carotid stenosis. *Neurology* 2012; **79**(17): 1788-1795.
- Bar, K. J., Boettger, M. K., Seidler, N., Mentzel, H. J., Terborg, C., Sauer, H. Influence of galantamine on vasomotor reactivity in Alzheimer's disease and vascular dementia due to cerebral microangiopathy. *Stroke* 2007; **38**(12): 3186-3192.
- Barber, R., Gholkar, A., Scheltens, P., Ballard, C., McKeith, I. G., Morris, C. M., O'Brien, J. T. Apolipoprotein E epsilon4 allele, temporal lobe atrophy, and white matter lesions in late-life dementias. *Arch Neurol* 1999; **56**(8): 961-965.
- Bartels, E. Transcranial color-coded duplex ultrasonography in routine cerebrovascular diagnostics. *Perspectives in Medicine* 2012; **1**(1): 325-330.

- Basselerie, H., Bracoud, L., Zeestraten, E., Bouguen, E., Kiyasova, V., Pueyo, M., . . . Bonneville, F. Incident Cerebral Microbleeds Detected by Susceptibility Weight-Imaging Help to Identify Patients with Mild Cognitive Impairment Progressing to Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2017; **60**(1): 253-262.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; **4**: 561-571.
- Bednařík, J., Ambler, Z.; Růžicka, E. et al. *Klinická neurologie, část speciální I*. Praha 2010, Triton.
- Bekier, A. Asymmetric brain perfusion in the aged? *Nuklearmedizin* 1976(15): 217-222.
- Bell, R. D., Deane, R., Chow, N., Long, X., Sagare, A., Singh, I., . . . Zlokovic, B. V. SRF and myocardin regulate LRP-mediated amyloid-beta clearance in brain vascular cells. *Nat Cell Biol* 2009; **11**(2): 143-153.
- Benedict, R. H. B., Psychological Assessment Resources, I. Brief Visuospatial Memory Test--revised: Professional manual 1997, PAR.
- Benedictus, M. R., van Harten, A. C., Leeuwis, A. E., Koene, T., Scheltens, P., Barkhof, F., . . . van der Flier, W. M. White Matter Hyperintensities Relate to Clinical Progression in Subjective Cognitive Decline. *Stroke* 2015; **46**(9): 2661-2664.
- Besser, L. M., Gill, D. P., Monsell, S. E., Brenowitz, W., Meranus, D. H., Kukull, W., Gustafson, D. R. Body mass index, weight change, and clinical progression in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014; **28**(1): 36-43.
- Bezdicek, O., Lukavsky, J., Stepankova, H., Nikolai, T., Axelrod, B., Michalec, J., . . . Kopecek, M. . The Prague Stroop Test: Normative Standards in Older Czech Adults and Discriminative Validity for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2015; **37**(8): 794-807.
- Bezdicek, O., Motak, L., Axelrod, B. N., Preiss, M., Nikolai, T., Vyhnalek, M., . . . Ruzicka, E. Czech Version of the Trail Making Test: Normative Data and Clinical Utility. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2012; **27**(8): 906-914.
- Bezdicek, O., Stepankova, H., Moták, L., Axelrod, B. N., Woodard, J. L., Preiss, M., . . . Poreh, A. Czech version of Rey Auditory Verbal Learning test: Normative data. *Aging, Neuropsychology, and Cognition* 2014; **21**(6): 693-721.
- Biedert, S., Forstl, H., Hewer, W. Multiinfarct dementia vs Alzheimer's disease: sonographic criteria. *Angiology* 1995; **46**(2): 129-135.
- Biessels, G. J., Staekenborg, S., Brunner, E., Brayne, C., Scheltens, P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006; **5**(1): 64-74.
- Bishop, C. C., Powell, S., Rutt, D., Browse, N. L. Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study. *Stroke* 1986; **17**(5): 913-915.
- Blum, S., Luchsinger, J. A., Manly, J. J., Schupf, N., Stern, Y., Brown, T. R., . . . Brickman, A. M. Memory after silent stroke: hippocampus and infarcts both matter. *Neurology* 2012; **78**(1): 38-46.
- Breteler, M. M., van Swieten, J. C., Bots, M. L., Grobbee, D. E., Claus, J. J., van den Hout, J. H., . . . et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology* 1994; **44**(7): 1246-1252.
- Brickman, A. M., Schupf, N., Manly, J. J., Stern, Y., Luchsinger, J. A., Provenzano, F. A., . . . Portet, F. APOE epsilon4 and risk for Alzheimer's disease: do regionally distributed white matter hyperintensities play a role? *Alzheimers Dement* 2014; **10**(6): 619-629.

Brinkmann, B. H., Jones, D. T., Stead, S. M., Kazemi, N., O'Brien, T. J., So, E. L., Blumenfeld, H., Mullan, B. P., Worrell, G. A. Statistical parametric mapping demonstrates asymmetric uptake with Tc-99m ECD and Tc-99m HMPAO SPECT in normal brain. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2012; **32**(1): 190-198.

Brown, W. R., Moody, D. M., Thore, C. R., Challa, V. R., Anstrom, J. A. Vascular dementia in leukoaraiosis may be a consequence of capillary loss not only in the lesions, but in normal-appearing white matter and cortex as well. *J Neurol Sci* 2007; **257**(1-2): 62-66.

Buchman, A. S., Boyle, P. A., Yu, L., Shah, R. C., Wilson, R. S., Bennett, D. A. Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology* 2012; **78**(17): 1323-1329.

Buchman, A. S., Wilson, R. S., Bienias, J. L., Shah, R. C., Evans, D. A., Bennett, D. A. Change in body mass index and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology* 2005; **65**(6): 892-897.

Buratti, L., Balestrini, S., Altamura, C., Viticchi, G., Falsetti, L., Luzzi, S., Provinciali, L., Vernieri, F., Silvestrini, M. . Markers for the risk of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2015; **45**: 883-890.

Caamano, J., Gomez, M. J., Cacabelos, R. Transcranial Doppler ultrasonography in senile dementia: neuropsychological correlations. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1993; **15**(3): 193-199.

Caplan, L. R. *Caplan's Stroke - A Clinical Approach*. Cambridge, United Kingdom 2016, Cambridge University Press.

Castilhos, R. H. Gray519.png [online]. *Wikipedia.org* 03.06.2019; <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1597012>.

Claassen, J. A., Diaz-Arrastia, R., Martin-Cook, K., Levine, B. D., Zhang, R. Altered cerebral hemodynamics in early Alzheimer disease: a pilot study using transcranial Doppler. *J Alzheimers Dis* 2009; **17**(3): 621-629.

Cohen, M. J., Ricci, C. A., Kibby, M. Y., Edmonds, J. E. Developmental Progression of Clock Face Drawing in Children. *Child Neuropsychology* 2000; **6**(1): 64-76.

Collinge, J. Molecular neurology of prion disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; **76**(7): 906-919.

Cordonnier, C., Potter, G. M., Jackson, C. A., Doubal, F., Keir, S., Sudlow, C. L., . . . Al-Shahi Salman, R. Improving interrater agreement about brain microbleeds: development of the Brain Observer MicroBleed Scale (BOMBS). *Stroke* 2009; **40**(1): 94-99.

Cordonnier, C., van der Flier, W. M., Sluimer, J. D., Leys, D., Barkhof, F., Scheltens, P. Prevalence and severity of microbleeds in a memory clinic setting. *Neurology* 2006; **66**(9): 1356-1360.

Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., Gornbein, J. The Neuropsychiatric Inventory. *Neurology* 1994; **44**: 2308-2308.

Dahl, A., Lindegaard, K. F., Russell, D., Nyberg-Hansen, R., Rootwelt, K., Sorteberg, W., Nornes, H. A comparison of transcranial Doppler and cerebral blood flow studies to assess cerebral vasoreactivity. *Stroke* 1992; **23**(1): 15-19.

de Groot, J. C., de Leeuw, F. E., Oudkerk, M., Hofman, A., Jolles, J., Breteler, M. M. Cerebral white matter lesions and subjective cognitive dysfunction: the Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2001; **56**(11): 1539-1545.

de la Torre, J. C. Critical threshold cerebral hypoperfusion causes Alzheimer's disease? *Acta Neuropathol* 1999; **98**(1): 1-8.

de la Torre, J. C. Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2012; **2012**: 367516.

de la Torre, J. C., Mussivand, T. Can disturbed brain microcirculation cause Alzheimer's disease? *Neurol Res* 1993; **15**(3): 146-153.

de Riva, N., Budohoski, K. P., Smielewski, P., Kaspruwicz, M., Zweifel, C., Steiner, L. A., . . . Czosnyka, M. Transcranial Doppler pulsatility index: what it is and what it isn't. *Neurocrit Care* 2012; **17**(1): 58-66.

DeCarli, C., Massaro, J., Harvey, D., Hald, J., Tullberg, M., Au, R., . . . Wolf, P. A. Measures of brain morphology and infarction in the framingham heart study: establishing what is normal. *Neurobiol Aging* 2005; **26**(4): 491-510.

DeCarli, C., Miller, B. L., Swan, G. E., Reed, T., Wolf, P. A., Carmelli, D. Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study. *Arch Neurol* 2001; **58**(4): 643-647.

DeKosky, S. T., Shih, W. J., Schmitt, F. A., Coupal, J., Kirkpatrick, C. Assessing utility of single photon emission computed tomography (SPECT) scan in Alzheimer disease: correlation with cognitive severity. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1990; **4**(1): 14-23.

DeKosky, S. T., Williamson, J. D., Fitzpatrick, A. L., Kronmal, R. A., Ives, D. G., Saxton, J. A., . . . Furberg, C. D. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *Jama* 2008; **300**(19): 2253-2262.

Demarin, V., Kes, V. B., Morovic, S., Zavoreo, I. Evaluation of aging vs dementia by means of neurosonology. *J Neurol Sci* 2009; **283**(1-2): 9-12.

Demarin, V., Zavoreo, I., Kes, V. B. Carotid artery disease and cognitive impairment. *J Neurol Sci* 2012; **322**(1-2): 107-111.

den Heijer, T., Vermeer, S. E., Clarke, R., Oudkerk, M., Koudstaal, P. J., Hofman, A., Breteler, M. M. Homocysteine and brain atrophy on MRI of non-demented elderly. *Brain* 2003; **126**(Pt 1): 170-175.

Di Muzio, B. rID: 36927 [online]. *Radiopaedia.org* 01. června 2019; <https://radiopaedia.org/cases/fazekas-scale-for-white-matter-lesions>.

Doepf, F., Valdueza, J. M., Schreiber, S. J. Transcranial and extracranial ultrasound assessment of cerebral hemodynamics in vascular and Alzheimer's dementia. *Neurol Res* 2006; **28**(6): 645-649.

Dorfler, P., Puls, I., Schliesser, M., Maurer, M., Becker, G. Measurement of cerebral blood flow volume by extracranial sonography. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; **20**(2): 269-271.

Droste, D. W., Reisener, M., Kemeny, V., Dittrich, R., Schulte-Altedorneburg, G., Stypmann, J., . . . Ringelstein, E. B. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. Reproducibility, comparison of 2 agents, and distribution of microemboli. *Stroke* 1999; **30**(5): 1014-1018.

Eichner, J. E., Dunn, S. T., Perveen, G., Thompson, D. M., Stewart, K. E., Stroehla, B. C. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2002; **155**(6): 487-495.

Farias, S. T., Mungas, D., Reed, B. R., Harvey, D., DeCarli, C. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic- vs community-based cohorts. *Arch Neurol* 2009; **66**(9): 1151-1157.

Farooq, M. U., Min, J., Goshgarian, C., Gorelick, P. B. Pharmacotherapy for Vascular Cognitive Impairment. *CNS Drugs* 2017; **31**(9): 759-776.

- Fazekas, F., Chawluk, J. B., Alavi, A., Hurtig, H. I., Zimmerman, R. A. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 1987; **149**(2): 351-356.
- Fazekas, F., Kleinert, R., Roob, G., Kleinert, G., Kapeller, P., Schmidt, R., Hartung, H. P. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; **20**(4): 637-642.
- Feldman, H. H., Ferris, S., Winblad, B., Sfikas, N., Mancione, L., He, Y., . . . Lane, R. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEX study. *Lancet Neurol* 2007; **6**(6): 501-512.
- Fierstra, J., Sobczyk, O., Battisti-Charbonney, A., Mandell, D. M., Poublanc, J., Crawley, A. P., . . . Fisher, J. A. Measuring cerebrovascular reactivity: what stimulus to use? *The Journal of Physiology* 2013; **591**(23): 5809-5821.
- Filley, C. M. Clinical neurology and executive dysfunction. *Semin Speech Lang* 2000; **21**(2): 95-108.
- Foerstl, H., Biedert, S., Hewer, W. Multiinfarct and Alzheimer-type dementia investigated by transcranial Doppler sonography. *Biol Psychiatry* 1989; **26**(6): 590-594.
- Forette, F., Seux, M. L., Staessen, J. A., Thijs, L., Birkenhager, W. H., Babarskiene, M. R., . . . Fagard, R. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; **352**(9137): 1347-1351.
- Ghorbani, A., Chitsaz, A., Shishegar, M., Akbari, M. Evaluation of the effect of donepezil on cerebral blood flow velocity in Alzheimer's disease. *Neurosciences (Riyadh)* 2010; **15**(3): 172-176.
- Glodzik-Sobanska, L., Reisberg, B., De Santi, S., Babb, J. S., Pirraglia, E., Rich, K. E., . . . de Leon, M. J. Subjective memory complaints: presence, severity and future outcome in normal older subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; **24**(3): 177-184.
- Gonzalez, J., Wood, J. C., Dorey, F. J., Wren, T. A. L., Gilsanz, V. Reproducibility of Carotid Intima-Media Thickness Measurements in Young Adults. *Radiology* 2008; **247**(2): 465-471.
- Goos, J. D., Kester, M. I., Barkhof, F., Klein, M., Blankenstein, M. A., Scheltens, P., van der Flier, W. M. Patients with Alzheimer disease with multiple microbleeds: relation with cerebrospinal fluid biomarkers and cognition. *Stroke* 2009; **40**(11): 3455-3460.
- Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F., . . . Grossman, M. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011; **76**(11): 1006-1014.
- Group, H. P. S. C. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; **360**(9326): 7-22.
- Group, S. C. R. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *Jama* 1991; **265**(24): 3255-3264.
- Gucuyener, D. O., Yenilmez, C., Ayranci, U., Ozdemir, F., Uzun, N., Ozkan, S., . . . Ozdemir, G. An analysis of changes in cerebral blood flow velocities in depressive pseudo-dementia and Alzheimer disease patients. *Neurologist* 2010; **16**(6): 358-363.
- Gurol, M. E., Irizarry, M. C., Smith, E. E., Raju, S., Diaz-Arrastia, R., Bottiglieri, T., . . . Greenberg, S. M. Plasma beta-amyloid and white matter lesions in AD, MCI, and cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2006; **66**(1): 23-29.
- Gusti, S. I., Coteanu, M. I., Gusti, A. S. Study of the cerebral vascular Doppler velocimetry and EEG in a group of 18 cases of Alzheimer's disease. *Rom J Physiol* 2004; **41**(1-2): 91-97.

Hachinski, V. C., Iliff, L. D., Zilhka, E., Du Boulay, G. H., McAllister, V. L., Marshall, J., . . . Symon, L. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975; **32**(9): 632-637.

Hara, H., Virmani, R., Ladich, E., Mackey-Bojack, S., Titus, J., Reisman, M., . . . Schwartz, R. S. Patent foramen ovale: current pathology, pathophysiology, and clinical status. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**(9): 1768-1776.

Harada, C. N., Natelson Love, M. C., Triebel, K. L. Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med* 2013; **29**(4): 737-752.

Hardiman, O., Doherty, C. P. Neurodegenerative Disorders. London 2011, Springer-Verlag.

Hebert, L. E., Scherr, P. A., Bienias, J. L., Bennett, D. A., Evans, D. A. Alzheimer Disease in the US Population: Prevalence Estimates Using the 2000 Census. *JAMA Neurology* 2003; **60**(8): 1119-1122.

Herrmann, N., Lanctot, K. L. Pharmacologic management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry* 2007; **52**(10): 630-646.

Hofman, A., Ott, A., Breteler, M. M., Bots, M. L., Slooter, A. J., van Harskamp, F., . . . Grobbee, D. E. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 1997; **349**(9046): 151-154.

Hooshmand, B., Polvikoski, T., Kivipelto, M., Tanskanen, M., Myllykangas, L., Erkinjuntti, T., . . . Solomon, A. Plasma homocysteine, Alzheimer and cerebrovascular pathology: a population-based autopsy study. *Brain* 2013; **136**(Pt 9): 2707-2716.

Hort, J. V., M.; Bojar, M. Časná stadia demence - možnosti diagnostiky a léčby. *Neurol. prax* 2005; **6**(6): 5.

Hořínek, D. U., B.; Netuka, D.; Ostrý, S.; Vyhánek, M.; Mohapl, M.; Bojar, M.; Charvát, F.; Beneš, V. Cognitive Impairment in Internal Carotid Artery Stenosis and the Influence of Therapeutical Interventions. *Cesk Slov Neurol N* 2011; **74/107**(3): 6.

Cheng, A. L., Batool, S., McCreary, C. R., Lauzon, M. L., Frayne, R., Goyal, M., Smith, E. E. Susceptibility-weighted imaging is more reliable than T2*-weighted gradient-recalled echo MRI for detecting microbleeds. *Stroke* 2013; **44**(10): 2782-2786.

Iadecola, C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 2004; **5**(5): 347-360.

Iadecola, C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol* 2010; **120**(3): 287-296.

Iadecola, C., Nedergaard, M. Glial regulation of the cerebral microvasculature. *Nat Neurosci* 2007; **10**(11): 1369-1376.

Ikram, M. A., van Oijen, M., de Jong, F. J., Kors, J. A., Koudstaal, P. J., Hofman, A., . . . Breteler, M. M. Unrecognized myocardial infarction in relation to risk of dementia and cerebral small vessel disease. *Stroke* 2008; **39**(5): 1421-1426.

Jack, C. R., Jr., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., . . . Trojanowski, J. Q. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010; **9**(1): 119-128.

Jack, C. R., Jr., Wiste, H. J., Vemuri, P., Weigand, S. D., Senjem, M. L., Zeng, G., . . . Knopman, D. S. Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain* 2010; **133**(11): 3336-3348.

- Jean, L., Bergeron, M. E., Thivierge, S., Simard, M. Cognitive intervention programs for individuals with mild cognitive impairment: systematic review of the literature. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; **18**(4): 281-296.
- Jellinger, K. A. Morphologic diagnosis of "vascular dementia" - a critical update. *J Neurol Sci* 2008; **270**(1-2): 1-12.
- Jennings, J. R., Muldoon, M. F., Ryan, C., Price, J. C., Greer, P., Sutton-Tyrrell, K., . . . Meltzer, C. C. Reduced cerebral blood flow response and compensation among patients with untreated hypertension. *Neurology* 2005; **64**(8): 1358-1365.
- Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chetelat, G., . . . Wagner, M. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014; **10**(6): 844-852.
- Jiang, Q., Lee, C. Y., Mandrekar, S., Wilkinson, B., Cramer, P., Zelcer, N., . . . Landreth, G. E. ApoE promotes the proteolytic degradation of A β . *Neuron* 2008; **58**(5): 681-693.
- Jobst, K. A., Barnetson, L. P., Shepstone, B. J. Accurate prediction of histologically confirmed Alzheimer's disease and the differential diagnosis of dementia: the use of NINCDS-ADRDA and DSM-III-R criteria, SPECT, X-ray CT, and Apo E4 in medial temporal lobe dementias. Oxford Project to Investigate Memory and Aging. *Int Psychogeriatr* 1998; **10**(3): 271-302.
- Johnson, K. A., Jones, K., Holman, B. L., Becker, J. A., Spiers, P. A., Satlin, A., Albert, M. S. Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology* 1998; **50**(6): 1563-1571.
- Kadlecová, A., Vyhánek, M., Laczó, J., Anděl, R., Sheardová, K., Urbanová, B., Nedělská, Z., Hudeček, D., Gažová, I., Lisý, J., Hořínek, D., Hort, J. Interrater variability in the assessment of hippocampal atrophy using Scheltens scale. *Cesk Slov Neurol N* 2013; **76/109**(5): 603-607.
- Kalaria, R. N. The role of cerebral ischemia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; **21**(2): 321-330.
- Kaplan, E., Goodlass, H., Weintraub, S. Boston Naming Test. Philadelphia 1983, Lea & Febiger.
- Kavirajan, H., Schneider, L. S. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007; **6**(9): 782-792.
- Kim, H. J., Ye, B. S., Yoon, C. W., Cho, H., Noh, Y., Kim, G. H., . . . Seo, S. W. Effects of APOE epsilon4 on brain amyloid, lacunar infarcts, and white matter lesions: a study among patients with subcortical vascular cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2013; **34**(11): 2482-2487.
- Kim, Y. S., Immink, R. V., Stok, W. J., Karemaker, J. M., Secher, N. H., van Lieshout, J. J. Dynamic cerebral autoregulatory capacity is affected early in Type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2008; **115**(8): 255-262.
- Kirsch, W., McAuley, G., Holshouser, B., Petersen, F., Ayaz, M., Vinters, H. V., . . . Kido, D. Serial susceptibility weighted MRI measures brain iron and microbleeds in dementia. *J Alzheimers Dis* 2009; **17**(3): 599-609.
- Knecht, S., Oelschläger, C., Duning, T., Lohmann, H., Albers, J., Stehling, C., . . . Wersching, H. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008; **29**(17): 2125-2132.
- Knight, R. G., Tsui, H. S., Abraham, W. C., Skeaff, C. M., McMahon, J. A., Cutfield, N. J. Lack of effect of the apolipoprotein E epsilon4 genotype on cognition during healthy aging. *J Clin Exp Neuropsychol* 2014; **36**(7): 742-750.

- Kogure, D., Matsuda, H., Ohnishi, T., Asada, T., Uno, M., Kunihiro, T., Nakano, S., Takasaki, M. . Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 2000; **41**: 1155-1162.
- Krámská, L. Hodnocení premorbidního intelektu v neuropsychologii. Český test čtení slov. Otrokovice 2014, Propsyco.
- Larner, A. J. Neuropsychological Neurology. Cambridge, United Kingdom 2013, Cambridge University Press.
- Lautenschlager, N. T., Cox, K. L., Flicker, L., Foster, J. K., van Bockxmeer, F. M., Xiao, J., . . . Almeida, O. P. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *Jama* 2008; **300**(9): 1027-1037.
- Lee, S. T., Jung, K. H., Lee, Y. S. Decreased vasomotor reactivity in Alzheimer's disease. *J Clin Neurol* 2007; **3**(1): 18-23.
- Likitjaroen, Y., Suwanwela, N. C., Phanthumchinda, K. Vasoreactivity induced by acetazolamide in patients with vascular dementia versus Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2009; **283**(1-2): 32-35.
- Lim, E. Y., Yang, D. W., Cho, A. H., Shim, Y. S. Cerebrovascular Hemodynamics on Transcranial Doppler Ultrasonography and Cognitive Decline in Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis* 2018; **65**(2): 651-657.
- Lin, A. L., Fox, P. T., Hardies, J., Duong, T. Q., Gao, J. H. Nonlinear coupling between cerebral blood flow, oxygen consumption, and ATP production in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; **107**(18): 8446-8451.
- Lithell, H., Hansson, L., Skoog, I., Elmfeldt, D., Hofman, A., Olofsson, B., . . . Zanchetti, A. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; **21**(5): 875-886.
- Lopez, O. L., Jagust, W. J., DeKosky, S. T., Becker, J. T., Fitzpatrick, A., Dulberg, C., . . . Kuller, L. H. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Arch Neurol* 2003; **60**(10): 1385-1389.
- Lorenz, M. W., Markus, H. S., Bots, M. L., Rosvall, M., Sitzer, M. Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness. *Circulation* 2007; **115**(4): 459-467.
- Luck, T., Roehr, S., Jessen, F., Villringer, A., Angermeyer, M. C., Riedel-Heller, S. G. Mortality in Individuals with Subjective Cognitive Decline: Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). *J Alzheimers Dis* 2015; **48 Suppl 1**: S33-42.
- Maalikjy Akkawi, N., Borroni, B., Agosti, C., Pezzini, A., Magoni, M., Rozzini, L., . . . Padovani, A. Volume reduction in cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease: a sonographic study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; **16**(3): 163-169.
- Maggio, P., Altamura, C., Landi, D., Migliore, S., Lupoi, D., Moffa, F., . . . Vernieri, F. Diffusion-weighted lesions after carotid artery stenting are associated with cognitive impairment. *J Neurol Sci* 2013; **328**(1-2): 58-63.
- Malojčić, B., Giannakopoulos, P., Sorond, F. A., Azevedo, E., Diomedì, M., Oblak, J. P., . . . Rosengarten, B. Ultrasound and dynamic functional imaging in vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease. *BMC Med* 2017; **15**(1): 27.
- Markus, H. S., Harrison, M. J. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke* 1992; **23**(5): 668-673.

- Matteis, M., Silvestrini, M., Troisi, E., Bragoni, M., Vernieri, F., Caltagirone, C. Cerebral hemodynamic patterns during stimuli tasks in multi-infarct and Alzheimer types of dementia. *Acta Neurol Scand* 1998; **97**(6): 374-380.
- McClearn, G. E., Johansson, B., Berg, S., Pedersen, N. L., Ahern, F., Petrill, S. A., Plomin, R. Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old. *Science* 1997; **276**(5318): 1560-1563.
- McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J. P., Weintraub, D., . . . Kosaka, K. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017; **89**(1): 88-100.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M. F., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. . Clinical diagnosis of alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group* under the auspices of department of health and human services task force on alzheimer's disease. *Neurology* 1984; **34**(7): 939-944.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr., Kawas, C. H., . . . Phelps, C. H. 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. *Alzheimers Dement* 2011; **7**(3): 263-269.
- Meguro, K., Blaizot, X., Kondoh, Y., Le Mestric, C., Baron, J. C., Chavoix, C. Neocortical and hippocampal glucose hypometabolism following neurotoxic lesions of the entorhinal and perirhinal cortices in the non-human primate as shown by PET. Implications for Alzheimer's disease. *Brain* 1999; **122** (Pt 8): 1519-1531.
- Menendez-Gonzalez, M., Garcia-Garcia, J., Calleja, S., Rojo, J., Ribacoba, R. Vasomotor reactivity is similarly impaired in patients with Alzheimer's disease and patients with amyloid hemorrhage. *J Neuroimaging* 2011; **21**(2): e83-85.
- Mestre, T., Ferreira, J., Coelho, M. M., Rosa, M., Sampaio, C. Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(3): Cd006456.
- Meyers, J. E., Meyers, K.R. Rey complex figure test and recognition trial: Professional manual. Odessa 1995, Psychological Assessment Resources.
- Michel, E., Zernikow, B. Gosling's Doppler pulsatility index revisited. *Ultrasound Med Biol* 1998; **24**(4): 597-599.
- Modrego, P. J., Rios, C., Perez Trullen, J. M., Errea, J. M., Garcia-Gomara, M. J., Sanchez, S. The cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease and its influence on clinical variables. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2008; **23**(1): 91-96.
- Modrego, P. J., Rios, C., Perez Trullen, J. M., Garcia-Gomara, M. J., Errea, J. M. Carotid intima-media thickness as a predictor of response to cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: an open-label trial. *CNS Drugs* 2009; **23**(3): 253-260.
- Moll van Charante, E. P., Richard, E., Eurelings, L. S., van Dalen, J. W., Ligthart, S. A., van Bussel, E. F., . . . van Gool, W. A. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2016; **388**(10046): 797-805.
- Morgan, G. S., Gallacher, J., Bayer, A., Fish, M., Ebrahim, S., Ben-Shlomo, Y. Physical activity in middle-age and dementia in later life: findings from a prospective cohort of men in Caerphilly, South Wales and a meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2012; **31**(3): 569-580.
- Morgen, K., Schneider, M., Frolich, L., Tost, H., Plichta, M. M., Kolsch, H., . . . Meyer-Lindenberg, A. Apolipoprotein E-dependent load of white matter hyperintensities in Alzheimer's disease: a voxel-based lesion mapping study. *Alzheimers Res Ther* 2015; **7**(1): 27.

- Morovic, S., Jurasic, M. J., Martinic Popovic, I., Seric, V., Lisak, M., Demarin, V. Vascular characteristics of patients with dementia. *J Neurol Sci* 2009; **283**(1-2): 41-43.
- Muller, M., Voges, M., Piepgras, U., Schimrigk, K. Assessment of cerebral vasomotor reactivity by transcranial Doppler ultrasound and breath-holding. A comparison with acetazolamide as vasodilatory stimulus. *Stroke* 1995; **26**(1): 96-100.
- Nemec, J. J., Marwick, T. H., Lorig, R. J., Davison, M. B., Chimowitz, M. I., Litowitz, H., Salcedo, E. E. Comparison of transcranial Doppler ultrasound and transesophageal contrast echocardiography in the detection of interatrial right-to-left shunts. *Am J Cardiol* 1991; **68**(15): 1498-1502.
- Newman, A. B., Fitzpatrick, A. L., Lopez, O., Jackson, S., Lyketsos, C., Jagust, W., . . . Kuller, L. H. Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study cohort. *J Am Geriatr Soc* 2005; **53**(7): 1101-1107.
- Ngandu, T., Lehtisalo, J., Solomon, A., Levalahti, E., Ahtiluoto, S., Antikainen, R., . . . Kivipelto, M. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; **385**(9984): 2255-2263.
- Nicoletto, H. A., Burkman, M. H. Transcranial Doppler series part II: performing a transcranial Doppler. *Am J Electroneurodiagnostic Technol* 2009; **49**(1): 14-27.
- Nilsson, K., Gustafson, L., Hultberg, B. Elevated plasma homocysteine level is not primarily related to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; **34**(2): 121-127.
- Niwa, K., Kazama, K., Younkin, L., Younkin, S. G., Carlson, G. A., Iadecola, C. Cerebrovascular autoregulation is profoundly impaired in mice overexpressing amyloid precursor protein. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; **283**(1): H315-323.
- Norton, S., Matthews, F. E., Barnes, D. E., Yaffe, K., Brayne, C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol* 2014; **13**(8): 788-794.
- O'Brien, J. T., Erkinjuntti, T., Reisberg, B., Roman, G., Sawada, T., Pantoni, L., . . . DeKosky, S. T. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003; **2**(2): 89-98.
- Ott, A., Breteler, M. M., de Bruyne, M. C., van Harskamp, F., Grobbee, D. E., Hofman, A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke* 1997; **28**(2): 316-321.
- Pancak, J., Wagnerova, H., Skultety Szarazova, A., Blaho, A., Durovsky, O., Durovska, J. Multi-infarct dementia and Alzheimer disease, contribution of cerebral circulation ultrasonography to pathogenesis and differential diagnosis. Value of microembolisation. *Neuro Endocrinol Lett* 2016; **37**(2): 137-140.
- Patel, A., MacMahon, S., Chalmers, J., Neal, B., Billot, L., Woodward, M., . . . Travert, F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **358**(24): 2560-2572.
- Peisker, T., Bartos, A., Skoda, O., Ibrahim, I., Kalvach, P. Impact of aging on cerebral vasoregulation and parenchymal integrity. *J Neurol Sci* 2010; **299**(1-2): 112-115.
- Pereira, A. C., Huddleston, D. E., Brickman, A. M., Sosunov, A. A., Hen, R., McKhann, G. M., . . . Small, S. A. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; **104**(13): 5638-5643.
- Perrotin, A., Mormino, E. C., Madison, C. M., Hayenga, A. O., Jagust, W. J. Subjective cognition and amyloid deposition imaging: a Pittsburgh Compound B positron emission tomography study in normal elderly individuals. *Arch Neurol* 2012; **69**(2): 223-229.

Peters, R., Beckett, N., Forette, F., Tuomilehto, J., Clarke, R., Ritchie, C., . . . Bulpitt, C. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; **7**(8): 683-689.

Petersen, R. C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine* 2004; **256**(3): 183-194.

Petersen, R. C. Clinical practice. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2011; **364**(23): 2227-2234.

Petersen, R. C., Lopez, O., Armstrong, M. J., Getchius, T. S. D., Ganguli, M., Gloss, D., . . . Rae-Grant, A. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; **90**(3): 126-135.

Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Geda, Y. E., Cha, R. H., Pankratz, V. S., . . . Rocca, W. A. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology* 2010; **75**(10): 889-897.

Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., Kokmen, E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; **56**(3): 303-308.

Petersen, R. C., Thomas, R. G., Grundman, M., Bennett, D., Doody, R., Ferris, S., . . . Thal, L. J. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005; **352**(23): 2379-2388.

Petrovitch, H., White, L., Masaki, K. H., Ross, G. W., Abbott, R. D., Rodriguez, B. L., . . . Curb, J. D. Influence of myocardial infarction, coronary artery bypass surgery, and stroke on cognitive impairment in late life. *Am J Cardiol* 1998; **81**(8): 1017-1021.

Petrovitch, H., White, L. R., Izmirilian, G., Ross, G. W., Havlik, R. J., Markesbery, W., . . . Launer, L. J. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. Honolulu-Asia aging Study. *Neurobiol Aging* 2000; **21**(1): 57-62.

Petersen, J. A., Sathiyamoorthy, G., Gao, F. Q., Szilagyi, G., Nadkarni, N. K., St George-Hyslop, P., . . . Black, S. E. Microbleed topography, leukoaraiosis, and cognition in probable Alzheimer disease from the Sunnybrook dementia study. *Arch Neurol* 2008; **65**(6): 790-795.

Pimentel-Coelho, P. M., Rivest, S. The early contribution of cerebrovascular factors to the pathogenesis of Alzheimer's disease. *European Journal of Neuroscience* 2012; **35**(12): 1917-1937.

Poels, M. M., Vernooij, M. W., Ikram, M. A., Hofman, A., Krestin, G. P., van der Lugt, A., Breteler, M. M. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study. *Stroke* 2010; **41**(10 Suppl): S103-106.

Portegies, M. L. P., Bruijn, R. F. A. G. d., Hofman, A., Koudstaal, P. J., Ikram, M. A. Cerebral Vasomotor Reactivity and Risk of Mortality. *Stroke* 2014; **45**(1): 42-47.

Prince, M. J., Bird, A. S., Blizard, R. A., Mann, A. H. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *Bmj* 1996; **312**(7034): 801-805.

Prince, M. W., A.; Guerchet, M.; Ali, G.; Wu, Y.; Prina, M. (2015). World Alzheimer Report 2015. London.

Provinciali, L., Minciotti, P., Ceravolo, G., Angeleri, F., Sanguinetti, C. M. Transcranial Doppler sonography as a diagnostic tool in vascular dementia. *Eur Neurol* 1990; **30**(2): 98-103.

- Psaltopoulou, T., Sergentanis, T. N., Panagiotakos, D. B., Sergentanis, I. N., Kosti, R., Scarmeas, N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol* 2013; **74**(4): 580-591.
- Purandare, N., Burns, A., Daly, K. J., Hardicre, J., Morris, J., Macfarlane, G., McCollum, C. Cerebral emboli as a potential cause of Alzheimer's disease and vascular dementia: case-control study. *BMJ* 2006; **332**(7550): 1119-1124.
- Purandare, N., Burns, A., Morris, J., Perry, E. P., Wren, J., McCollum, C. Association of cerebral emboli with accelerated cognitive deterioration in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Am J Psychiatry* 2012; **169**(3): 300-308.
- Purandare, N., Welsh, S., Hutchinson, S., Riding, G., Burns, A., McCollum, C. Cerebral emboli and paradoxical embolisation in dementia: a pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; **20**(1): 12-16.
- Qiu, C., Winblad, B., Fratiglioni, L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005; **4**(8): 487-499.
- Qiu, C., Winblad, B., Marengoni, A., Klarin, I., Fastbom, J., Fratiglioni, L. Heart failure and risk of dementia and Alzheimer disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2006; **166**(9): 1003-1008.
- Reed, B., Villeneuve, S., Mack, W., DeCarli, C., Chui, H. C., Jagust, W. Associations between serum cholesterol levels and cerebral amyloidosis. *JAMA Neurol* 2014; **71**(2): 195-200.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., Crook, T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982; **139**(9): 1136-1139.
- Reisberg, B., Shulman, M. B., Torossian, C., Leng, L., Zhu, W. Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimers Dement* 2010; **6**(1): 11-24.
- Ries, F., Horn, R., Hillekamp, J., Honisch, C., Konig, M., Solymosi, L. Differentiation of multi-infarct and Alzheimer dementia by intracranial hemodynamic parameters. *Stroke* 1993; **24**(2): 228-235.
- Roher, A. E., Garami, Z., Alexandrov, A. V., Kokjohn, T. A., Esh, C. L., Kalback, W. M., . . . Beach, T. G. Interaction of cardiovascular disease and neurodegeneration: transcranial Doppler ultrasonography and Alzheimer's disease. *Neurol Res* 2006; **28**(6): 672-678.
- Roher, A. E., Garami, Z., Tyas, S. L., Maarouf, C. L., Kokjohn, T. A., Belohlavek, M., . . . Emmerling, M. R. Transcranial doppler ultrasound blood flow velocity and pulsatility index as systemic indicators for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; **7**(4): 445-455.
- Roman, G. C., Tatemichi, T. K., Erkinjuntti, T., Cummings, J. L., Masdeu, J. C., Garcia, J. H., . . . et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; **43**(2): 250-260.
- Ronnlund, M., Nyberg, L., Backman, L., Nilsson, L. G. Stability, growth, and decline in adult life span development of declarative memory: cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *Psychol Aging* 2005; **20**(1): 3-18.
- Rosengarten, B., Paulsen, S., Molnar, S., Kaschel, R., Gallhofer, B., Kaps, M. Acetylcholine esterase inhibitor donepezil improves dynamic cerebrovascular regulation in Alzheimer patients. *J Neurol* 2006; **253**(1): 58-64.
- Rosengarten, B., Paulsen, S., Molnar, S., Kaschel, R., Gallhofer, B., Kaps, M. Activation-flow coupling differentiates between vascular and Alzheimer type of dementia. *J Neurol Sci* 2007; **257**(1-2): 149-154.

- Rovio, S., Kareholt, I., Helkala, E. L., Viitanen, M., Winblad, B., Tuomilehto, J., . . . Kivipelto, M. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2005; **4**(11): 705-711.
- Ruitenbergh, A., den Heijer, T., Bakker, S. L., van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Hofman, A., Breteler, M. M. Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 2005; **57**(6): 789-794.
- Salloway, S., Mintzer, J., Weiner, M. F., Cummings, J. L. Disease-modifying therapies in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2008; **4**(2): 65-79.
- Salthouse, T. A. Selective review of cognitive aging. *J Int Neuropsychol Soc* 2010; **16**(5): 754-760.
- Sasaki, N., Fukatsu, R., Tsuzuki, K., Hayashi, Y., Yoshida, T., Fujii, N., . . . Makita, Z. Advanced glycation end products in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Am J Pathol* 1998; **153**(4): 1149-1155.
- Sattel, H., Forstl, H., Biedert, S. Senile dementia of Alzheimer type and multi-infarct dementia investigated by transcranial Doppler sonography. *Dementia* 1996; **7**(1): 41-46.
- Seshadri, S., Beiser, A., Selhub, J., Jacques, P. F., Rosenberg, I. H., D'Agostino, R. B., . . . Wolf, P. A. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002; **346**(7): 476-483.
- Sheikh, J. I., Yesavage, J. A. Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontologist: The Journal of Aging and Mental Health* 1986; **5**(1-2): 165-173.
- Shepherd, J., Blauw, G. J., Murphy, M. B., Bollen, E. L., Buckley, B. M., Cobbe, S. M., . . . Westendorp, R. G. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; **360**(9346): 1623-1630.
- Shim, Y. S., Morris, J. C. Biomarkers predicting Alzheimer's disease in cognitively normal aging. *J Clin Neurol* 2011; **7**(2): 60-68.
- Scheltens, P., Leys, D., Barkhof, F., Huglo, D., Weinstein, H. C., Vermersch, P., . . . Valk, J. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; **55**(10): 967-972.
- Schneider, J. A., Wilson, R. S., Bienias, J. L., Evans, D. A., Bennett, D. A. Cerebral infarctions and the likelihood of dementia from Alzheimer disease pathology. *Neurology* 2004; **62**(7): 1148-1155.
- Schöning, M., Walter, J., Scheel, P. Estimation of cerebral blood flow through color duplex sonography of the carotid and vertebral arteries in healthy adults. *Stroke* 1994; **25**(1): 17-22.
- Schreiber, S. J., Doepp, F., Spruth, E., Kopp, U. A., Valdueza, J. M. Ultrasonographic measurement of cerebral blood flow, cerebral circulation time and cerebral blood volume in vascular and Alzheimer's dementia. *J Neurol* 2005; **252**(10): 1171-1177.
- Silvestrini, M., Gobbi, B., Pasqualetti, P., Bartolini, M., Baruffaldi, R., Lanciotti, C., . . . Vernieri, F. Carotid atherosclerosis and cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2009; **30**(8): 1177-1183.
- Silvestrini, M., Pasqualetti, P., Baruffaldi, R., Bartolini, M., Handouk, Y., Matteis, M., . . . Vernieri, F. Cerebrovascular reactivity and cognitive decline in patients with Alzheimer disease. *Stroke* 2006; **37**(4): 1010-1015.
- Silvestrini, M., Viticchi, G., Falsetti, L., Balucani, C., Vernieri, F., Cerqua, R., . . . Provinciali, L. The role of carotid atherosclerosis in Alzheimer's disease progression. *J Alzheimers Dis* 2011; **25**(4): 719-726.

Simpson, J. E., Fernando, M. S., Clark, L., Ince, P. G., Matthews, F., Forster, G., . . . Wharton, S. B. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: astrocytic, microglial and oligodendrocyte precursor cell responses. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007; **33**(4): 410-419.

Singh, B., Parsaik, A. K., Mielke, M. M., Erwin, P. J., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Roberts, R. O. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2014; **39**(2): 271-282.

Skoog, I., Lernfelt, B., Landahl, S., Palmertz, B., Andreasson, L. A., Nilsson, L., . . . Svanborg, A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; **347**(9009): 1141-1145.

Snowdon, D. A., Greiner, L. H., Mortimer, J. A., Riley, K. P., Greiner, P. A., Markesbery, W. R. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *Jama* 1997; **277**(10): 813-817.

The Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention Developed in collaboration with the International Atherosclerosis Society. Appropriate use criteria for carotid intima media thickness testing. *Atherosclerosis* 2011; **214**(1): 43-46.

Soukupova Urbanova, B., Paulasova Schwabova, J., Magerova, H., Jansky, P., Markova, H., Vyhnaelek, M., Laczko, J., Hort, J., Tomek, A. Reduced Cerebrovascular Reserve Capacity as a Biomarker of Microangiopathy in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis* 2018; **63**(2): 465-477.

Sparks, D. L., Scheff, S. W., Liu, H., Landers, T. M., Coyne, C. M., Hunsaker, J. C., 3rd. Increased incidence of neurofibrillary tangles (NFT) in non-demented individuals with hypertension. *J Neurol Sci* 1995; **131**(2): 162-169.

Stefani, A., Sancesario, G., Pierantozzi, M., Leone, G., Galati, S., Hainsworth, A. H., Diomed, M. CSF biomarkers, impairment of cerebral hemodynamics and degree of cognitive decline in Alzheimer's and mixed dementia. *J Neurol Sci* 2009; **283**(1-2): 109-115.

Stein, J. H., Korcarz, C. E., Post, W. S. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: Summary and Discussion of the American Society of Echocardiography Consensus Statement. *Preventive Cardiology* 2009; **12**(1): 34-38.

Stepankova, H., Nikolai, T., Lukavsky, J., Bezdicek, O., Vrajova, M., & Kopecek, M. Mini-Mental State Examination - Czech Normative Study. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie* 2015; **78**(1): 57-63.

Sudre, C. H., Cardoso, M. J., Frost, C., Barnes, J., Barkhof, F., Fox, N., Ourselin, S. APOE epsilon4 status is associated with white matter hyperintensities volume accumulation rate independent of AD diagnosis. *Neurobiol Aging* 2017; **53**: 67-75.

Sun, Z. W., Zhu, Y. X., Liu, H. Y., Liu, J., Zhu, X. Q., Zhou, J. N., Liu, R. Y. Decreased cerebral blood flow velocity in apolipoprotein E epsilon4 allele carriers with mild cognitive impairment. *Eur J Neurol* 2007; **14**(2): 150-155.

Školoudík, D., Škoda, O.; Bar, M.; Brozman, M.; Václavík, D.; Neurosonologie 2003, Galén.

Školoudík, D., Václavík, D.; Neurosonologická komise cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti J.E.P. (2006). "Transkraniální barevná duplexní sonografie – národní standard vyšetření v rámci funkční specializace v neurosonologii – odborná příloha." from <http://www.cmp.cz>.

Tifratene, K., Robert, P., Metelkina, A., Pradier, C., Dartigues, J. F. Progression of mild cognitive impairment to dementia due to AD in clinical settings. *Neurology* 2015; **85**(4): 331-338.

- Tolppanen, A. M., Ngandu, T., Kareholt, I., Laatikainen, T., Rusanen, M., Soininen, H., Kivipelto, M. Midlife and late-life body mass index and late-life dementia: results from a prospective population-based cohort. *J Alzheimers Dis* 2014; **38**(1): 201-209.
- Tomek, A., Urbanová, B., Magerová, H., Marková, H., Paulasová Schwabová, J., Janský, P., Růžičková, T., Mokrišová, I., Laczó, J., Vyhnálek, M., Hort, J. Neurosonologické markery predikce kognitivní deteriorace. *Cesk Slov Neurol N* 2017; **80/113**(4): 409-417.
- Topinková, E., Jiráček, R., Kožený, J. Krátká neurokognitivní baterie pro screening demence v klinické praxi: Sedmiminutový screeningový test. *Neurologie pro Praxi* 2002(6): 323-328.
- Treweek, J. B., Dickerson, T. J., Janda, K. D. Drugs of abuse that mediate advanced glycation end product formation: a chemical link to disease pathology. *Acc Chem Res* 2009; **42**(5): 659-669.
- Tsolaki, A. C., Gatzima, O., Daniilidou, M., Lazarou, E., Bamidis, P. D., Verykoui, E., . . . Tsolaki, M. Prevalence of Apolipoprotein E Polymorphisms in Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, and Healthy Elderly: A Northern Greece Study. *Neurodegener Dis* 2018; **18**(4): 216-224.
- Tyas, S. L., White, L. R., Petrovitch, H., Webster Ross, G., Foley, D. J., Heimovitz, H. K., Launer, L. J. Mid-life smoking and late-life dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol Aging* 2003; **24**(4): 589-596.
- Tzimopoulou, S., Cunningham, V. J., Nichols, T. E., Searle, G., Bird, N. P., Mistry, P., . . . Matthews, P. M. A multi-center randomized proof-of-concept clinical trial applying [(1)(8)F]FDG-PET for evaluation of metabolic therapy with rosiglitazone XR in mild to moderate Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010; **22**(4): 1241-1256.
- Tzourio, C., Anderson, C., Chapman, N., Woodward, M., Neal, B., MacMahon, S., Chalmers, J. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; **163**(9): 1069-1075.
- Urbanová, B., Tomek, A., Mikulík, R., Magerová, H., Sheardová, K., Hořínek, D., Hort, J. Vztah vaskulárních rizikových faktorů a Alzheimerovy choroby. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2012; **75**(6), 694-699.
- van Beek, A. H., Claassen, J. A., Rikkert, M. G., Jansen, R. W. Cerebral autoregulation: an overview of current concepts and methodology with special focus on the elderly. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008; **28**(6): 1071-1085.
- van der Flier, W. M. Clinical aspects of microbleeds in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2012; **322**(1-2): 56-58.
- van der Flier, W. M., Pijnenburg, Y. A., Schoonenboom, S. N., Dik, M. G., Blankenstein, M. A., Scheltens, P. Distribution of APOE genotypes in a memory clinic cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; **25**(5): 433-438.
- van Dijk, E. J., Prins, N. D., Vrooman, H. A., Hofman, A., Koudstaal, P. J., Breteler, M. M. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study. *Stroke* 2008; **39**(10): 2712-2719.
- van Es, A. C., van der Grond, J., ten Dam, V. H., de Craen, A. J., Blauw, G. J., Westendorp, R. G., . . . van Buchem, M. A. Associations between total cerebral blood flow and age related changes of the brain. *PLoS One* 2010; **5**(3): e9825.
- Van Laere, K., Dierckx, R. Brain perfusion SPECT: Age-and sex-related effects correlated with voxel-based morphometric findings in healthy adults. *Radiology* 2001; **221**(3): 810-817.
- van Oijen, M., de Jong, F. J., Witteman, J. C., Hofman, A., Koudstaal, P. J., Breteler, M. M. Atherosclerosis and risk for dementia. *Ann Neurol* 2007; **61**(5): 403-410.

- van Praag, H., Christie, B. R., Sejnowski, T. J., Gage, F. H. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; **96**(23): 13427-13431.
- van Rooden, S., van den Berg-Huysmans, A. A., Croll, P. H., Labadie, G., Hayes, J. M., Viviano, R., . . . Damoiseaux, J. S. Subjective Cognitive Decline Is Associated with Greater White Matter Hyperintensity Volume. *J Alzheimers Dis* 2018; **66**(3): 1283-1294.
- Venters, H. D., Dantzer, R., Kelley, K. W. A new concept in neurodegeneration: TNFalpha is a silencer of survival signals. *Trends Neurosci* 2000; **23**(4): 175-180.
- Verfaillie, S. C., Tijms, B., Versteeg, A., Benedictus, M. R., Bouwman, F. H., Scheltens, P., . . . van der Flier, W. M. Thinner temporal and parietal cortex is related to incident clinical progression to dementia in patients with subjective cognitive decline. *Alzheimers Dement (Amst)* 2016; **5**: 43-52.
- Vernieri, F., Pasqualetti, P., Passarelli, F., Rossini, P. M., Silvestrini, M. Outcome of Carotid Artery Occlusion Is Predicted by Cerebrovascular Reactivity. *Stroke* 1999; **30**(3): 593-598.
- Vicenzini, E., Ricciardi, M. C., Altieri, M., Puccinelli, F., Bonaffini, N., Di Piero, V., Lenzi, G. L. Cerebrovascular reactivity in degenerative and vascular dementia: a transcranial Doppler study. *Eur Neurol* 2007; **58**(2): 84-89.
- Viticchi, G., Falsetti, L., Vernieri, F., Altamura, C., Bartolini, M., Luzzi, S., . . . Silvestrini, M. Vascular predictors of cognitive decline in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2012; **33**(6): 1127 e1121-1129.
- Vlaar, A. M. M., Bouwmans, A., Mess, W. H., Tromp, S. C., Weber, W. E. J. Transcranial duplex in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. *Journal of Neurology* 2009; **256**(4): 530-538.
- Vossel, K. A., Miller, B. L. New approaches to the treatment of frontotemporal lobar degeneration. *Curr Opin Neurol* 2008; **21**(6): 708-716.
- Vyhňálek, M. L., J.; Nikolai, T.; Sheardová, K.; Hort, J. Časná diagnostika Alzheimerovy nemoci ve světle nových diagnostických kritérií. *Neurol. praxi* 2012; **13**(6): 5.
- Wacker, F. L., H.; Pabst, R. Atlas der arteriellen Variationen. Stuttgart 2018, Thieme.
- Wang, R., Fratiglioni, L., Laukka, E. J., Lovden, M., Kalpouzos, G., Keller, L., . . . Qiu, C. Effects of vascular risk factors and APOE epsilon4 on white matter integrity and cognitive decline. *Neurology* 2015; **84**(11): 1128-1135.
- Wechsler, D. Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised. San Antonio, Texas 1981, Psychological Corporation.
- Wechsler, D. Wechsler Adult Intelligence Scale - Third Edition. San Antonio, Texas 1997a, Psychological Corporation.
- Wechsler, D. Wechsler Memory Scale - Third Edition. San Antonio, Texas 1997b, Psychological Corporation.
- Weintraub, S., Salmon, D., Mercaldo, N., Ferris, S., Graff Radford, N. R., Chui, H., ... Morris, J. C. The Alzheimer's Disease Centers' Uniform Data Set (UDS): The neuropsychologic test battery. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2009; **23**(2): 91-101.
- Weller, R. O., Boche, D., Nicoll, J. A. Microvasculature changes and cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease and their potential impact on therapy. *Acta Neuropathol* 2009; **118**(1): 87-102.
- Weller, R. O., Subash, M., Preston, S. D., Mazanti, I., Carare, R. O. Clearance of A β from the Brain in Alzheimer's Disease: Perivascular Drainage of Amyloid- β Peptides from the Brain and Its Failure in Cerebral Amyloid Angiopathy and Alzheimer's Disease. *Brain Pathology* 2007; **18**(2): 253-266.

- Wen, Y., Onyewuchi, O., Yang, S., Liu, R., Simpkins, J. W. Increased beta-secretase activity and expression in rats following transient cerebral ischemia. *Brain Res* 2004; **1009**(1-2): 1-8.
- Wolf, H., Ecke, G. M., Bettin, S., Dietrich, J., Gertz, H. J. Do white matter changes contribute to the subsequent development of dementia in patients with mild cognitive impairment? A longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; **15**(9): 803-812.
- Wolk, D. A., Price, J. C., Saxton, J. A., Snitz, B. E., James, J. A., Lopez, O. L., . . . De-Kosky, S. T. Amyloid imaging in mild cognitive impairment subtypes. *Ann Neurol* 2009; **65**(5): 557-568.
- Zavoreo, I., Bašić Kes, V., Ćorić, L., Demarin, V. Breath holding index and arterial stiffness in evaluation of stroke risk in diabetic patients. *Perspectives in Medicine* 2012; **1**(1): 156-159.
- Zavoreo, I., Bašić Kes, V., Lisak, M., Maršić, N., Ciliga, D., Trošt Bobić, T. Cognitive decline and cerebral vasoreactivity in asymptomatic patients with severe internal carotid artery stenosis. *Acta Neurologica Belgica* 2013; **113**(4): 453-458.
- Zavoreo, I., Demarin, V. Breath Holding Index in the Evaluation of Cerebral Vasoreactivity. *Acta clinica Croatica* 2004; **43**(1): 15-19.
- Zazulia, A. R., Videen, T. O., Morris, J. C., Powers, W. J. Autoregulation of cerebral blood flow to changes in arterial pressure in mild Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; **30**(11): 1883-1889.
- Zhao, M. X., Dong, Z. H., Yu, Z. H., Xiao, S. Y., Li, Y. M. [Effects of Ginkgo biloba extract in improving episodic memory of patients with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial]. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 2012; **10**(6): 628-634.

Přílohy

1. Soukupova Urbanova, B., Paulasova Schwabova, J., Magerova, H., Jansky, P., Markova, H., Vyhnalek, M., Laczó, J., Hort, J., Tomek, A. Reduced Cerebrovascular Reserve Capacity as a Biomarker of Microangiopathy in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease* 2018; 63(2), 465-477. **IF 3,476 (2017)**
2. Urbanova, B., Tomek, A., Mikulik, R., Magerova, H., Horinek, D., Hort., J. Neurosonological examination: A non-invasive approach for the detection of cerebrovascular impairment in Alzheimer's disease. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2014; 8:4. **IF 3,270**
3. Urbanová, B., Tomek, A., Mikulík, R., Magerová, H., Sheardová, K., Hořínek, D., Hort, J. Vztah vaskulárních rizikových faktorů a Alzheimerovy choroby. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2012; 75(6), 694–699. **IF 0,372**
4. Tomek, A., Urbanová, B., Magerová, H., Marková, H., Paulasová Schwabová, J., Janský, P., Růžičková, T., Mokrišová, I., Laczó, J., Vyhnálek, M., Hort, J. Neurosonologické markery predikce kognitivní deteriorace. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2017; 80/113(4), 409-417. **IF 0,508**
5. Tomek, A., Urbanova, B., Hort, J. Utility of transcranial ultrasound in predicting Alzheimer's disease risk. *Journal of Alzheimer's disease* 2014; 42(s4), 365-74. **IF 4,151**
6. Kadlecová, A., Vyhnálek, M., Laczó, J., Anděl, R., Sheardová, K., Urbanová, B., Nedelská, Z., Hudeček, D. Interrater variabilita v hodnocení míry atrofie hipokampů pomocí Scheltensovy škály. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2013; 76(5), 603-607. **IF 0,159**
7. Hořínek, D., Urbanová, B., Netuka, D., Ostrý, S., Vyhnálek, M., Mohapl, M., Bojar, M., Charvát, F. Kognitivní funkce při onemocnění vnitřní krkavice a vliv léčebných intervencí. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2011; 74(3), 254-259. **IF 0,279**
8. Urbanová, B., Tomek, A., Hort, J. Antihypertenziva v prevenci Alzheimerovy choroby. *Causa Subita* 2011; 14(4), 150–152.

Příloha 1

Soukupova Urbanova, B., Paulasova Schwabova, J., Magerova, H., Jansky, P., Markova, H., Vyhnaek, M., Laczko, J., Hort, J., Tomek, A. Reduced Cerebrovascular Reserve Capacity as a Biomarker of Microangiopathy in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease* 2018; 63(2), 465-477.

IF 3,476 (2017)

Reduced Cerebrovascular Reserve Capacity as a Biomarker of Microangiopathy in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment

Barbora Soukupova Urbanova^a, Jaroslava Paulasova Schwabova^a, Hana Magerova^a, Petr Jansky^a, Hana Markova^{a,b}, Martin Vyhnalek^{a,b}, Jan Laczko^{a,b}, Jakub Hort^{a,b} and Ales Tomek^{a,*}

^a*Department of Neurology, 2nd Faculty of Medicine, Motol University Hospital, Charles University, Prague, Czech Republic*

^b*International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital Brno, Brno, Czech Republic*

Handling Associate Editor: Jack de la Torre

Accepted 9 February 2018

Abstract.

Background: Cerebral microangiopathy in Alzheimer's disease (AD) causes chronic hypoperfusion and probably accelerates neurodegenerative changes.

Objective: We hypothesize microvascular impairment could be present already in mild cognitive impairment (MCI) and can be revealed using transcranial color-coded sonography (TCCS) and the breath-holding maneuver.

Methods: Three groups of subjects (AD in the stage of dementia, MCI, and cognitively normal controls) with detailed neuropsychological testing and low cerebrovascular burden (no history of stroke, no intra- or extracranial artery stenoses, and no severe vascular lesions on brain MRI), underwent a TCCS assessment of peak systolic (PSV), mean flow (MFV), and end diastolic velocities (EDV) and resistance and pulsatility indices (RI, PI) in large intracranial vessels bilaterally. Cerebrovascular reserve capacity was assessed using the breath-holding index (BHI) in middle cerebral artery (MCA) bilaterally. The ultrasound parameters were compared between the groups, correlated with neuropsychological tests, and compared between amnesic and non-amnesic MCI subtypes.

Results: Fourteen AD (3 males, 67.9 ± 11.1 years, MMSE 18.0 ± 4.6), 24 MCI (13 males, 71.9 ± 7.3 years, MMSE 28.0 ± 1.6), and 24 risk factor-matched controls (14 males, 67.8 ± 6.4 years, MMSE 29.1 ± 1.2) were enrolled. Significant differences were found between AD and controls in MFV, EDV, RI, PI in right MCA after breath holding, in PSV, MFV, EDV in left MCA after breath holding, and in BHI on the left side. The left BHI correlated positively with verbal memory test.

Conclusion: Results show decreased cerebrovascular reserve capacity in AD as a sign of impaired cerebral hemodynamic status without severe underlying atherosclerosis. This can be identified using TCCS and BHI.

Keywords: Alzheimer's disease, breath-holding index, cerebrovascular reserve capacity, microangiopathy, mild cognitive impairment, transcranial color-coded sonography, transcranial Doppler

*Correspondence to: Ales Tomek, Department of Neurology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Motol University Hospital, V Uvalu 84, 15000 Prague, Czech Republic. Tel.: +420724884632; Fax: +420224436825; E-mail: ales.tomek@gmail.com.

INTRODUCTION

Cerebral atherosclerosis and cerebral microangiopathy have traditionally been associated with vascular dementia. However, there is epidemiological

and clinico-pathological evidence that cerebrovascular impairment may play a role in the pathophysiology of cognitive decline in Alzheimer's disease (AD) as well, alongside neurodegeneration [1].

There is a range of evidence for vascular impairment in AD. The classical vascular risk factors leading to atherosclerosis are more frequent in patients with AD than in the general population [2–4], and patients with more prominent carotid atherosclerosis or greater carotid intima-media thicknesses are more likely to develop dementia of any etiology [5, 6]. Also, the manifestation of microangiopathy on imaging methods, such as white matter lesions or cerebral microbleeds, are more common in AD patients than those with healthy brains [7–10]. In addition, cognitive decline progresses faster among those with impaired microvasculature [11].

Despite evidence of microangiopathy in AD, its cause and contribution to disease development is not fully elucidated. Very probably the vascular and neurodegenerative pathological processes are closely interconnected [12]. Both the structure and function of the whole neurovascular unit are impaired, and thus influencing its blood flow regulation function, blood brain barrier exchange, its immune and trophic function [13]. While atherosclerosis likely plays a great role in this process, there are several theories of the possible role of amyloid- β in microangiopathy and decreased brain perfusion in AD [14, 15]. Chronic tissue hypoperfusion leads to overproduction and decreased tissue clearance of amyloid- β and its accumulation in the wall of arterioles. The brain tissue is more prone to ischemic damage, which is then manifested as an increased incidence of white matter lesions and cerebral microbleeds [16].

To assess microangiopathy, the non-invasive examination with transcranial ultrasound can be used, and has been already employed in studies with AD patients in the stage of dementia. There are two modalities of transcranial ultrasound: transcranial Doppler (TCD), and transcranial color-coded sonography (TCCS). Both TCD and TCCS provide measurement of flow velocities, whereas TCCS integrates the Doppler flow signal with a duplex sonography offering the possibility of visualizing the insonated vessels. While flow velocities in the large intracranial arteries give information about relative brain perfusion, cerebrovascular reserve capacity is a parameter that describes the quality of cerebral perfusion and the capability of brain arterioles to regulate cerebral perfusion as a reaction to various

oxygen-level changing stimuli, thanks to constriction or dilatation. Cerebrovascular reserve capacity measurements are used most importantly in chronic brain ischemia in chronic carotid occlusive disease before revascularization procedures. The most often used stimulus is a change of the arterial CO_2 level that can be induced using breath holding, CO_2 inhalation, or intravenous acetazolamide injection. The cerebrovascular reserve capacity is expressed as the ratio of mean flow velocity in basal conditions and mean flow velocity in the conditions of a higher CO_2 level. In a normal brain, there is an increase in flow velocities. When breath holding is the stimulus, the ratio can be multiplied by the duration of breath holding and expressed as breath-holding index (BHI). Cerebrovascular reserve capacity decreases with age [17]. All three transcranial ultrasound methods for assessment of cerebrovascular reserve capacity (acetazolamide injection, CO_2 inhalation, or breath holding) correlate very well to ^{133}Xe SPECT [18–20] with the breath-holding method being the less accurate but sufficient for first screening examination [20, 21]. Compared to scintigraphic techniques, the ultrasound examination is non-invasive and inexpensive. Decreased flow velocities and decreased cerebrovascular reserve capacity in AD has been suggested in some previous studies using TCD or TCCS [22–27].

Because the possible effects of therapeutic or preventive measures in patients with dementia (and thus irreversible pathological changes) are low, the target population in AD research has generally moved from dementia patients to those with earlier clinical forms of the disease (i.e., mild cognitive impairment [MCI]), extending to preclinical forms as well. In MCI patients, there are efforts to identify those with greater risk of progression into dementia. It is known, that the amnesic subtype of MCI, which can be diagnosed clinically thanks to a prominent memory impairment, has a higher probability of conversion to AD than the non-amnesic subtype [28]. Similarly, using SPECT imaging, possible “convertors” can be differentiated from “non-convertors” based on regional cerebral perfusion [29–31]. There are also efforts to recognize MCI patients who are at greater risk of progression into dementia using transcranial ultrasound in longitudinal projects [32, 33], but there were only few cross-sectional transcranial ultrasound trials mapping the character of vascular impairment in MCI patients [26, 34].

The aim of this study was to compare the neurosonological parameters (flow velocities and

cerebrovascular reserve capacity expressed as breath-holding index) in AD patients, MCI patients, and cognitively normal controls, with very low cerebrovascular burden to ensure the results will not be influenced by severe underlying atherosclerosis. We expect lower cerebrovascular reserve capacity in patients with AD and to a lesser extent also in MCI patients compared to cognitively normal controls. We suppose the impairment may be more prominent in amnesic MCI subtype than in non-amnesic MCI subtype.

MATERIALS AND METHODS

Ethics statement

The Ethical Committee of Motol University Hospital approved the study protocol, and all participants or their legal designates gave written consent.

Study subjects

Patient selection and the examinations were carried out at the outpatient Memory Clinic, Department of Neurology, Motol University Hospital, Charles University in Prague, which serves both as a first-line diagnostic clinic as well as a specialized consultation center.

The diagnosis of AD was made according to DSM-IV-TR criteria and the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association criteria [35]. The presence of dementia was determined based on the loss of independence in daily living activities. The diagnosis of MCI was made according to the revised Petersen's criteria [28]. For the subanalysis, the MCI patients were divided in amnesic and non-amnesic subtypes according to the results of neuropsychological testing. Amnesic MCI patients had reduced scores in verbal and non-verbal memory tests, in non-amnesic MCI patients the memory was spared.

Exclusion criteria were a history of stroke or transient ischemic attack (TIA), ischemic lesion or signs of marked cerebrovascular disease on brain MRI (more than 1 point on the Fazekas white matter lesions scale [36]), any stenosis of more than 10% of the large extracranial vessels (internal carotid artery, common carotid artery, vertebral artery), a stenosis of large intracranial vessels (anterior, medial and posterior cerebral artery, basilar artery), atrial fibrillation or

artificial heart valve as a possible source of cardioembolism, pacemaker (because the participant could not undergo brain MRI), any cause of dementia other than AD, any other neurological disease involving the central nervous system, any psychiatric disease, intellectual disability, history of alcoholism or substance abuse, fewer than 10 points on the Mini-Mental State Examination (MMSE), and the participant's inability to undergo any of the examinations.

Controls were chosen among healthy volunteers at the Memory Clinic (staff family members, attendants of the University of the Third Age). Inclusion criteria were absence of subjective memory complaints and absence of cognitive impairment (defined as scoring less than 1.5 standard deviations from the mean in all neuropsychological tests normalized for age and level of education). Exclusion criteria were identical to those applied to the study groups.

Past medical history, physical and neurological examinations, blood sampling

All patients and controls underwent a first screening visit by a medical doctor from our Memory Clinic wherein a detailed medical history was collected and physical and neurological examinations were performed. Each participant then underwent a standard battery of examinations of the Memory Clinic (i.e., neuropsychological assessment, brain MRI, and blood sampling). Additionally, as part of the study protocol, we asked standardized questions about vascular risk factors and medications and performed blood pressure measurement, BMI calculation, and neurosonological examination.

Past medical history was obtained by a medical doctor from the participant, close family member, or caregiver as well as from medical records. Vascular risk questions probed, through direct questioning, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, stroke, carotid stenosis, myocardial infarction, chronic heart failure, atrial fibrillation, ischemic disease of the lower extremities, chronic renal failure, smoking, alcohol intake, operations under global anesthesia and/or in extracorporeal circulation, and current medications. Any other important health issues were recorded. Blood pressure was measured on the brachial artery in a sitting position after at least five minutes of rest using an automated device. Blood samples were taken to assess blood lipids, homocysteine, glycated hemoglobin, and renal parameters. All examinations requiring participants to concentrate were performed between 8 AM and 3 PM.

Neuropsychological examination

A comprehensive battery of standardized neuropsychological tests consisted of the MMSE, Rey Auditory Verbal Learning Test (AVLT), Trail Making Tests (A and B), Digit Symbol-Coding Test, digit span task (forward and backward), Enhanced Cued Recall test (16-item picture version of the Free and Cued Selective Reminding Test), Rey-Osterrieth Complex Figure Test (immediate recall and copy condition), Controlled Oral Word Association Test (Czech version, letters N, K, P), Boston Naming Test. Depression was assessed using the Geriatric Depression Scale (15-item version) and Beck's Anxiety Inventory. An experienced neuropsychologist performed all testing.

MRI

Brain scans were performed using a 1.5 T device (Avanto; Siemens AG, Erlangen, Germany) with fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) sequences in the axial plane with the following parameters: repetition time/echo time/inversion time = 12210/138/2200 ms, flip angle 150°, 25 contiguous partitions and slice thickness 5 mm. Images were visually assessed by an experienced neuroradiologist, blinded to the diagnosis and clinical or cognitive measures, for the severity of subcortical white matter lesions (WML) using the Fazekas rating scale [36], a 4-point visual scale (0–3 points) where 0 points signifies the absence of WML, 1 signifies sporadic WML, 2 signifies a confluence of WML, and 3 signifies severe WML. Those scoring ≥ 2 points (moderate to severe WML) were excluded.

Neurosonological examination

The transcranial ultrasound examination was performed by an experienced neurosonologist using the duplex ultrasound Toshiba Nemio 30 (Toshiba Healthcare Systems, Tokyo, Japan) with a 2 MHz ultrasound probe for transcranial examination and a 4–9 MHz linear vascular probe for extracranial vessels. The TCCS sonogram was obtained through the temporal bone window bilaterally and occipital bone window with the participant lying on his back and left side, respectively. Three flow velocities (peak systolic velocity [PSV], mean flow velocity [MFV], and end diastolic velocity [EDV]) were measured in each artery in this order: 1) through the temporal bone window, the anterior cerebral artery (ACA)

A1 segment, posterior cerebral artery (PCA) P1 segment, and middle cerebral artery (MCA) M1 segment were evaluated first on the right side, then the left; 2) through the occipital bone window, intracranial segments of right and left vertebral artery, respectively, and basal artery were evaluated. The resistance index (RI) and pulsatility index (PI) were calculated for each artery on each side according to these standard formulas: $RI = (PSV-EDV)/PSV$, and $PI = (PSV-EDV)/MFV$ [37]. These indices are measures of the blood flow curve, and they reflect the resistance of the microvascular bed distal to the site of measurement. Each measurement taken in the MCA comprised three measurements at basal conditions alternating with three measurements after breath holding. The measurement at basal conditions was made in a single cycle of the flow curve in a steady state when the flow curve was stable. The breath-holding maneuver was performed according to Markus [21], where the participant held his breath as long as possible, and this time was noted in seconds. The breath movements were checked visually and using a hand placed on the patient's chest to assure that the patient is not breathing during the breath-holding phase. In case of uncertainty the measurement was repeated. The velocity measurement was taken in the last single cycle of the flow curve immediately before the end of breath holding. The end-tidal CO₂ was not monitored. After each breath holding a minimum two-minute recovery period was given before another rest measurement was taken, allowing flow velocities to normalize. The BHI was calculated for both the left and right MCA using the formula $BHI = (MFV_{\text{basal}} - MFV_{\text{BH}})/MFV_{\text{basal}} * 100/t_{\text{BH}}$ [21]. All final parameters for the MCA on each side were arithmetically averaged from the three measurements. When the temporal bone window was insufficient, the ultrasound contrast agent (sulfur hexafluoride microbubbles) was applied intravenously. In such cases, a separate informed consent was obtained. To exclude those with internal carotid artery (ICA) stenoses or occlusions of at least 10%, the morphology of the vessel wall and the flow velocities in the ICA on both sides were assessed.

The examination scheme and exclusion criteria can be seen in flowchart in Fig. 3.

Statistical analysis

Comparisons were made between predefined groups: the AD patients, the MCI patients, and

Table 1
Groups characteristics and clinical data

Parameter	AD patients (n = 14)	MCI patients (n = 24)	Controls (n = 24)	Groups AD and MCI differed significantly (<i>p</i> < 0.05)*	Groups AD and Controls differed significantly (<i>p</i> < 0.05)*	Groups MCI and Controls differed significantly (<i>p</i> < 0.05)*
Group characteristics						
Age [y]	67.9 (11.1)	71.9 (7.3)	67.8 (6.4)	0.189	0.977	0.045*
Men, n (%)	3 (21.4)	13 (54.2)	14 (58.3)	0.043*	0.044*	0.771
Years of education, [years]	12.8 (2.8)	15.5 (3.1)	16.0 (2.6)	0.015*	0.002**	0.613
Right-handedness, n (%)	12 (85.7)	22 (91.7)	23 (95.8)	0.542	0.965	0.256
BMI [kg/m ²]	25.3 (3.0)	25.6 (3.2)	27.1 (2.1)	0.794	0.046*	0.071
Fazekas score – 1 point, n (%)	11 (78.6)	21 (87.5)	16 (66.7)	0.650	0.488	0.086
Neuropsychological tests						
MMSE	18.0 (4.6)	28.0 (1.6)	29.1 (1.2)	<0.001***	<0.001***	0.008**
GDS	4.57 (2.76)	3.35 (3.12)	1.86 (1.91)	0.383	0.010*	0.076
AVLT 1–5	22.71 (4.92)	37.60 (12.41)	50.71 (8.39)	<0.001***	<0.001***	<0.001***
TMT A [time/s]	73.79 (22.90)	50.35 (24.96)	38.62 (11.63)	<0.001***	0.007**	0.018*
TMT B [time/s]	269.17 (73.14)	150.13 (80.30)	85.32 (27.64)	<0.001***	<0.001***	0.001**
COWAT Total, [points]	22.71 (8.28)	34.75 (13.13)	48.33 (9.56)	0.003**	<0.001***	<0.001***
ECR-FR	1.57 (2.23)	6.40 (3.38)	10.33 (1.77)	0.013*	<0.001***	<0.001***
ECR-TR	9.73 (5.39)	13.73 (3.67)	15.96 (0.21)	0.043*	0.003**	0.010*
Personal history						
Smoking [pack/y]	6.0 (10.2)	3.8 (8.7)	7.4 (11.6)	0.478	0.714	0.228
Alcohol [units/day]	0.54 (0.26)	0.60 (0.55)	0.98 (0.75)	0.713	0.017*	0.056
Hypertension, n (%)	8 (57.1)	12 (50.0)	11 (45.8)	0.670	0.501	0.773
Diabetes mellitus, n (%)	0	4 (16.7)	3 (12.5)	0.276	0.283	1.0
Dyslipidemia, n (%)	2 (14.3)	10 (41.7)	9 (37.5)	0.147	0.160	0.768
Ischemic heart disease, n (%)	0	3 (12.5)	0	0.283	n.a.	1.0
Peripheral artery disease, n (%)	0	1 (4.2)	0	1.0	n.a.	0.234
Chronic renal disease, n (%)	1 (7.1)	3 (12.5)	0	1.0	0.368	0.234
Hypothyreosis, n (%)	3 (21.4)	2 (8.3)	4 (16.7)	0.337	1.0	0.666
Operations in general anesthesia [number]	1.42 (1.38)	1.71 (1.78)	1.92 (1.87)	0.623	0.422	0.696
Diastolic blood pressure [mmHg]	82.2 (10.9)	76.9 (10.7)	77.9 (9.6)	0.299	0.394	0.788
Systolic blood pressure [mmHg]	139.5 (24.1)	134.3 (19.0)	133.0 (18.9)	0.584	0.530	0.849

The values represent mean (SD) unless indicated otherwise. **p* ≤ 0.05; ***p* ≤ 0.01; ****p* ≤ 0.001. AD, Alzheimer's disease; AVLT 1–5, Auditory Verbal Learning Test, sum of trials 1 to 5; BMI, body mass index; COWAT, Controlled Oral Word Association Test, total score; ECR-FR, Enhanced Cued Recall, free recall; ECR-TR, Enhance Cued Recall, total recall after cueing; GDS, Geriatric Depression Scale; MCI, mild cognitive impairment; MMSE, Mini-Mental State Examination; TMT A, Trail Making Test A; TMT B, Trail Making Test B.

Table 2
Laboratory findings

Parameter	AD patients (n = 14)	MCI patients (n = 24)	Controls (n = 24)	Groups AD and MCI differed significantly (<i>p</i> < 0.05)*	Groups AD and Controls differed significantly (<i>p</i> < 0.05)*	Groups MCI and Controls differed significantly (<i>p</i> < 0.05)*
Creatinine [μ mol/l]	72.77 (19.88)	78.29 (28.61)	71.87 (13.41)	0.541	0.872	0.333
Triacylglycerides [mmol/l]	1.28 (0.61)	1.47 (0.77)	1.67 (1.24)	0.489	0.335	0.498
Total cholesterol [mmol/l]	5.15 (1.04)	5.29 (0.99)	5.31 (0.92)	0.695	0.645	0.952
HDL [mmol/l]	1.37 (0.37)	1.53 (0.42)	1.36 (0.35)	0.292	0.941	0.140
LDL [mmol/l]	3.12 (0.88)	3.06 (0.88)	3.16 (0.72)	0.856	0.884	0.670
Apolipoprotein B [g/l]	0.93 (0.18)	0.97 (0.18)	0.96 (0.15)	0.724	0.795	0.890
Lipoprotein A [mg/ml]	307.00 (502.74)	462.46 (652.73)	484.32 (510.31)	0.670	0.573	0.934
Homocysteine [μ mol/l]	18.63 (12.17)	13.29 (3.68)	13.26 (7.42)	0.058	0.137	0.989
Glycated hemoglobin [mmol/l]	40.43 (4.54)	40.86 (6.12)	41.00 (5.66)	0.867	0.812	0.939

The values represent mean (SD) unless indicated otherwise. AD, Alzheimer's disease; HDL, high density lipoproteins; MCI, mild cognitive impairment; LDL, low density lipoproteins.

cognitively normal controls. Statistical significance for intergroup differences was assessed using Pearson's chi-square or the Fisher exact test for categorical variables and the Student *t* test for continuous variables. Correlations between numerical variables were assessed using Pearson's correlation coefficient, as appropriate. All tests were two-tailed and were conducted at the 5% significance level. Due to exploratory nature of our study we did not correct for multiple comparisons. Results are presented as means and standard deviations (SDs). Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 23.0.0 (IBM, USA) software.

RESULTS

Of 187 potential participants attending the Memory Clinic, 45 did not meet subgroup criteria, primarily because of normal neuropsychological examination in spite of subjective memory complaints. 142 were examined with the full diagnostic battery (medical history collection, neurological examination, MRI, neuropsychiatric examination, blood sampling, and neurosonological examination). Additional participants were excluded because of focal post-ischemic lesions seen on brain MRI (6), history of TIA (3), more than one point on the

Fazekas rating scale for white matter lesions (31) [36], occlusion of the internal carotid artery (1), arrhythmia (14), dementia disorder other than AD (11 [7 with fronto-temporal lobe degeneration, 3 with Parkinson's disease, and 1 with dementia with Lewy bodies]), other neurological disease involving the central nervous system (4 [1 with progressive supranuclear palsy and 3 with tumors]), psychiatric disease (1 with bipolar affective disorder), and insufficient temporal bone window and refusal of ultrasound contrast agent application (9).

Of the 62 included participants, 14 were in the AD group, 24 in the MCI group, and 24 were controls. Of those in the MCI group, 15 (62.5%) had amnesic MCI and 9 (37.5%), non-amnesic MCI.

There were more men in the AD group and the participants in MCI group were slightly older than AD and controls. As expected, there was a significant difference in MMSE, BMI, and education levels. The characteristics of the study groups are listed in Table 1.

There were no significant differences in vascular risk factors or atherosclerotic disease (smoking, hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, myocardial infarction, or ischemic disease of lower extremities), chronic renal disease, hypothyreosis, procedures under general anesthesia in personal history, and in laboratory findings. The alcohol intake

Table 3
Medication

Parameter	AD patients (<i>n</i> = 14)	MCI patients (<i>n</i> = 24)	Controls (<i>n</i> = 24)	Groups AD and MCI differed significantly (<i>p</i> < 0.05)*	Groups AD and Controls differed significantly (<i>p</i> < 0.05)*	Groups MCI and Controls differed significantly (<i>p</i> < 0.05)*
Statine	4 (28.6)	8 (33.3)	6 (25.0)	1.0	1.0	0.525
Fibrate	1 (7.1)	0	1 (4.2)	0.368	1.0	1.0
Antiplatelet drug	1 (7.1)	5 (20.8)	2 (8.3)	0.383	1.0	0.416
Anticoagulants	0	2 (8.3)	0	0.522	1.0	0.489
Diuretic	2 (14.3)	4 (16.7)	5 (20.8)	1.0	1.0	1.0
Calcium channel blocker	2 (14.3)	3 (12.5)	5 (20.8)	1.0	1.0	0.701
Beta blocker	2 (14.3)	5 (20.8)	4 (16.7)	1.0	1.0	1.0
ACEI/ARA	3 (21.4)	10 (41.7)	9 (37.5)	0.294	0.472	0.768
Central antihypertensive	0	3 (12.5)	2 (8.3)	0.283	0.522	1.0
Ginkgo	4 (28.6)	9 (37.5)	1 (4.2)	0.728	0.052	0.004**
AChEI	7 (50.0)	5 (20.8)	0	0.081	<0.001***	0.05
Memantine	1 (7.1)	0	0	0.368	0.368	1.0
SSRI	4 (28.6)	3 (12.5)	1 (4.2)	0.387	0.052	0.609
Thyroidal hormone replacement therapy	0	5 (20.8)	4 (16.7)	0.137	0.276	1.0
OAD	0	2 (8.3)	2 (8.3)	0.522	0.522	1.0

The values represent *n* (%) unless indicated otherwise. **p* ≤ 0.05; ***p* ≤ 0.01; ****p* ≤ 0.001. AD, Alzheimer's disease; ACEI/ARA, angiotensin converting enzyme inhibitor/Angiotensin receptor II antagonist; AChEI, acetylcholine esterase inhibitor; MCI, mild cognitive impairment; OAD, oral antidiabetic; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor.

was higher in controls than in AD patients (Tables 1 and 2). There were no differences in medications between the groups, except ginkgo biloba and acetylcholinesterase inhibitors were not taken by controls (Table 3).

The ultrasound parameters were compared between the respective groups. The flow velocities in the main intracranial arteries, both at basal conditions and at breath holding (in case of MCA), consistently decreased with the severity of cognitive decline (Table 4 – only MCA results). The differences were significant between AD and controls for MFV and EDV in the right MCA after breath holding ($p=0.004$ and $p=0.001$, respectively) and for all velocities (PSV, MFV, and EDV) in the left MCA after breath holding ($p=0.003$, $p=0.002$, and $p=0.001$, respectively). Both RI and PI increased

with the severity of cognitive decline, suggesting higher resistance in the cerebral vessels. These differences were significant between AD and controls in the right MCA after breath holding ($p=0.048$ and $p=0.028$ respectively).

Differences were found in the BHI in the left MCA. It decreased as the severity of cognitive decline increased suggesting decreasing cerebrovascular reserve capacity (0.57 ± 0.23 for controls, 0.49 ± 0.31 for those with MCI, and 0.34 ± 0.16 for those with AD). The difference was significant between AD and controls ($p=0.005$; Fig. 1). The same effect was seen on the right side (0.67 ± 0.24 for controls, 0.64 ± 0.36 for those with MCI, and 0.53 ± 0.21 for those with AD; Fig. 2), but the differences were not statistically significant. Homogeneity of variances, as assessed by Levene's test for equality

Table 4
Ultrasound parameters in MCA

Parameter	AD patients (<i>n</i> = 14)	MCI patients (<i>n</i> = 24)	Controls (<i>n</i> = 24)	Groups AD and MCI differed significantly (<i>p</i> < 0.05)*	Groups AD and Controls differed significantly (<i>p</i> < 0.05)*	Groups MCI and Controls differed significantly (<i>p</i> < 0.05)*
<i>Right MCA</i>						
Basal conditions						
PSV, [cm/s]	65.35 (18.83)	74.07 (26.47)	71.44 (15.39)	0.309	0.296	0.681
MFV, [cm/s]	39.61 (11.26)	44.45 (15.63)	45.69 (9.67)	0.340	0.094	0.747
EDV, [cm/s]	25.05 (7.26)	28.96 (10.02)	29.85 (6.71)	0.232	0.051	0.724
RI	0.61 (0.07)	0.60 (0.08)	0.58 (0.05)	0.713	0.187	0.265
PI	1.03 (0.22)	1.03 (0.24)	0.91 (0.11)	0.951	0.095	0.061
Breath holding						
PSV, [cm/s]	76.20 (22.34)	82.53 (28.36)	89.22 (16.81)	0.499	0.053	0.334
MFV, [cm/s]	47.81 (13.24)	54.17 (20.63)	59.92 (10.35)	0.330	0.004**	0.235
EDV, [cm/s]	31.92 (8.34)	37.63 (17.61)	41.57 (7.25)	0.283	0.001**	0.321
t, [s]	48.0 (29.5)	50.1 (18.0)	58.5 (27.1)	0.801	0.284	0.234
RI	0.57 (0.08)	0.55 (0.08)	0.53 (0.05)	0.364	0.048*	0.420
PI	0.93 (0.21)	0.87 (0.24)	0.80 (0.13)	0.485	0.028*	0.225
BHI	0.53 (0.21)	0.64 (0.36)	0.67 (0.24)	0.271	0.097	0.794
<i>Left MCA</i>						
Basal conditions						
PSV, [cm/s]	64.23 (15.41)	73.32 (22.43)	75.17 (17.51)	0.221	0.075	0.755
MFV, [cm/s]	40.20 (9.91)	45.43 (13.91)	47.71 (12.15)	0.259	0.073	0.555
EDV, [cm/s]	26.21 (7.76)	29.81 (9.28)	31.43 (7.85)	0.263	0.067	0.523
RI	0.60 (0.09)	0.59 (0.07)	0.58 (0.05)	0.782	0.386	0.505
PI	1.00 (0.29)	0.98 (0.21)	0.93 (0.12)	0.801	0.306	0.349
Breath holding						
PSV, [cm/s]	66.90 (17.03)	83.12 (29.38)	94.69 (26.95)	0.091	0.003**	0.175
MFV, [cm/s]	44.79 (11 : 93)	55.44 (21.98)	64.40 (18.50)	0.132	0.002**	0.145
EDV, [cm/s]	31.48 (8.90)	39.52 (16.73)	45.63 (13.45)	0.081	0.001**	0.182
t, [s]	44.5 (19.4)	56.7 (23.9)	67.6 (35.1)	0.145	0.016**	0.235
RI	0.54 (0.08)	0.53 (0.06)	0.51 (0.07)	0.765	0.377	0.420
PI	0.84 (0.23)	0.82 (0.17)	0.77 (0.16)	0.793	0.344	0.360
BHI	0.34 (0.16)	0.49 (0.31)	0.57 (0.23)	0.124	0.005**	0.365

The values represent mean (SD) unless indicated otherwise. * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$. AD, Alzheimer's disease; BHI, breath-holding index; EDV, end diastolic velocity; MCA, middle cerebral artery; MCI, mild cognitive impairment; MFV, mean flow velocity; PI, pulsatility index; PSV, peak systolic velocity; RI, resistance index; t, time of breath-holding.

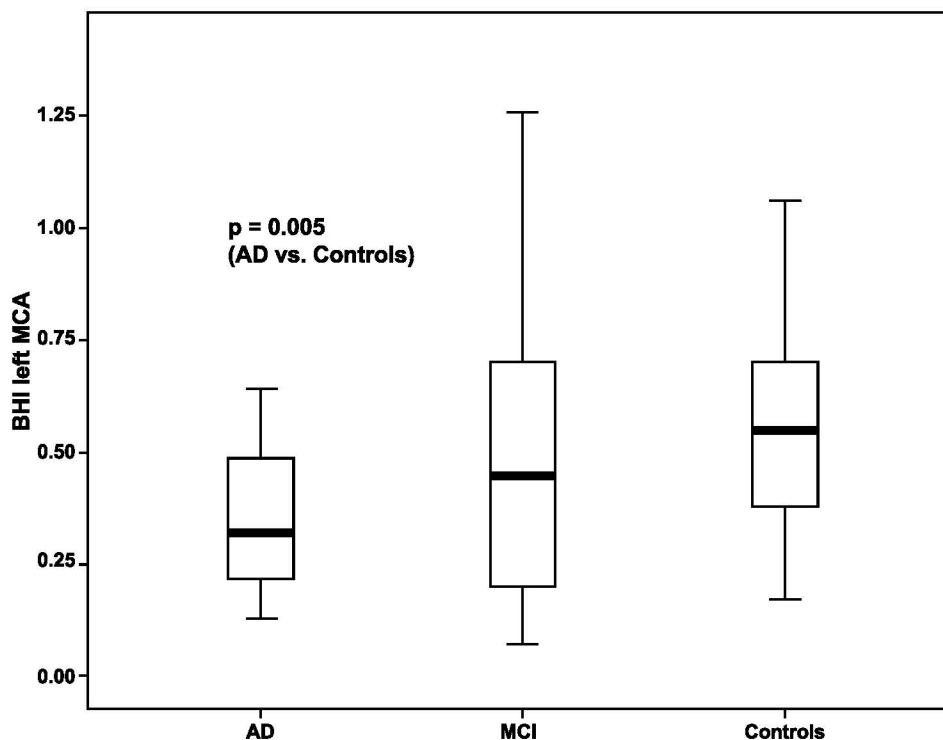


Fig. 1. BHI in left MCA. Bold horizontal line represents median, box represents the upper and lower quartile, the upper and lower whiskers represent confidence interval 95%. AD, Alzheimer's disease; BHI, breath-holding index; MCA, middle cerebral artery; MCI, mild cognitive impairment.

of variances, was found on the left side ($p = 0.222$) but not on the right side ($p = 0.036$). Finally, BHIs were different between groups only on the left side ($F[2, 54] = 3.217, p = 0.048$).

The average time of breath holding is stated in the Table 4. In four AD subjects, two MCI subjects and two healthy controls the time of breath holding was lower than usually accepted 30 s (in all of them >26 s). However, according to Markus et al., the reliability of BHI does not differ whether the time of breath holding is short (<27 s) or long (>27 s) [21].

When all ultrasound parameters were compared separately for those with amnesic versus non-amnesic MCI, no significant differences were found.

On the left side the BHI correlated with AVLT score (AVLT 1–5) ($r = 0.299, p = 0.031$), Controlled Oral Word Association Test (letter K, Czech version) ($r = 0.289, p = 0.034$), and Rey-Osterrieth Complex Figure Test (recall) ($r = 0.300, p = 0.027$). Additionally, BHI for the left side negatively correlated with number of mistakes in the Boston Naming Test ($r = -0.337, p = 0.035$).

DISCUSSION

Our main finding was the decreased cerebrovascular reserve capacity in AD patients in the stage of dementia, with very low cerebrovascular burden. The cerebrovascular reserve capacity seems to be decreasing with the increasing severity of cognitive decline, although in MCI patients, the results did not reach the statistical significance. Our finding of impaired cerebrovascular reserve capacity in AD patients is comparable with other cross-sectional studies using TCD or TCCS [22–26]. Two of them employed the BHI for the assessment of the cerebrovascular reserve capacity [25, 26]. Lower BHI also correlates with a faster progression of cognitive decline in AD patients in a longitudinal study [27]. Despite the trend, the differences between our MCI group and control group were not significant. This is in accordance with two cross-sectional transcranial ultrasound trials assessing the cerebrovascular reserve capacity in MCI (one of them using BHI) [26, 38]. A substantial strength of our study is its very strict exclusion criteria with respect to cerebrovascular disease. All participants

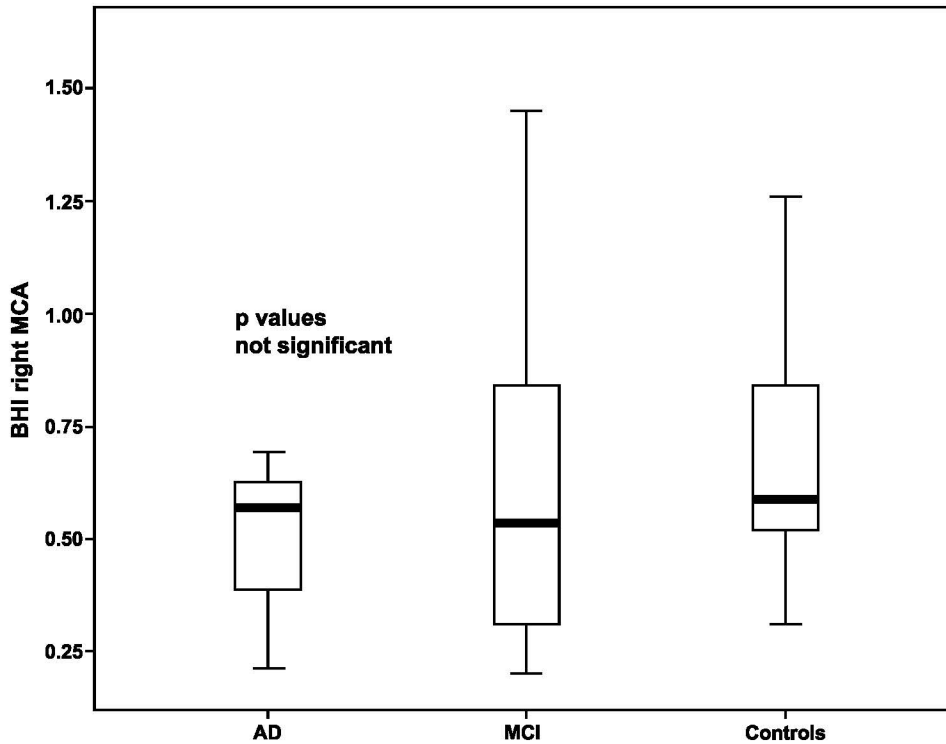


Fig. 2. BHI in right MCA. Bold horizontal line represents median, box represents the upper and lower quartile, the upper and lower whiskers represent confidence interval 95%. AD, Alzheimer's disease; BHI, breath-holding index; MCA, middle cerebral artery; MCI, mild cognitive impairment.

had essentially no ICA stenoses and very low extents of WML (Fazekas scores of 0 or 1 [36]). Because our cohort had very low cerebrovascular burden and because we found microvessel impairment, we can assume that the pathophysiological mechanism leading to microangiopathy in AD has at least a combined etiology and that the atherosclerosis is only one of the contributing factors.

The assessment of cerebrovascular reserve capacity seems to be more promising than the assessment of flow velocities only. We found that flow velocities in cerebral arteries were lower in impaired participants than in controls, but these findings were not significant at basal conditions. Other studies revealed significant differences in flow velocities at basal conditions between AD patients and controls, but the results of these studies varied (significant differences were found in various vessels and various flow velocities) [24, 25, 34, 39–42]. However, we found significant differences in flow velocities in the MCA after the CO₂ challenge, which is, again, associated with pathological cerebrovascular reserve capacity. It is also possible that our study, which included patients with very well defined and less-expressed cerebrovas-

cular disease, could not detect smaller changes in velocities at basal conditions.

The reduced or exhausted cerebrovascular reserve capacity is an expression of chronic hypoperfusion and the inability of brain arterioles to further dilate or to dilate at all, when oxygen demand is increasing. This reduced capacity cannot, unlike in plain hypoperfusion, be explained by lower demand by degenerating neurons, and it expresses impairment in microvessel function in AD. However, the exact cause remains unclear. The role of amyloid in the pathophysiology of microangiopathy in AD can be supported by compromised cerebrovascular reserve capacity in cerebral amyloid angiopathy [43]. Another hypothesis suggests that acetylcholine production is insufficient for the vasodilatation needed. Therapeutic tests with acetylcholine inhibitors (galantamine or donepezil) demonstrated an increase in flow velocities and improvements in cerebrovascular reserve capacity both in vascular disease and AD after therapy [22, 44, 45].

The finding that BHI was significantly lower only in the left, and not the right MCA, was surprising.

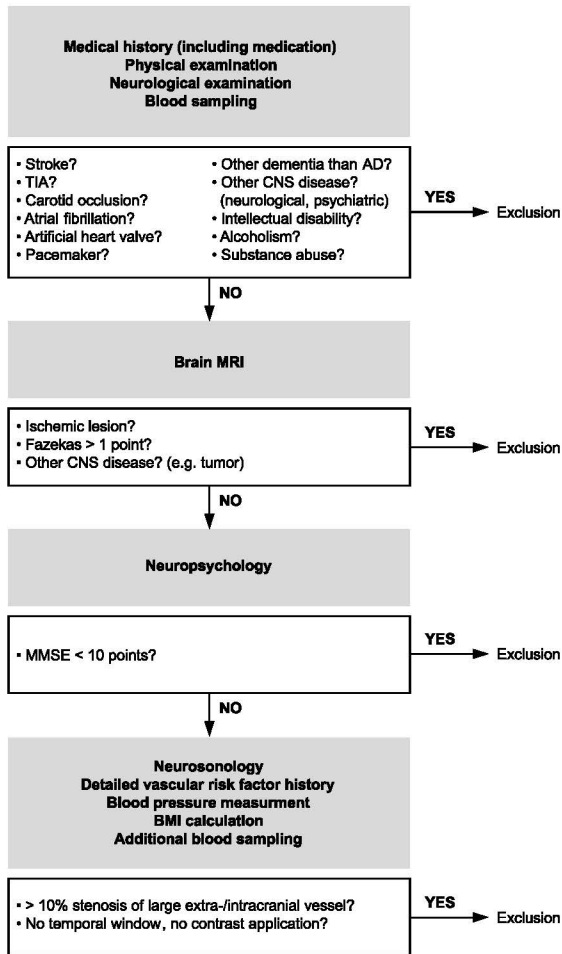


Fig. 3. Examination scheme and exclusion criteria. AD, Alzheimer's disease; BMI, body mass index; CNS, central nervous system; MMSE, Mini-Mental State Examination; MRI, magnetic resonance imaging; TIA, transient ischemic attack.

Such asymmetry in cerebrovascular reserve capacity was, until now, not noted in previous Doppler studies in AD patients [22–25]. This is most probably related to technique. All other researchers used classical TCD, simultaneously measuring MCA on both sides using a special headframe and averaging them. We used TCCS, which does not provide simultaneous measurement and gives separate values for each side. A natural asymmetry in brain perfusion was found in several SPECT and PET studies of healthy individuals. This asymmetry increases with age and shows a lower perfusion in the left hemisphere [46, 47]. One SPECT study also showed asymmetry in AD patients with reduced regional cerebral blood flow in the left hippocampus and parahippocampal gyrus [48]. Our finding suggests more prominent decreases in cere-

brovascular reserve capacity on the left side, and this should be taken into account when assessing patients with MCI because averaging values could mask the severity of impairment.

Our study did not prove statistical differences between those with amnesic versus non-amnesic MCI. This could be a focus in future studies because it is known that amnesic MCI most often progresses to AD [28]. The non-amnesic MCI seems to be more inhomogeneous group concerning etiologies and prognoses of cognitive decline than the amnesic MCI group. In addition, amnesic MCI patients with pathological values of BHI have greater risks of converting to dementia than those with normal values as shown in longitudinal projects [32, 33]. This association also supports our finding that BHI significantly correlates with AVLT, which is a memory test.

The mean BHI values found among cognitively normal controls (0.67 on the right, 0.57 on the left) were lower than usually quoted normal values. The literature does not provide much guidance for norms, but Zavoreo et al. [49] gives them as 1.29 ± 0.31 for those aged 60 to 69 years and 1.13 ± 0.33 for those aged more than 70 years. Vernieri et al. [50] examined cerebrovascular reserve capacity in patients with internal carotid artery occlusion and found that BHI in the MCA on the contralateral side (with no or only mild [$<30\%$] stenosis of the ICA) was 1.07 ± 0.3 in an age range 67.8 ± 5.5 years. The same author postulated a cut-off value of 0.69 to differentiate normal BHI and pathological BHI in patients with internal carotid stenoses (BHI < 0.69 was found to be pathological and indicative of a greater risk for stroke or TIA ipsilateral to the side of internal carotid artery stenosis). An explanation for this discrepancy is that a different ultrasound technique was used. All older studies, including those by Markus [21], Zavoreo et al. [49], and Vernieri et al. [50] used the classical TCD technique without the B-mode, whereas we used TCCS with the B-mode. The insonation angle correction could have influenced the measurements and values for flow velocities, from which BHI is calculated.

We found the mean BMI to be significantly lower among those with AD than in the other two groups, consistent with the literature, but the cause is not clear. Both hormonal changes and cognitive decline with worsening independence likely play roles [51, 52].

The average amount of education was higher among our controls and MCI patients than in AD patients. This is likely a result of our recruitment of volunteers; those with higher levels of education may

be more motivated to participate in an experimental project. Also, patients with higher levels of education may be motivated to come to assessment in an earlier stage of the disease.

The study groups were not matched in terms of gender (fewer men in the AD group than in the MCI and control group). This is probably a result of the small sample size.

A major limitation of our study is its sample size. Recruiting subjects was complicated because of our strict exclusion criteria.

Another limitation was that some participants used antihypertensives, acetylcholinesterase inhibitors, and certain other drugs that can influence cerebral perfusion.

Conclusion

Our study shows that AD is associated with decreased cerebrovascular reserve capacity. This suggests chronic hypoperfusion and underlying microangiopathy. The etiology of microangiopathy cannot be assigned only to atherosclerosis. Microvascular impairment can be seen also in those with MCI. Cerebrovascular reserve capacity expressed as BHI seems to be the more promising neurosonological parameter in patients with cognitive decline than flow velocities only, particularly because the range of normal values of flow velocities is broad and because the cerebrovascular reserve capacity probably corresponds better to the underlying pathology. Attention should also be paid to left-right asymmetry in decreased cerebrovascular reserve capacity, expecting more prominent impairment on the left side. Further studies to confirm this finding are needed.

ACKNOWLEDGMENTS

Supported by IGA MZ CR grant (No. NT/13319). Supported by GAUK grant (No 347711). Supported by the project FNUSA- ICRC (no. CZ.1.05/1.1.00/02.0123) from the European Regional Development Fund.

Authors' disclosures available online (<https://www.j-alz.com/manuscript-disclosures/17-0815r1>).

REFERENCES

[1] Kalaria R (2002) Similarities between Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci* **203-204**, 29-34.

- [2] Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Odén A, Svanborg A (1996) 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* **347**, 1141-1145.
- [3] Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM (1999) Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* **53**, 1937-1942.
- [4] Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, Erkinjuntti T, Ehnholm C, Kivinen P, Tuomilehto J, Nissinen A (1998) Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* **17**, 14-20.
- [5] Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slooter AJ, van Harskamp F, van Duijn CN, Van Broeckhoven C, Grobbee DE (1997) Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* **349**, 151-154.
- [6] van Oijen M, de Jong FJ, Witteman JC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM (2007) Atherosclerosis and risk for dementia. *Ann Neurol* **61**, 403-410.
- [7] Breteler MM, van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ, van den Hout JH, van Harskamp F, Tanghe HL, de Jong PT, van Gijn J (1994) Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: The Rotterdam Study. *Neurology* **44**, 1246-1252.
- [8] DeCarli C, Miller BL, Swan GE, Reed T, Wolf PA, Carmelli D (2001) Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study. *Arch Neurol* **58**, 643-647.
- [9] Wu CC, Mungas D, Petkov CI, Eberling JL, Zrelak PA, Buonocore MH, Brunberg JA, Haan MN, Jagust WJ (2002) Brain structure and cognition in a community sample of elderly Latinos. *Neurology* **59**, 383-391.
- [10] Cordonnier C, van der Flier WM, Sluimer JD, Leys D, Barkhof F, Scheltens P (2006) Prevalence and severity of microbleeds in a memory clinic setting. *Neurology* **66**, 1356-1360.
- [11] Wolf H, Ecke GM, Bettin S, Dietrich J, Gertz HJ (2000) Do white matter changes contribute to the subsequent development of dementia in patients with mild cognitive impairment? A longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry* **15**, 803-812.
- [12] de la Torre JC (2004) Alzheimer's disease is a vasocognopathy: A new term to describe its nature. *Neurol Res* **26**, 517-524.
- [13] Iadecola C (2010) The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol* **120**, 287-296.
- [14] Pimentel-Coelho PM, Rivest S (2012) The early contribution of cerebrovascular factors to the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci* **35**, 1917-1937.
- [15] Weller RO, Subash M, Preston SD, Mazanti I, Carare RO (2008) Perivascular drainage of amyloid-beta peptides from the brain and its failure in cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease. *Brain Pathol* **18**, 253-266.
- [16] Kokjohn TA, Maarouf CL, Roher AE (2012) Is Alzheimer's disease amyloidosis the result of a repair mechanism gone astray? *Alzheimers Dement* **8**, 574-583.
- [17] Peisker T, Bartoš A, Skoda O, Ibrahim I, Kalvach P (2010) Impact of aging on cerebral vasoregulation and parenchymal integrity. *J Neurol Sci* **299**, 112-115.
- [18] Bishop CC, Powell S, Rutt D, Browse NL (1986) Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: A validation study. *Stroke* **17**, 913-915.

- [19] Dahl A, Lindegaard KF, Russell D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K, Sorteberg W, Nornes H (1992) A comparison of transcranial Doppler and cerebral blood flow studies to assess cerebral vasoreactivity. *Stroke* **23**, 15-19.
- [20] Müller M, Voges M, Piepgras U, Schimrigk K (1995) Assessment of cerebral vasomotor reactivity by transcranial Doppler ultrasound and breath-holding. A comparison with acetazolamide as vasodilatory stimulus. *Stroke* **26**, 96-100.
- [21] Markus HS, Harrison MJ (1992) Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke* **23**, 668-673.
- [22] Bar KJ, Boettger MK, Seidler N, Mentzel HJ, Terborg C, Sauer H (2007) Influence of galantamine on vasomotor reactivity in Alzheimer's disease and vascular dementia due to cerebral microangiopathy. *Stroke* **38**, 3186-3192.
- [23] Lee ST, Jung KH, Lee YS (2007) Decreased vasomotor reactivity in Alzheimer's disease. *J Clin Neurol* **3**, 18-23.
- [24] Vicenzini E, Ricciardi MC, Altieri M, Puccinelli F, Bonaffini N, Di Piero V, Lenzi GL (2007) Cerebrovascular reactivity in degenerative and vascular dementia: A transcranial Doppler study. *Eur Neurol* **58**, 84-89.
- [25] Stefani A, Sancesario G, Pierantozzi M, Leone G, Galati S, Hainsworth AH, Diomedei M (2009) CSF biomarkers, impairment of cerebral hemodynamics and degree of cognitive decline in Alzheimer's and mixed dementia. *J Neurol Sci* **283**, 109-115.
- [26] Shim Y, Yoon B, Shim DS, Kim W, An JY, Yang DW (2015) Cognitive correlates of cerebral vasoreactivity on transcranial Doppler in older adults. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **24**, 1262-1269.
- [27] Silvestrini M, Pasqualetti P, Baruffaldi R, Bartolini M, Handouk Y, Matteis M, Moffa F, Provinciali L, Vernieri F (2006) Cerebrovascular reactivity and cognitive decline in patients with Alzheimer disease. *Stroke* **37**, 1010-1015.
- [28] Petersen RC (2004) Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* **256**, 183-194.
- [29] Caroli A, Testa C, Geroldi C, Nobili F, Barnden LR, Guerra UP, Bonetti M, Frisoni GB (2007) Cerebral perfusion correlates of conversion to Alzheimer's disease in amnesic mild cognitive impairment. *J Neurol* **254**, 1698-1707.
- [30] Encinas M, De Juan R, Marcos A, Gil P, Barabash A, Fernández C, De Ugarte C, Cabranes JA (2003) Regional cerebral blood flow assessed with 99mTc-ECD SPET as a marker of progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **30**, 1473-1480.
- [31] Huang C, Wahlund LO, Svensson L, Winblad B, Julin P (2002) Cingulate cortex hypoperfusion predicts Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *BMC Neurol* **2**, 9.
- [32] Viticchi G, Falsetti L, Vernieri F, Altamura C, Bartolini M, Luzzi S, Provinciali L, Silvestrini M (2012) Vascular predictors of cognitive decline in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* **33**, 1127.e1-1127.e9.
- [33] Buratti L, Balestrini S, Altamura C, Viticchi G, Falsetti L, Luzzi S, Provinciali L, Vernieri F, Silvestrini M (2015) Markers for the risk of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* **45**, 883-890.
- [34] Roher AE, Garami Z, Tyas SL, Maarouf CL, Kokjohn TA, Belohlavek M, Veddors LJ, Connor D, Sabbagh MN, Beach TG, Emmerling MR (2011) Transcranial doppler ultrasound blood flow velocity and pulsatility index as systemic indicators for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **7**, 445-455.
- [35] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH (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. *Alzheimers Dement* **7**, 263-269.
- [36] Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, Wallin A, Ader H, Leys D, Pantoni L, Pasquier F, Erkinjuntti T, Scheltens P, European Task Force on Age-Related White Matter Changes (2001) A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* **32**, 1318-1322.
- [37] David Školoudík OŠ, Michal Bar, Miroslav Brozman, Daniel Václavík (2003) *Neurosonologie*, Galén.
- [38] Anzola GP, Galluzzi S, Mazzucco S, Frisoni GB (2011) Autonomic dysfunction in mild cognitive impairment: A transcranial Doppler study. *Acta Neurol Scand* **124**, 403-409.
- [39] Caamaño J, Gómez MJ, Cacabelos R (1993) Transcranial Doppler ultrasonography in senile dementia: Neuropsychological correlations. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* **15**, 193-199.
- [40] Sun ZW, Zhu YX, Liu HY, Liu J, Zhu XQ, Zhou JN, Liu RY (2007) Decreased cerebral blood flow velocity in apolipoprotein E epsilon4 allele carriers with mild cognitive impairment. *Eur J Neurol* **14**, 150-155.
- [41] Claassen JA, Diaz-Arrastia R, Martin-Cook K, Levine BD, Zhang R (2009) Altered cerebral hemodynamics in early Alzheimer disease: A pilot study using transcranial Doppler. *J Alzheimers Dis* **17**, 621-629.
- [42] Gucuyener DO, Yenilmez C, Ayranci U, Ozdemir F, Uzuner N, Ozkan S, Kaptanoglu C, Ozdemir G (2010) An analysis of changes in cerebral blood flow velocities in depressive pseudo-dementia and Alzheimer disease patients. *Neurologist* **16**, 358-363.
- [43] Menendez-Gonzalez M, Garcia-Garcia J, Calleja S, Rojo J, Ribacoba R (2011) Vasomotor reactivity is similarly impaired in patients with Alzheimer's disease and patients with amyloid hemorrhage. *J Neuroimaging* **21**, e83-e85.
- [44] Rosengarten B, Paulsen S, Molnar S, Kaschel R, Gallhofer B, Kaps M (2007) Activation-flow coupling differentiates between vascular and Alzheimer type of dementia. *J Neurol Sci* **257**, 149-154.
- [45] Ghorbani A, Chitsaz A, Shishegar M, Akbari M (2010) Evaluation of the effect of donepezil on cerebral blood flow velocity in Alzheimer's disease. *Neurosciences (Riyadh)* **15**, 172-176.
- [46] Bekier A (1976) Asymmetric brain perfusion in the aged? *Nuklearmedizin* **15**, 217-222.
- [47] Van Laere KJ, Dierckx RA (2001) Brain perfusion SPECT: Age- and sex-related effects correlated with voxel-based morphometric findings in healthy adults. *Radiology* **221**, 810-817.
- [48] Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Uno M, Kunihiro T, Nakano S, Takasaki M (2000) Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* **41**, 1155-1162.

- [49] Zavoreo I, Demarin V (2004) Breath Holding Index in the evaluation of cerebral vasoreactivity. *Acta Clin Croat* **43**, 15-19.
- [50] Vernieri F, Pasqualetti P, Passarelli F, Rossini PM, Silvestrini M (1999) Outcome of carotid artery occlusion is predicted by cerebrovascular reactivity. *Stroke* **30**, 593-598.
- [51] Buchman AS, Wilson RS, Bienias JL, Shah RC, Evans DA, Bennett DA (2005) Change in body mass index and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology* **65**, 892-897.
- [52] Berlinger WG, Potter JF (1991) Low Body Mass Index in demented outpatients. *J Am Geriatr Soc* **39**, 973-978.

Příloha 2

Urbanova, B., Tomek, A., Mikulik, R., Magerova, H., Horinek, D., Hort., J. Neurosonological examination: A non-invasive approach for the detection of cerebrovascular impairment in Alzheimer's disease. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2014; 8:4.

IF 3,270



Neurosonological examination: a non-invasive approach for the detection of cerebrovascular impairment in AD

Barbora Urbanova^{1*}, Ales Tomek¹, Robert Mikulik², Hana Magerova¹, Daniel Horinek^{3,4} and Jakub Hort^{1,4}

¹ Department of Neurology, 2nd Faculty of Medicine, Motol University Hospital, Charles University, Prague, Czech Republic

² Department of Neurology, International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital, Brno, Czech Republic

³ Department of Neurosurgery, 1st Faculty of Medicine, Central Military Hospital, Charles University, Prague, Czech Republic

⁴ International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital, Brno, Czech Republic

Edited by:

Ales Stuchlik, Academy of Sciences of the Czech Republic, Czech Republic

Reviewed by:

Lidia Alonso-Nanclares, Universidad Politécnica de Madrid, Spain

Jeffrey Thomas Duda, University of Pennsylvania, USA

David Baglietto-Vargas, University of California Irvine, USA

*Correspondence:

Barbora Urbanova, Department of Neurology, 2nd Faculty of Medicine, Motol University Hospital, Charles University, V Uvalu 84, 15000 Prague 5, Czech Republic

e-mail: barbora.urbanova@gmail.com

There has been a growing interest in vascular impairment associated with Alzheimer's disease (AD). This interest was stimulated by the findings of higher incidence of vascular risk factors in AD. Signs of vascular impairment were investigated notably in the field of imaging methods. Our aim was to explore ultrasonographic studies of extra- and intracranial vessels in patients with AD and mild cognitive impairment (MCI) and define implications for diagnosis, treatment, and prevention of the disease. The most frequently studied parameters with extracranial ultrasound are intima-media thickness in common carotid artery, carotid atherosclerosis, and total cerebral blood flow. The transcranial ultrasound concentrates mostly on flow velocities, pulsatility indices, cerebrovascular reserve capacity, and cerebral microembolization. Studies suggest that there is morphological and functional impairment of cerebral circulation in AD compared to healthy subjects. Ultrasound as a non-invasive method could be potentially useful in identifying individuals in a higher risk of progression of cognitive decline.

Keywords: Alzheimer's disease, carotid ultrasound, cerebrovascular reserve capacity, neurosonology, transcranial ultrasound

VASCULAR CHANGES AND ALZHEIMER'S DISEASE

In an effort to reveal an etiopathogenic mechanism responsible for Alzheimer's disease (AD) many hypotheses have been postulated. Recent failures of candidate disease-modifying medications have led to many alternative theories of AD pathophysiology. Multiple studies suggest that the risk of AD is apart from other factors associated with midlife hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and other vascular risk factors (Breteler, 2000; Casserly and Topol, 2004; Gorelick, 2004; Shah et al., 2012). This association has led to a hypothesis that the vascular risk factors could play an important role in the genesis or in the progression of the disease, but even after years of research the role of vascular risk factors in AD remains a subject of discussion. Two principal theories were postulated. First, an impaired cerebral circulation from any cause leads to neurodegeneration (de la Torre, 2010). Second, vascular impairment from any cause (e.g., atherosclerosis) accelerates the rate of progression of neurodegeneration (Kalaria, 2002). The second theory is generally more accepted.

Various imaging methods were used to explore the signs of vascular impairment in AD. White matter lesions in people above 65 years are associated with typical vascular risk factors and cognitive decline (Breteler et al., 1994; DeCarli et al., 2001; Wu et al., 2002). Higher extent of white matter lesions in MCI patients is associated with higher risk of progression of MCI to dementia of any kind (Wolf et al., 2000). In MCI patients, there is a regional hypoperfusion on SPECT examination in hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex (Johnson et al., 1998), and in AD patients the perfusion is decreased in whole temporo-parietal

region and correlates with the disease severity (DeKosky et al., 1990) [AD patient with varying disease severity were divided into four groups according to mini-mental state examination (MMSE): >24; 22–24; 15–21; <15].

The objective of this review was to explore extracranial and transcranial ultrasound projects in AD patients. We tried to describe the pattern of functional or structural cerebrovascular impairment in AD as characterized by ultrasonography, and to summarize ultrasound parameters of cerebral circulation in AD vs. healthy control subjects or in AD patients longitudinally. We have discussed to what extent neurosonological examination could contribute to diagnosis, prevention, or treatment of AD. We have also discussed whether there is a special pattern of circulation impairment, namely: Is AD associated with large vessel or, rather, small vessel disease? Are there predominant changes in a specific region of the brain? Is the incidence of microembolization higher in AD, or is there a correlation of any parameter with disease progression?

EXTRACRANIAL ULTRASOUND IN AD

Main parameters that can be assessed by extracranial ultrasound are parameters of arterial wall [carotid intima-media thickness (IMT) and atherosclerotic plaques] and cerebral perfusion [total cerebral blood flow (CBF)].

IMT AND CAROTID ATHEROSCLEROSIS

Carotid IMT is defined as a distance between media-adventitia interface and intima-lumen interface measured on the common

carotid artery, 1–2 cm proximally from bifurcation or, less frequently, on the internal carotid artery using automated analyzers implemented in most of the recent ultrasound devices. IMT is generally regarded as a marker of atherosclerosis and is a good predictor of future vascular events (Lorenz et al., 2007). To ensure the accuracy of IMT measurements, it is necessary to meet the technical, methodological, and operator related criteria (Gonzalez et al., 2008; Stein et al., 2009; Dogan et al., 2010; Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention Developed in collaboration with the International Atherosclerosis Society, 2011; Touboul et al., 2012). Thanks to these criteria, the validity and reproducibility of IMT measurement are sufficient and IMT measurement is widely used in clinical practice as well as in the research, and is implemented in several guidelines for cardiovascular risk assessment (National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), 2002; de la Sierra et al., 2009; Stein et al., 2009; Greenland et al., 2010; Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention Developed in collaboration with the International Atherosclerosis Society, 2011).

Atherosclerotic plaque is defined as a focal structure at a vessel wall protruding into the arterial lumen showing a thickness of more than 1.5 mm from the adventitia–media interface (Touboul et al., 2012). Number, proportions, and location of plaques as well as the presence of carotid stenosis caused by plaques need to be considered in the assessment of carotid atherosclerosis severity. The severity of carotid stenosis is quantified according to the flow velocities in the stenosis, residual lumen, and internal carotid artery/common carotid artery flow velocities ratio (Grant et al., 2003). There was a great emphasis on the standardization of the stenosis assessment for the reason of legitimate indication of carotid endarterectomy. The validity and reproducibility of the examination are sufficient for clinical as well as research purposes as long as the technical and personnel conditions are fulfilled (Mohler et al., 2012).

Epidemiological studies have evidenced that AD and VD share common risk factors, which include vascular risk factors such as hypertension, smoking, diabetes mellitus, and hypercholesterolemia (Casserly and Topol, 2004; Gorelick, 2004). These risk factors are also the principal risk factors of atherosclerosis (Greco et al., 2013); considering this, we would expect higher prevalence of large vessel disease in AD than in general population. The results of two large substudies of the prospective cohort of population-based Rotterdam study are in accordance with this hypothesis (Hofman et al., 1997; van Oijen et al., 2007). Both of these substudies were focused on IMT and the degree of carotid (and generally peripheral) atherosclerosis in demented, both AD and vascular dementia (VD), and non-demented subjects. The cross-sectional analysis indicated that the more prominent carotid atherosclerosis the higher probability of dementia. This finding applies for VD, where the association is strong because the atherosclerosis is the principle of the dementia itself, as well as for AD. The longitudinal analysis included measurements at baseline and after 7–9 years and showed that the increased IMT is in the short-term period associated with an increased risk of developing AD. Due to the increased mortality in population with increased IMT, the effect was attenuated in the long-term follow-up (van Oijen et al.,

2007). No difference in carotid atherosclerosis is found between AD and high vascular risk patients with VD. This implies that a certain level of impairment is present in both. Concerning the IMT, considered the incipient form of atherosclerosis, also no difference between AD and VD patients was found (Morovic et al., 2009).

In this context, the studies of cognitive decline in asymptomatic carotid stenosis are very interesting. High-degree carotid stenosis (70–99%) or carotid occlusion can be associated with cognitive decline in patients without otherwise clinically evident cerebrovascular disease, making the term “asymptomatic” stenosis somewhat arguable (Johnston et al., 2004; Balucani et al., 2012; Chang et al., 2013). The severity of impairment depends on the quality of collateral blood supply; the character of cognitive decline is influenced by the side of stenosis given by the distinctive functions of cerebral hemispheres. In left-sided stenosis, the verbal memory impairment is more frequent, and in right-sided stenosis there is more prominent visuospatial deficit (Balucani et al., 2012; Zavoreo et al., 2013). Two possible processes are considered in the pathophysiology – silent microembolism or hypoperfusion (Sztrihai et al., 2009; Demarin et al., 2012). The carotid endarterectomy or carotid stenting and following reperfusion can improve the mental functions; on the other hand, during both procedures, the microembolism and hypoperfusion can occur as well and cause worsening of the cognitive decline.

Although the IMT in AD is generally increased as compared to healthy population, it does not correlate with cognitive performance in cross-sectional trials (Modrego et al., 2008). In longitudinal studies, IMT and atherosclerosis severity in AD patients correlate with the progression of cognitive impairment (Silvestrini et al., 2009). The progression is faster in AD patients with higher degree of carotid stenosis than in AD patients without stenosis (Silvestrini et al., 2011). Abnormal values of IMT also significantly increase the risk of conversion from amnesic MCI to AD (Viticchi et al., 2012). In a longitudinal study involving a 6-month galantamine treatment of AD, the patients with lower values of IMT at baseline had better response to treatment (Modrego et al., 2009), which suggests that AD patients with lower cerebrovascular burden have slower progression of disease. Details of ultrasound projects focused on IMT and carotid atherosclerosis in AD are listed in **Table 1**.

TOTAL CBF

Total CBF can be assessed by ultrasonography when measuring flow velocities in carotid and vertebral arteries and multiplying the result by the cross-sectional area of the vessels (average of systolic and diastolic areas). The results gained by this method are comparable to nitrous oxide and SPECT measurements giving the average CBF in a healthy subject of approximately 54 ml/100 g/min (Schoning et al., 1994). Insignificant errors in the measurement of flow velocities and vessel diameter can give significant errors in the final blood flow, up to 10%, but the accuracy and reproducibility of measurement are acceptable when repeated measurements are done and the average is calculated (Gill, 1985; Schoning and Scheel, 1996).

Total CBF reduces with age (Dorfler et al., 2000) and brain parenchymal volume (van Es et al., 2010). According to ultrasound

Table 1 | IMT and carotid atherosclerosis.

Reference	Aim of study	Type of study	n MCI	n AD	n VD	n Controls	Parameters	Outcome
Hofman et al. (1997)	Frequency of dementia and its subtypes in relation to atherosclerosis and apo-E	Cross-sectional		207	50	1698	IMT and atherosclerotic plaques in CCA and ICA, ankle and brachial systolic pressure	The risk of dementia of any type increases with the severity of atherosclerosis
Modrego et al. (2008)	Correlation of cognitive decline, WML and IMT in AD	Cross-sectional		51			Neuropsychological tests, WML on MRI, IMT in CCA	No correlation of clinical scales with WML or IMT
Modrego et al. (2009)	Association of IMT and response to ACHEI treatment in AD	Longitudinal		50			IMT in CCA and neuropsychological tests at time 0 and after 6 months while on galantamine treatment	Better response to galantamine treatment in lower IMT
Morovic et al. (2009)	Difference in IMT, beta stiffness index and CCA diameter between AD and VD	Cross-sectional		16	22		IMT, beta stiffness index and lumen diameter in CCA	No significant difference in any parameter between AD and VD
Purandare et al. (2005)	Frequency of cerebral emboli, v-a circulation shunts and carotid artery disease in dementia and controls	Cross-sectional		24	17	16	Spontaneous cerebral emboli in MCAs, bubbles in MCAs, PSV in ICA	More cerebral microemboli in VD than controls, in AD not significant, no difference in v-a shunt or carotid stenosis between dementia and controls
Silvestrini et al. (2009)	Correlation of carotid atherosclerosis progression and cognitive impairment in AD	Longitudinal		66			Carotid plaques, flow velocities, PI and IMT in CCA in time 0 and 12 month, while treated with galantamine	Significant correlation of cognitive decline with baseline IMT, IMT change, PI change, antihypertensive drugs
Silvestrini et al. (2011)	Association of ICA stenosis with cognitive decline progression in AD	Longitudinal		411			ICA plaques and flow velocities at baseline and in 12 months	Faster progression of cognitive decline in severe stenosis
van Oijen et al. (2007)	Association of atherosclerosis with dementia subtypes	Longitudinal		476	78		IMT and plaques in CCA and ICA	Higher IMT associated with greater risk of AD
Viticchi et al. (2012)	Association of carotid atherosclerosis and cerebrovascular reactivity with the risk of conversion from MCI to AD	Longitudinal	117	21			IMT and plaques in CCA, BHI in MCAs	Association of higher IMT and lower BHI with faster progression from MCI to dementia

ACHEI, acetylcholine esterase inhibitor; AD, Alzheimer's disease; BHI, breath holding index; CCA, common carotid artery; ICA, internal carotid artery; IMT, intima-media thickness; MCA, middle cerebral artery; MCI, mild cognitive impairment; MRI, magnetic resonance imaging; PI, pulsatility index; PSV, peak systolic velocity; v-a, venous-to-arterial; VD, vascular dementia; WML, white matter lesions.

studies, the total CBF is significantly lower in both AD and VD than in healthy controls of the same age (Maalikjy Akkawi et al., 2003; Schreiber et al., 2005; Doepp et al., 2006). This corresponds with changes described for an ICA flow curve in AD, where both systolic and diastolic velocities are lower compared to healthy individuals (Gusti et al., 2004). The association of total CBF with percentage of brain atrophy is weak (van Es et al., 2010). In an ultrasound study of three groups of patients with documented cerebral atrophy (AD, VD, and cognitively normal subjects), the total CBF was significantly lower in patients with dementia than in those without a cognitive impairment. There was no significant difference between two types of dementia (Albayrak et al., 2006). Details of ultrasound projects focused on total CBF in AD are listed in **Table 2**.

TRANSCRANIAL ULTRASOUND IN AD FLOW VELOCITIES, CEREBROVASCULAR RESISTANCE, AND CEREBROVASCULAR RESERVE CAPACITY

The CBF curve in a transcranial ultrasound examination is characterized by two main flow velocities – peak systolic velocity and end diastolic velocity. These velocities can be measured in all major

intracranial vessels – anterior, middle, and posterior cerebral arteries, vertebral arteries; and basilar artery. The mean flow velocity and indices describing the resistance of intracranial vessels can be derived from the flow curve. The reproducibility of flow velocities measurement is good when done by an experienced examiner (McMahon et al., 2007).

Many studies have found significantly lower flow velocities in AD compared to controls (Caamano et al., 1993; Roher et al., 2006, 2011; Sun et al., 2007; Vicenzini et al., 2007; Claassen et al., 2009; Stefani et al., 2009; Gucuyener et al., 2010). The most often studied vessel was the middle cerebral artery (MCA) while other major intracranial arteries were studied less frequently. The most often decreased velocity in MCA in AD patients compared to healthy controls was the mean flow velocity (Roher et al., 2006, 2011; Vicenzini et al., 2007; Claassen et al., 2009; Stefani et al., 2009), although not all results support these findings (Ries et al., 1993). Decreases in peak systolic and end diastolic velocities varied in different arteries (Caamano et al., 1993; Sun et al., 2007; Gucuyener et al., 2010). According to a large longitudinal study (Ruitenberget al., 2005), subjects with higher velocities in MCA

Table 2 | Total cerebral blood flow.

Reference	Aim of study	Type of study	n MCI	n AD	n VD	n Controls	Parameters	Outcome
Albayrak et al. (2006)	Comparison of cerebral blood flow in demented (AD, VD) and cognitively normal subjects, both with brain atrophy	Cross-sectional		9	9	10	Flow velocities and cross-sectional area of the vessel in ICAs and VAs	Total, anterior and right CBF lower in dementia, no difference between two types of dementia
Doepp et al. (2006)	Possible differentiation of AD and VD by various extra- and intracranial ultrasound parameters	Cross-sectional		20	20	12	Flow velocities and PI in MCAs, flow velocities and cross-sectional area in ICAs and VAs, cerebral circulation time, global cerebral blood volume	No significant difference in trans- and extracranial ultrasound between AD and VD
Gusti et al. (2004)	Comparison of carotid flow velocities and flow curve in AD and controls	Cross-sectional		18		40	Flow velocities in carotid arteries	Lower cerebral vascular filling in AD
Maalikjy Akkawi et al. (2003)	Possibility of CBF volume assessment by TCD, difference between AD and controls, correlation with cognitive decline	Cross-sectional		50		50	Flow velocities and vessel diameter in ICA and VA, calculation of cerebral blood flow	Decrease in CBF volume in AD compared to controls, positive correlation between dementia severity and CBF
Schreiber et al. (2005)	CBF, cerebral circulation time and cerebral blood volume in AD, VD and controls	Cross-sectional		20	20	12	Flow velocity and cross-sectional area of ICA and VA, time of contrast agent transfer from ICA to IJV	Difference in CBF and transit time between dementia and controls, no difference in CBF volume or between AD and VD

AD, Alzheimer's disease; CBF, cerebral blood flow; ICA, internal carotid artery; IJV, internal jugular vein; MCA, middle cerebral artery; MCI, mild cognitive impairment; PI, pulsatility index; TCD, transcranial Doppler; VA, vertebral artery; VD, vascular dementia.

were less likely to develop AD. The question is – why the decrease should be most prominent in the MCA. We speculate this could be a consequence of pathological changes in AD, where temporal and parietal lobes supplied by MCA are most affected. In this context, a comparison of healthy subjects and patients with MCI would be interesting, but the results are ambiguous (Roher et al., 2011). No significant difference in flow velocities was found between AD and VD, neither there is a significant side asymmetry.

Unlike SPECT, the transcranial Doppler measures only flow velocities and not absolute blood flow, and the assessment of flow velocities is not helpful in an individual patient due to the wide range of normal values of flow velocities. The methods for assessment of regional cerebral perfusion or metabolism (SPECT, PET) have high sensitivity and specificity in distinguishing AD vs. normal controls (depending on the stage of the disease and method employed) based on characteristic perfusion or metabolism reduction in temporoparietal association cortex: SPECT can reach sensitivity of 65–96% and specificity of 80–87%, PET can reach even sensitivity of 93–94% and specificity of 63–73% (Wollman and Prohovnik, 2003; Matsuda, 2007). These two methods can be used to make the clinical diagnosis of AD more accurate in some unclear cases.

A parameter describing autoregulation of cerebral perfusion is cerebrovascular reserve capacity, which reflects the capability of brain microvasculature to regulate cerebral perfusion in a reaction to various stimuli, thanks to constriction or dilatation. The most often used stimulus is a change of the arterial CO₂ level that can be induced using breath holding, CO₂ inhalation, or intravenous acetazolamide injection. Other less often used stimuli include hand movement, cognitive exercise, or blood pressure challenge (i.e., physical exercise). The cerebrovascular reserve capacity is expressed as the ratio of mean flow velocity in basal conditions and mean flow velocity in the conditions of a higher CO₂ level. In normal brain, there is an increase in flow velocities. When breath holding is the stimulus, the ratio can be multiplied by the duration of breath holding and expressed as breath holding index (BHI). Cerebrovascular reserve capacity decreases with age (Peisker et al., 2010).

The cerebrovascular reserve capacity is in clinical practice routinely tested before revascularization procedures in carotid stenosis or occlusion. The established methods for cerebrovascular reserve capacity assessment are scintigraphic techniques such as SPECT and PET with the use of various radioactive tracer compounds, all of them evaluating the cerebral perfusion in basal conditions and after vasodilatory stimulus (acetazolamide injection or CO₂ inhalation). In comparison with these direct techniques, the transcranial Doppler examination is an indirect assessment based on the relative increase in flow velocities after vasodilatory stimulus (usually acetazolamide injection, CO₂ inhalation or breath holding). All three transcranial Doppler methods correlate very well to ¹³³Xe SPECT (Bishop et al., 1986; Dahl et al., 1992; Muller et al., 1995) with the breath-holding method being the less accurate but sufficient for first screening examination (Markus and Harrison, 1992; Muller et al., 1995). Compared to scintigraphic techniques the ultrasound examination is non-invasive and inexpensive.

Concerning the cerebrovascular reserve capacity measured by transcranial Doppler in the MCA in AD patients, the results are more consistent than those for solely flow velocities. In AD patients, the reactivity to different stimuli in the MCA is significantly lower than in healthy controls (Provinciali et al., 1990; Bar et al., 2007; Lee et al., 2007; Vicenzini et al., 2007; Stefani et al., 2009). Only some studies with fewer subjects do not fully support these findings (Matteis et al., 1998; Claassen et al., 2009). In one of these studies, the result could be influenced by the selection of very mild AD cases (MMSE 25) (Claassen et al., 2009). In another study, it is not sufficiently described how the cognitive impairment was ruled out in control subjects (Matteis et al., 1998). One study proved a better cerebrovascular reserve capacity in AD than VD, but the result was not statistically significant (Likitjaroen et al., 2009). Healthy subjects with higher cerebrovascular reserve capacity are less likely to develop a cognitive decline (AD or VD) (Ruitenbergh et al., 2005). Although the impairment of cerebrovascular reserve capacity is more serious in VD, it seems that the microvasculature is altered in both main types of dementia (Bar et al., 2007; Vicenzini et al., 2007).

On the other hand, the hypercapnia challenge in SPECT and PET studies give ambiguous results without convincing evidence of decreased cerebrovascular reserve capacity in AD (Yamaguchi et al., 1980; Bonte et al., 1989; Kuwabara et al., 1992; Stoppe et al., 1995; Knapp et al., 1996; Jagust et al., 1997; Oishi et al., 1999; Pavics et al., 1999). However, it must be taken into account that in earlier publications, the diagnostic criteria for AD may differ from nowadays criteria and older devices may not give very accurate results (Glodzik et al., 2013).

Again the comparison with asymptomatic carotid stenosis or occlusion is interesting. In cases of high degree stenosis or occlusion with insufficient collateral blood supply, the chronic hypoperfusion exhausts the cerebrovascular reserve. This can be observed in different examination methods (Oka et al., 2013) including transcranial Doppler ultrasound examination using BHI (Balestrini et al., 2013; Zavoreo et al., 2013). The decrease of cerebrovascular reserve capacity correlates with the cognitive decline (Zavoreo et al., 2013).

The cerebrovascular reserve capacity of posterior cerebral artery in reaction to a visual stimulus was often tested. The function of occipital lobe should be preserved until late stages of AD. The results of such projects were ambiguous (Asil and Uzuner, 2005; Rosengarten et al., 2006, 2007; Gucuyener et al., 2010) and, thus, not differentiating AD from VD.

The reason for the decreased cerebrovascular reserve capacity is not entirely clear. In VD, the cause is probably a small vessel disease. In AD, amyloid deposits represent the likely culprit – in cerebral amyloid angiopathy, the cerebrovascular reserve capacity is also compromised (Menendez-Gonzalez et al., 2011). Another hypothesis suggests the role of insufficient acetylcholine production necessary for vasodilatation. Therapeutic tests with acetylcholine inhibitors (galantamine or donepezil) demonstrated an increase in flow velocities and improvement of vessel reactivity in both VD and AD (Rosengarten et al., 2006; Bar et al., 2007; Ghorbani et al., 2010). In longitudinal follow-up studies, the BHI significantly correlated with neuropsychological tests – MMSE and Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-Cog) in AD

Table 3 | Flow velocities, cerebrovascular resistance, and cerebrovascular reserve capacity.

Reference	Aim of study	Type of study	n MCI	n AD	n VD	N Controls	Parameters	Outcome
Asil and Uzuner (2005)	Assessment of CVRC in the occipital lobe in AD	Cross-sectional		15	12	9	Flow velocities in PCAs during eyes opened and eyes closed	No significant difference neither in flow velocities at rest nor at stimuli in three groups; decreased reactivity in VD at stimulus
Bar et al. (2007)	CVRC in AD compared to VD and healthy controls, reactivity after ACHEI treatment	Cross-sectional Longitudinal		17	17	20	Flow velocities in MCA at rest and after CO ₂ inhalation in AD and VD repeated after 5 weeks of galantamine treatment	CVRC in MCA decreased in AD and VD in comparison to healthy controls, better CVRC after galantamine treatment on both AD and VD
Caamano et al. (1993)	Comparison of flow velocities in MCA and BA in AD, VD and controls	Cross-sectional		12	12	12	Flow velocities in right and left MCA and BA	Decreased values in demented patients
Claassen et al. (2009)	Assessment of cerebral hemodynamics impairment in early stage AD	Cross-sectional		9		8	Flow velocities in MCA, blood pressure, cerebrovascular resistance index	Significantly reduced flow velocities and increased resistance in AD
Ghorbani et al. (2010)	Assessment of the effect of Donepezil on cerebral blood flow velocity in AD patients	Longitudinal		11			Flow velocities in PCA and MCA at baseline, after 4 weeks of donepezil 5 mg and after another 4 weeks of donepezil 10 mg	Increase in PSV and MFV in MCA, and MFV and EDV in PCA after 10 mg treatment
Gucuyener et al. (2010)	CVRC in PCAs in AD compared to depressive pseudo-dementia	Cross-sectional		11	13	10	Flow velocities in both PCAs simultaneously; in steady state and after a visual stimulus	Lower flow velocities at rest and after stimulus in both AD and depressive pseudodementia then controls. CVRC impaired in AD, not in depressive pseudodementia
Lee et al. (2007)	Assessment of CVRC in AD	Cross-sectional		17		17	Flow velocities and PI in MCA bilaterally in normal conditions and after 5 min of rebreathing	No difference in baseline MFV and PI between subjects and controls, CVRC significantly decreased on both sides in AD
Likitjaroen et al. (2009)	Comparison of CVRC in AD and VD	Cross-sectional		9	9		Flow velocities in MCA in normal conditions and after 1000 mg acetazolamide i.v.	Non-significantly better CVRC in AD than VD

(Continued)

Table 3 | Continued

Reference	Aim of study	Type of study	n MCI	n AD	n VD	N Controls	Parameters	Outcome
Matteis et al. (1998)	Comparison of CVRC in AD and VD	Cross-sectional		10	10	20	Flow velocities in MCA during apnea, hand movement and verbal and design discrimination	CVRC to apnea lower in VD; hand movement – contralateral increase in flow in AD and controls, bilateral in VD; bilateral response on cognitive stimuli in AD and VD, corresponding side response in controls
Provinciali et al. (1990)	Comparison of CVRC in AD, VD and controls	Cross-sectional		20	20	25	Flow velocities in MCA at rest, after hyperventilation, apnea and 5 min air rebreathing	Higher PI, lower velocity decrease in hyperventilation in both dementias; rest flow velocities and response to hypercapnia lower in VD than AD or controls
Ries et al. (1993)	Utility of TCD in differentiation of AD and multi-infarct dementia	Cross-sectional		24	17	64	PSV and EDV in all large intracranial vessels bilaterally, pulse curve in MCA	No difference in PSV in all three groups, difference in MFV, EDV and effective pulsatility range in VD compared to AD or controls
Roher et al. (2006)	Comparison of mean flow velocities and PI in intracranial arteries in AD and controls	Cross-sectional		25		30	Flow velocities in 16 different segments of circle of Willis	Higher PIs in AD, non-significantly lower mean flow velocities in AD
Roher et al. (2011)	Utility of TCD in diagnosing and preventing AD	Cross-sectional	11	42		50	Flow velocities in 16 different segments of circle of Willis	Significant difference in MFV and PI in left siphon, left ICA and right distal MCA between AD and controls
Rosengarten et al. (2006)	Influence of ACHEI treatment on vasoregulation in AD	Longitudinal		8		16	Flow velocities in PCA and MCA in rest and at stimulation (text reading) at baseline, after 4 weeks of donepezil 5 mg and after another 4 weeks of donepezil 10 mg	Decrease in attenuation parameter after 10 mg in AD = dose dependent resolution of functional vascular deficit
Rosengarten et al. (2007)	Comparison of activation-flow coupling in AD, VD and controls	Cross-sectional		15	10	15	Flow velocities in PCA and MCA in rest and at stimulation (text reading)	Lower increase in PSV in VD
Ruitenbergh et al. (2005)	Correlation of flow velocities with cognitive decline and hippocampal atrophy	Cross-sectional		13	1	1718	Flow velocities in MCAs at rest and after 5 min of 5% CO ₂	Greater PSV, MFV, EDV – less likely dementia and bigger hippocampus and amygdala No association of CVRC and presence of dementia

(Continued)

Table 3 | Continued

Reference	Aim of study	Type of study	n MCI	n AD	n VD	N Controls	Parameters	Outcome
Silvestrini et al. (2006)	Influence of cerebral hemodynamics alterations on the evolution of cognitive impairment	Longitudinal		53			Flow velocities in MCAs at rest and after breath-holding, time 0 and 12 month, during this time donepezil 5 mg daily for 3 month, then 10 mg daily	Positive correlation of neuropsychological tests changes with BHI, age and DM
Silvestrini et al. (2009), Stefani et al. (2009)	Comparison of cerebral hemodynamics in AD and controls	Cross-sectional		40		40	Flow velocities, PI and BHI in MCA	Lower MFV, higher PI and lower BHI in MCA in AD than in controls
Sun et al. (2007)	Changes in cerebral flow velocities in MCI and controls	Cross-sectional	30			30	Flow velocities in MCA, ACA, BA	Decreased PSV, MFV and EDV in MCA and ACA in MCI compared to controls
Vicenzini et al. (2007)	Comparison of flow velocities, PI and CVRC in AD, VD, and controls	Cross-sectional		60	58	62	Flow velocities in MCA in normal conditions, after hyperventilation and CO ₂ inhalation	Lower MFV, higher PI and lower CVRC in AD and VD compared to controls
Viticchi et al. (2012)	Association of carotid atherosclerosis and cerebrovascular reserve capacity with the risk of conversion from MCI to AD	Longitudinal	117	21			IMT and plaques in CCA, BHI in MCAs	Association of higher IMT and lower BHI with faster progression from MCI to dementia

ACA, anterior cerebral artery; AChEi, acetylcholine esterase inhibitor; AD, Alzheimer's disease; BA, basilar artery; CAA, cerebral amyloid angiopathy; CVRC, cerebrovascular reserve capacity; DM, diabetes mellitus; EDV, end diastolic velocity; ICA, internal carotid artery; MCA, middle cerebral artery; MCI, mild cognitive impairment; MFV, mean flow velocity; PCA, posterior cerebral artery; PI, pulsatility index; PSV, peak systolic velocity; VD, vascular dementia.

(Silvestrini et al., 2006). MCI patients with pathological values of BHI have greater risk of converting to dementia than patients with normal values (Viticchi et al., 2012). Details of ultrasound projects focused on flow velocities and cerebrovascular reserve capacity in AD are listed in Table 3.

SPONTANEOUS CEREBRAL MICROEMBOLIZATION AND PARADOXICAL EMBOLIZATION VIA RIGHT-LEFT SHUNTS

Recent evidence suggests that cerebral microemboli can lead to a cognitive decline (Pugsley et al., 1994; Gaudet et al., 2009). Cerebral microemboli can originate from arterial sources or venous sources in setting of right-left shunts (intracardiac-foramen ovale patens, atrial septal defects). The spontaneous cerebral embolization can be monitored using a headframe with attached ultrasound probes for time periods of usually 1–24 h. Right-left shunts are examined by intravenous injection of a microbubble agent (agitated saline or hydroxyethyl starch) and observing the presence

of microbubbles in brain vessels using transcranial ultrasound at rest and during the Valsalva maneuver. The accuracy of right-left shunt assessment by transcranial Doppler ultrasound compared to the transesophageal echocardiography as a gold standard ranges from 68 to 100% according to the reports in literature, some of them claiming the transcranial Doppler method even more accurate (Nemec et al., 1991; Teague and Sharma, 1991; Di Tullio et al., 1993; Jausse et al., 1994; Job et al., 1994; Sastry et al., 2009). The sensitivity and reproducibility of the examination is highest when performed repeatedly (twice) with the use of Valsalva maneuver (Droste et al., 1999).

There were not many studies focused on spontaneous cerebral embolization in AD. One work suggested that it is more frequent in patients with AD or VD than in healthy controls (Purandare et al., 2005). This suggestion was later confirmed by a larger case-control study (Purandare et al., 2006). In this particular project, there was no significant difference in the

Table 4 | Spontaneous cerebral microembolization and paradoxical embolization via right-left shunts.

Reference	Aim of study	Type of study	n MCI	n AD	n VD	n Controls	Parameters	Outcome
Purandare et al. (2005)	Spontaneous cerebral microemboli, v-a circulation shunts and carotid artery disease in dementia and controls	Cross-sectional		24	17	16	Spontaneous cerebral emboli in MCAs, bubbles in MCAs, PSV in ICA	More cerebral microemboli in VD than controls, in AD not significant, no difference in shunt or carotid stenosis between dementia and controls
Purandare et al. (2006)	Spontaneous cerebral microemboli, v-a circulation shunts and carotid artery disease in dementia and controls	Cross-sectional		85	85	150	Spontaneous cerebral emboli in MCAs, bubbles in MCAs, PSV in ICA	More cerebral microemboli in VD and AD than controls, no difference in shunt or carotid stenosis between dementia and controls
Purandare and Burns (2009)	Association of spontaneous cerebral microembolization with dementia etiology, dementia progression and depression in dementia or controls	Cross-sectional Longitudinal		85	85	150	Spontaneous cerebral emboli in MCAs, bubbles in MCAs, PSV in ICA. Neuropsychological tests in time 0 and 6 months	More cerebral microemboli in AD and VD than controls, more in depression (both dementia and controls). Association with more rapid cognitive decline in dementia

AD, Alzheimer's disease; ICA, internal carotid artery; MCA, middle cerebral artery; MCI, mild cognitive impairment; PSV, peak systolic velocity; v-a, venous-to-arterial; VD, vascular dementia.

Table 5 | Neurosonological parameters in AD – summary.

Ultrasound parameter	Findings in AD	Conclusion
IMT	Increased IMT associated with increased short-term risk of developing AD, converting from MCI to AD, and lower response to galantamine treatment of AD Correlates with the progression of AD	In combination with other neurosonological methods and vascular risks assessment can help to identify patients in higher risk of faster progression of AD
Carotid atherosclerosis	Higher degree of carotid atherosclerosis associated with increased short-term risk of developing AD and converting from MCI to AD Correlates with the progression of AD	In combination with other neurosonological methods and vascular risks assessment can help to identify patients in higher risk of faster progression of AD
Total cerebral blood flow	Decreased in AD Not dependent on brain atrophy Longitudinal data not available	Inconclusive
Flow velocities	Variably decreased MFV in MCA in AD Decreased flow velocities associated with increased risk of developing AD	Inconclusive
Cerebrovascular reserve capacity	Decreased in AD Decreased CVRC associated with increased risk of developing AD	Best correlation with AD incidence and progression among all neurosonological parameters

AD, Alzheimer's disease; IMT, intima-media thickness; MCA, middle cerebral artery; MCI, mild cognitive impairment; MFV, mean flow velocity.

incidence of carotid artery atherosclerosis – i.e., possible source of microembolization. Prevalence of patent foramen ovale in AD and VD cohort was 33% in this study, which is higher than usually reported 20–25% in general population (Hara et al., 2005), but no larger epidemiological studies of prevalence in AD were done. The same author found the association of spontaneous cerebral microembolization with more rapid cognitive decline

in dementia (Purandare and Burns, 2009). Details of ultrasound projects focused on spontaneous and paradoxical embolization in AD are listed in **Table 4**.

CONCLUSION

The current evidence suggests that the brain perfusion in AD patients, in general, is impaired compared to healthy

non-demented population. The most prominent ultrasonographic findings in extracranial circulation in AD patients show an increased IMT and higher burden of carotid artery atherosclerosis. The most often identified changes in intracranial circulation are lower flow velocities, lower total CBF (not explained by brain atrophy only), and most notably impaired cerebrovascular reserve capacity (Table 5). These findings seem to be valid for both AD and VD.

Ultrasonography of extra- and intracranial brain vessels can be helpful in AD patients to identify individuals who are in a higher risk of disease progression. Ultrasonography can be also useful for stratification of MCI patients and can contribute to predict the risk of conversion to AD. The vascular risk factors surveillance and treatment in preclinical stages of AD is of great clinical importance and it could help to delay the development of cognitive decline in susceptible individuals. Ultrasonography is not especially beneficial in differentiating AD and VD, because the microvasculature is altered in both types of dementia.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Barbora Urbanova, Ales Tomek, Robert Mikulik, and Jakub Hort took part in designing the aim and scope of the review. Barbora Urbanova, Ales Tomek, and Hana Magerova did the literature search. All the authors took part in detailed study and interpretation of the reviewed articles. All the authors took part in writing various sections of this article. Barbora Urbanova, Jakub Hort, Robert Mikulik, and Ales Tomek reviewed whole article.

ACKNOWLEDGMENTS

Supported by IGA MZ CR grant (No. NT/13319). Supported by GAUK grant (No 347711). Supported by the project FNUSA-ICRC (no. CZ.1.05/1.1.00/02.0123) from the European Regional Development Fund.

REFERENCES

- Albayrak, R., Yaman, M., Uslan, I., Degirmenci, B., Acar, M., and Haktanir, A. (2006). Evaluation of total cerebral blood flow volume in cerebral atrophy. *Neurosci. Lett.* 399, 124–128. doi:10.1016/j.neulet.2006.01.039
- Asil, T., and Uzuner, N. (2005). Differentiation of vascular dementia and Alzheimer disease: a functional transcranial Doppler ultrasonographic study. *J. Ultrasound Med.* 24, 1065–1070.
- Balestrini, S., Perozzi, C., Altamura, C., Vernieri, F., Luzzi, S., Bartolini, M., et al. (2013). Severe carotid stenosis and impaired cerebral hemodynamics can influence cognitive deterioration. *Neurology* 80, 2145–2150. doi:10.1212/WNL.0b013e318295d71a
- Balucani, C., Viticchi, G., Falsetti, L., and Silvestrini, M. (2012). Cerebral hemodynamics and cognitive performance in bilateral asymptomatic carotid stenosis. *Neurology* 79, 1788–1795. doi:10.1212/WNL.0b013e318270402e
- Bar, K. J., Boettger, M. K., Seidler, N., Mentzel, H. J., Terborg, C., and Sauer, H. (2007). Influence of galantamine on vasomotor reactivity in Alzheimer's disease and vascular dementia due to cerebral microangiopathy. *Stroke* 38, 3186–3192. doi:10.1161/STROKEAHA.107.492033
- Bishop, C. C., Powell, S., Rutt, D., and Browne, N. L. (1986). Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study. *Stroke* 17, 913–915. doi:10.1161/01.STR.17.5.913
- Bonte, F. J., Devous, M. D. Sr., Reisch, J. S., Ajmani, A. K., Weiner, M. F., Hom, J., et al. (1989). The effect of acetazolamide on regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease or stroke as measured by single-photon emission computed tomography. *Invest. Radiol.* 24, 99–103. doi:10.1097/00004424-198902000-00002
- Breteler, M. M. (2000). Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiol. Aging* 21, 153–160. doi:10.1016/S0197-4580(99)00110-4
- Breteler, M. M., van Swieten, J. C., Bots, M. L., Grobbee, D. E., Claus, J. J., van den Hout, J. H., et al. (1994). Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology* 44, 1246–1252. doi:10.1212/WNL.44.7.1246
- Caamano, J., Gomez, M. J., and Cacabelos, R. (1993). Transcranial Doppler ultrasonography in senile dementia: neuropsychological correlations. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 15, 193–199.
- Casserly, I., and Topol, E. (2004). Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet* 363, 1139–1146. doi:10.1016/S0140-6736(04)15900-X
- Chang, X. L., Zhou, H. Q., Lei, C. Y., Wu, B., Chen, Y. C., Hao, Z. L., et al. (2013). Association between asymptomatic carotid stenosis and cognitive function: a systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37, 1493–1499. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.05.011
- Claassen, J. A., Diaz-Arrastia, R., Martin-Cook, K., Levine, B. D., and Zhang, R. (2009). Altered cerebral hemodynamics in early Alzheimer disease: a pilot study using transcranial Doppler. *J. Alzheimers Dis.* 17, 621–629. doi:10.3233/JAD-2009-1079
- Dahl, A., Lindegaard, K. F., Russell, D., Nyberg-Hansen, R., Rootwelt, K., Sor-teberg, W., et al. (1992). A comparison of transcranial Doppler and cerebral blood flow studies to assess cerebral vasoreactivity. *Stroke* 23, 15–19. doi:10.1161/01.STR.23.1.15
- de la Sierra, A., Zamorano, J. L., and Ruilope, L. M. (2009). Application of hypertension guidelines in clinical practice: implementation of the 2007 ESH/ESC European practice Guidelines in Spain. *J. Hypertens. Suppl.* 27, S27–S32. doi:10.1097/01.hjh.0000356769.32130.95
- de la Torre, J. C. (2010). The vascular hypothesis of Alzheimer's disease: bench to bedside and beyond. *Neurodegener. Dis.* 7, 116–121. doi:10.1159/000285520
- DeCarli, C., Miller, B. L., Swan, G. E., Reed, T., Wolf, P. A., and Carmelli, D. (2001). Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study. *Arch. Neurol.* 58, 643–647. doi:10.1001/archneur.58.4.643
- DeKosky, S. T., Shih, W. J., Schmitt, F. A., Coupal, J., and Kirkpatrick, C. (1990). Assessing utility of single photon emission computed tomography (SPECT) scan in Alzheimer disease: correlation with cognitive severity. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 4, 14–23. doi:10.1097/00002093-199040100-00002
- Demarin, V., Zavoreo, I., and Kes, V. B. (2012). Carotid artery disease and cognitive impairment. *J. Neurol. Sci.* 322, 107–111. doi:10.1016/j.jns.2012.07.008
- Di Tullio, M., Sacco, R. L., Venketasubramanian, N., Sherman, D., Mohr, J. P., and Homma, S. (1993). Comparison of diagnostic techniques for the detection of a patent foramen ovale in stroke patients. *Stroke* 24, 1020–1024. doi:10.1161/01.STR.24.7.1020
- Doepf, F., Valdueza, J. M., and Schreiber, S. J. (2006). Transcranial and extracranial ultrasound assessment of cerebral hemodynamics in vascular and Alzheimer's dementia. *Neurol. Res.* 28, 645–649. doi:10.1179/016164106X130380
- Dogan, S., Duivenvoorden, R., Grobbee, D. E., Kastelein, J. J., Shear, C. L., Evans, G. W., et al. (2010). Ultrasound protocols to measure carotid intima-media thickness in trials; comparison of reproducibility, rate of progression, and effect of intervention in subjects with familial hypercholesterolemia and subjects with mixed dyslipidemia. *Ann. Med.* 42, 447–464. doi:10.3109/07853890.2010.499132
- Dorfler, P., Puls, I., Schliesser, M., Maurer, M., and Becker, G. (2000). Measurement of cerebral blood flow volume by extracranial sonography. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 20, 269–271. doi:10.1097/00004647-200002000-00007
- Droste, D. W., Reisener, M., Kemeny, V., Dittrich, R., Schulte-Altdorneburg, G., Stypmann, J., et al. (1999). Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. *Stroke* 30, 1014–1018. doi:10.1161/01.STR.30.5.1014
- Gaudet, J. G., Meyers, P. M., McKinsey, J. F., Lavine, S. D., Gray, W., Mitchell, E., et al. (2009). Incidence of moderate to severe cognitive dysfunction in patients treated with carotid artery stenting. *Neurosurgery* 65, 325–329. doi:10.1227/01.NEU.0000349920.69637.78 discussion 9–30
- Ghorbani, A., Chitsaz, A., Shishegar, M., and Akbari, M. (2010). Evaluation of the effect of donepezil on cerebral blood flow velocity in Alzheimer's disease. *Neurosciences (Riyadh)* 15, 172–176.

- Gill, R. W. (1985). Measurement of blood flow by ultrasound: accuracy and sources of error. *Ultrasound Med. Biol.* 11, 625–641. doi:10.1016/0301-5629(85)90035-3
- Glodzik, L., Randall, C., Rusinek, H., and de Leon, M. J. (2013). Cerebrovascular reactivity to carbon dioxide in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 35, 427–440. doi:10.3233/JAD-122011
- Gonzalez, J., Wood, J. C., Dorey, F. J., Wren, T. A., and Gilsanz, V. (2008). Reproducibility of carotid intima-media thickness measurements in young adults. *Radiology* 247, 465–471. doi:10.1148/radiol.2472070691
- Gorelick, P. B. (2004). Risk factors for vascular dementia and Alzheimer disease. *Stroke* 35, 2620–2622. doi:10.1161/01.STR.0000143318.70292.47
- Grant, E. G., Benson, C. B., Moneta, G. L., Alexandrov, A. V., Baker, J. D., Bluth, E. I., et al. (2003). Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis – Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology* 229, 340–346. doi:10.1148/radiol.2292030516
- Greco, G., Egorova, N. N., Moskowitz, A. J., Gelijns, A. C., Kent, K. C., Manganaro, A. J., et al. (2013). Model for predicting the risk of carotid artery disease. *Ann. Surg.* 257, 1168–1173. doi:10.1097/SLA.0b013e31827b9761
- Greenland, P., Alpert, J. S., Beller, G. A., Benjamin, E. J., Budoff, M. J., Fayad, Z. A., et al. (2010). 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 56, e50–e103. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.001
- Gucuyener, D. O., Yenilmez, C., Ayranci, U., Ozdemir, F., Uzuner, N., Ozkan, S., et al. (2010). An analysis of changes in cerebral blood flow velocities in depressive pseudo-dementia and Alzheimer disease patients. *Neurologist* 16, 358–363. doi:10.1097/NRL.0b013e31812a2eace
- Gusti, S. I., Coteanu, M. I., and Gusti, A. S. (2004). Study of the cerebral vascular Doppler velocimetry and EEG in a group of 18 cases of Alzheimer's disease. *Rom. J. Physiol.* 41, 91–97.
- Hara, H., Virmani, R., Ladich, E., Mackey-Bojack, S., Titus, J., Reisman, M., et al. (2005). Patent foramen ovale: current pathology, pathophysiology, and clinical status. *J. Am. Coll. Cardiol.* 46, 1768–1776. doi:10.1016/j.jacc.2005.08.038
- Hofman, A., Ott, A., Breteler, M. L., Bots, M. L., Slooter, A. J., van Harskamp, E., et al. (1997). Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 349, 151–154. doi:10.1016/S0140-6736(96)09328-2
- Jagust, W. J., Eberling, J. L., Reed, B. R., Mathis, C. A., and Budinger, T. F. (1997). Clinical studies of cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 826, 254–262. doi:10.1111/j.1749-6632.1997.tb48477.x
- Jauss, M., Kaps, M., Keberle, M., Haberbosch, W., and Dorndorf, W. (1994). A comparison of transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography with contrast medium for detection of patent foramen ovale. *Stroke* 25, 1265–1267. doi:10.1161/01.STR.25.6.1265
- Job, F. P., Ringelstein, E. B., Grafen, Y., Flachskampf, F. A., Doherty, C., Stockmanns, A., et al. (1994). Comparison of transcranial contrast Doppler sonography and transesophageal contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale in young stroke patients. *Am. J. Cardiol.* 74, 381–384. doi:10.1016/0002-9149(94)90407-3
- Johnson, K. A., Jones, K., Holman, B. L., Becker, J. A., Spiers, P. A., Satlin, A., et al. (1998). Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology* 50, 1563–1571. doi:10.1212/WNL.50.6.1563
- Johnston, S. C., O'Meara, E. S., Manolio, T. A., Lefkowitz, D., O'Leary, D. H., Goldstein, S., et al. (2004). Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease. *Ann. Intern. Med.* 140, 237–247. doi:10.7326/0003-4819-140-4-200402170-00005
- Kalaria, R. (2002). Similarities between Alzheimer's disease and vascular dementia. *J. Neurol. Sci.* 203–204, 29–34. doi:10.1016/S0022-510X(02)00256-3
- Knapp, W. H., Dannenberg, C., Marschall, B., Zedlick, D., Loschmann, K., Bettin, S., et al. (1996). Changes in local cerebral blood flow by neuroactivation and vasoactivation in patients with impaired cognitive function. *Eur. J. Nucl. Med.* 23, 878–888. doi:10.1007/BF01084360
- Kuwabara, Y., Ichiya, Y., Otsuka, M., Masuda, K., Ichimiya, A., and Fujishima, M. (1992). Cerebrovascular responsiveness to hypercapnia in Alzheimer's dementia and vascular dementia of the Binswanger type. *Stroke* 23, 594–598. doi:10.1161/01.STR.23.4.594
- Lee, S. T., Jung, K. H., and Lee, Y. S. (2007). Decreased vasomotor reactivity in Alzheimer's disease. *J. Clin. Neurol.* 3, 18–23. doi:10.3988/jcn.2007.3.1.18
- Likitjaroen, Y., Suwanwela, N. C., and Phanthumchinda, K. (2009). Vasoreactivity induced by acetazolamide in patients with vascular dementia versus Alzheimer's disease. *J. Neurol. Sci.* 283, 32–35. doi:10.1016/j.jns.2009.02.363
- Lorenz, M. W., Markus, H. S., Bots, M. L., Rosvall, M., and Sitzer, M. (2007). Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 115, 459–467. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875
- Maalikjy Akkawi, N., Borroni, B., Agosti, C., Pezzini, A., Magoni, M., Rozzini, L., et al. (2003). Volume reduction in cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease: a sonographic study. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 16, 163–169. doi:10.1159/000071005
- Markus, H. S., and Harrison, M. J. (1992). Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke* 23, 668–673. doi:10.1161/01.STR.23.5.668
- Matsuda, H. (2007). Role of neuroimaging in Alzheimer's disease, with emphasis on brain perfusion SPECT. *J. Nucl. Med.* 48, 1289–1300. doi:10.2967/jnumed.106.037218
- Matteis, M., Silvestrini, M., Troisi, E., Bragoni, M., Vernieri, F., and Caltagirone, C. (1998). Cerebral hemodynamic patterns during stimuli tasks in multi-infarct and Alzheimer types of dementia. *Acta Neurol. Scand.* 97, 374–380. doi:10.1111/j.1600-0404.1998.tb05969.x
- McMahon, C. J., McDermott, P., Horsfall, D., Selvarajah, J. R., King, A. T., and Vail, A. (2007). The reproducibility of transcranial Doppler middle cerebral artery velocity measurements: implications for clinical practice. *Br. J. Neurosurg.* 21, 21–27. doi:10.1080/02688690701210539
- Menendez-Gonzalez, M., Garcia-Garcia, J., Calleja, S., Rojo, J., and Ribacoba, R. (2011). Vasomotor reactivity is similarly impaired in patients with Alzheimer's disease and patients with amyloid hemorrhage. *J. Neuroimaging* 21, e83–e85. doi:10.1111/j.1552-6569.2009.00438.x
- Modrego, P. J., Rios, C., Perez Trullen, J. M., Errea, J. M., Garcia-Gomara, M. J., and Sanchez, S. (2008). The cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease and its influence on clinical variables. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.* 23, 91–96. doi:10.1177/1533317507309274
- Modrego, P. J., Rios, C., Perez Trullen, J. M., Garcia-Gomara, M. J., and Errea, J. M. (2009). Carotid intima-media thickness as a predictor of response to cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: an open-label trial. *CNS Drugs* 23, 253–260. doi:10.2165/00023210-200923030-00006
- Mohler, E. R. III, Gornik, H. L., Gerhard-Herman, M., Misra, S., Olin, J. W., and Zierler, E. (2012). ACCF/ACR/AIUM/ASE/ASN/ICAVL/SCAI/SCCT/SIR/SVM/SVS 2012 appropriate use criteria for peripheral vascular ultrasound and physiological testing part I: arterial ultrasound and physiological testing: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American College of Radiology, American Institute of Ultrasound in Medicine, American Society of Echocardiography, American Society of Nephrology, Intersocietal Commission for the Accreditation of Vascular Laboratories, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *J. Vasc. Surg.* 56, e17–e51. doi:10.1016/j.jvs.2012.05.054
- Morovic, S., Jurasic, M. J., Martinic Popovic, I., Seric, V., Lisak, M., and Demarin, V. (2009). Vascular characteristics of patients with dementia. *J. Neurol. Sci.* 283, 41–43. doi:10.1016/j.jns.2009.02.330
- Muller, M., Voges, M., Piepgras, U., and Schimrigk, K. (1995). Assessment of cerebral vasomotor reactivity by transcranial Doppler ultrasound and breath-holding. *Stroke* 26, 96–100.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). (2002). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106, 3143–3421.
- Nemec, J. J., Marwick, T. H., Lorig, R. J., Davison, M. B., Chimowitz, M. I., Litowitz, H., et al. (1991). Comparison of transcranial Doppler ultrasound and transesophageal contrast echocardiography in the detection of interatrial right-to-left shunts. *Am. J. Cardiol.* 68, 1498–1502. doi:10.1016/0002-9149(91)90285-S
- Oishi, M., Mochizuki, Y., and Takasu, T. (1999). Regional differences in cerebrovascular reactivity to acetazolamide in Alzheimer's disease. *J. Clin. Neurosci.* 6, 380–381. doi:10.1054/jocn.1997.0085

- Oka, F., Ishihara, H., Kato, S., Oku, T., Yamane, A., Kunitugu, I., et al. (2013). Cerebral hemodynamic benefits after carotid artery stenting in patients with near occlusion. *J. Vasc. Surg.* 58, 1512–1517. doi:10.1016/j.jvs.2013.05.103
- Pavics, L., Grunwald, F., Reichmann, K., Horn, R., Kitschenberg, A., Hartmann, A., et al. (1999). Regional cerebral blood flow single-photon emission tomography with ^{99m}Tc-HMPAO and the acetazolamide test in the evaluation of vascular and Alzheimer's dementia. *Eur. J. Nucl. Med.* 26, 239–245. doi:10.1007/s002590050383
- Peisker, T., Bartos, A., Skoda, O., Ibrahim, I., and Kalvach, P. (2010). Impact of aging on cerebral vasoregulation and parenchymal integrity. *J. Neurol. Sci.* 299, 112–115. doi:10.1016/j.jns.2010.08.064
- Provinciali, L., Minciotti, P., Ceravolo, G., Angeleri, F., and Sanguinetti, C. M. (1990). Transcranial Doppler sonography as a diagnostic tool in vascular dementia. *Eur. Neurol.* 30, 98–103. doi:10.1159/000117320
- Pugsley, W., Klinger, L., Paschalis, C., Treasure, T., Harrison, M., and Newman, S. (1994). The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke* 25, 1393–1399. doi:10.1161/01.STR.25.7.1393
- Purandare, N., and Burns, A. (2009). Cerebral emboli in the genesis of dementia. *J. Neurol. Sci.* 283, 17–20. doi:10.1016/j.jns.2009.02.306
- Purandare, N., Burns, A., Daly, K. J., Hardacre, J., Morris, J., Macfarlane, G., et al. (2006). Cerebral emboli as a potential cause of Alzheimer's disease and vascular dementia: case-control study. *BMJ* 332, 1119–1124. doi:10.1136/bmj.38814.696493.AE
- Purandare, N., Welsh, S., Hutchinson, S., Riding, G., Burns, A., and McCollum, C. (2005). Cerebral emboli and paradoxical embolisation in dementia: a pilot study. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 20, 12–16. doi:10.1002/gps.1202
- Ries, F., Horn, R., Hillekamp, J., Honisch, C., König, M., and Solymosi, L. (1993). Differentiation of multi-infarct and Alzheimer dementia by intracranial hemodynamic parameters. *Stroke* 24, 228–235. doi:10.1161/01.STR.24.2.228
- Roher, A. E., Garami, Z., Alexandrov, A. V., Kokjohn, T. A., Esh, C. L., Kalback, W. M., et al. (2006). Interaction of cardiovascular disease and neurodegeneration: transcranial Doppler ultrasonography and Alzheimer's disease. *Neurol. Res.* 28, 672–678. doi:10.1179/016164106X130470
- Roher, A. E., Garami, Z., Tyas, S. L., Maarouf, C. L., Kokjohn, T. A., Belohlavek, M., et al. (2011). Transcranial Doppler ultrasound blood flow velocity and pulsatility index as systemic indicators for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 7, 445–455. doi:10.1016/j.jalz.2010.09.002
- Rosengarten, B., Paulsen, S., Molnar, S., Kaschel, R., Gallhofer, B., and Kaps, M. (2006). Acetylcholine esterase inhibitor donepezil improves dynamic cerebrovascular regulation in Alzheimer patients. *J. Neurol.* 253, 58–64. doi:10.1007/s00415-005-0926-5
- Rosengarten, B., Paulsen, S., Molnar, S., Kaschel, R., Gallhofer, B., and Kaps, M. (2007). Activation-flow coupling differentiates between vascular and Alzheimer type of dementia. *J. Neurol. Sci.* 257, 149–154. doi:10.1016/j.jns.2007.01.032
- Ruitenbergh, A., den Heijer, T., Bakker, S. L., van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Hofman, A., et al. (2005). Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: the Rotterdam Study. *Ann. Neurol.* 57, 789–794. doi:10.1002/ana.20493
- Sastry, S., MacNab, A., Daly, K., Ray, S., and McCollum, C. (2009). Transcranial Doppler detection of venous-to-arterial circulation shunts: criteria for patent foramen ovale. *J. Clin. Ultrasound* 37, 276–280. doi:10.1002/jcu.20564
- Schoning, M., and Scheel, P. (1996). Color duplex measurement of cerebral blood flow volume: intra- and interobserver reproducibility and habituation to serial measurements in normal subjects. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 16, 523–531. doi:10.1097/00004647-199605000-00020
- Schoning, M., Walter, J., and Scheel, P. (1994). Estimation of cerebral blood flow through color duplex sonography of the carotid and vertebral arteries in healthy adults. *Stroke* 25, 17–22. doi:10.1161/01.STR.25.1.17
- Schreiber, S. J., Doepf, F., Spruth, E., Kopp, U. A., and Valdueza, J. M. (2005). Ultrasonographic measurement of cerebral blood flow, cerebral circulation time and cerebral blood volume in vascular and Alzheimer's dementia. *J. Neurol.* 252, 1171–1177. doi:10.1007/s00415-005-0826-8
- Shah, N. S., Vidal, J. S., Masaki, K., Petrovitch, H., Ross, G. W., Tilley, C., et al. (2012). Midlife blood pressure, plasma beta-amyloid, and the risk for Alzheimer disease: the Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension* 59, 780–786. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.178962
- Silvestrini, M., Gobbi, B., Pasqualetti, P., Bartolini, M., Baruffaldi, R., Lanciotti, C., et al. (2009). Carotid atherosclerosis and cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 30, 1177–1183. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.11.008
- Silvestrini, M., Pasqualetti, P., Baruffaldi, R., Bartolini, M., Handouk, Y., Matteis, M., et al. (2006). Cerebrovascular reactivity and cognitive decline in patients with Alzheimer disease. *Stroke* 37, 1010–1015. doi:10.1161/01.STR.0000206439.62025.97
- Silvestrini, M., Viticchi, G., Falsetti, L., Balucani, C., Vernieri, F., Cerqua, R., et al. (2011). The role of carotid atherosclerosis in Alzheimer's disease progression. *J. Alzheimers Dis.* 25, 719–726. doi:10.3233/JAD-2011-101968
- Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention Developed in collaboration with the International Atherosclerosis Society. (2011). Appropriate use criteria for carotid intima media thickness testing. *Atherosclerosis* 214, 43–46. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.045
- Stefani, A., Sancesario, G., Pierantozzi, M., Leone, G., Galati, S., Hainsworth, A. H., et al. (2009). CSF biomarkers, impairment of cerebral hemodynamics and degree of cognitive decline in Alzheimer's and mixed dementia. *J. Neurol. Sci.* 283, 109–115. doi:10.1016/j.jns.2009.02.343
- Stein, J. H., Korcarz, C. E., and Post, W. S. (2009). Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: summary and discussion of the American Society of Echocardiography consensus statement. *Prev. Cardiol.* 12, 34–38. doi:10.1111/j.1751-7141.2008.00021.x
- Stoppe, G., Schutze, R., Kogler, A., Staedt, J., Munz, D. L., Emrich, D., et al. (1995). Cerebrovascular reactivity to acetazolamide in (senile) dementia of Alzheimer's type: relationship to disease severity. *Dementia* 6, 73–82.
- Sun, Z. W., Zhu, Y. X., Liu, H. Y., Liu, J., Zhu, X. Q., Zhou, J. N., et al. (2007). Decreased cerebral blood flow velocity in apolipoprotein E epsilon4 allele carriers with mild cognitive impairment. *Eur. J. Neurol.* 14, 150–155. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01579.x
- Sztrihla, L. K., Nemeth, D., Sefcsik, T., and Vecsei, L. (2009). Carotid stenosis and the cognitive function. *J. Neurol. Sci.* 283, 36–40. doi:10.1016/j.jns.2009.02.307
- Teague, S. M., and Sharma, M. K. (1991). Detection of paradoxical cerebral echo contrast embolization by transcranial Doppler ultrasound. *Stroke* 22, 740–745. doi:10.1161/01.STR.22.6.740
- Touboul, P. J., Hennerici, M. G., Meairs, S., Adams, H., Amarenco, P., Bornstein, N., et al. (2012). Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc. Dis.* 34, 290–296. doi:10.1159/000343145
- van Es, A. C., van der Grond, J., ten Dam, V. H., de Craen, A. J., Blauw, G. J., Westendorp, R. G., et al. (2010). Associations between total cerebral blood flow and age related changes of the brain. *PLoS ONE* 5:e9825. doi:10.1371/journal.pone.0009825
- van Oijen, M., de Jong, F. J., Witteman, J. C., Hofman, A., Koudstaal, P. J., and Breteler, M. M. (2007). Atherosclerosis and risk for dementia. *Ann. Neurol.* 61, 403–410. doi:10.1002/ana.21073
- Vicenzini, E., Ricciardi, M. C., Altieri, M., Puccinelli, F., Bonaffini, N., Di Piero, V., et al. (2007). Cerebrovascular reactivity in degenerative and vascular dementia: a transcranial Doppler study. *Eur. Neurol.* 58, 84–89. doi:10.1159/000103642
- Viticchi, G., Falsetti, L., Vernieri, F., Altamura, C., Bartolini, M., Luzzi, S., et al. (2012). Vascular predictors of cognitive decline in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol. Aging* 33, e1–e9. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.11.027
- Wolf, H., Ecke, G. M., Bettin, S., Dietrich, J., and Gertz, H. J. (2000). Do white matter changes contribute to the subsequent development of dementia in patients with mild cognitive impairment? A longitudinal study. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 15, 803–812. doi:10.1002/1099-1166(200009)15:9<803::AID-GPS190>3.3.CO;2-N
- Wollman, D. E., and Prohownik, I. (2003). Sensitivity and specificity of neuroimaging for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Dialogues Clin. Neurosci.* 5, 89–99.
- Wu, C. C., Mungas, D., Petkov, C. I., Eberling, J. L., Zrelak, P. A., Buonocore, M. H., et al. (2002). Brain structure and cognition in a community sample of elderly Latinos. *Neurology* 59, 383–391. doi:10.1212/WNL.59.3.383
- Yamaguchi, F., Meyer, J. S., Yamamoto, M., Sakai, E., and Shaw, T. (1980). Noninvasive regional cerebral blood flow measurements in dementia. *Arch. Neurol.* 37, 410–418. doi:10.1001/archneur.1980.00500560040003

Zavoreo, I., Basic Kes, V., Lisak, M., Marsic, N., Ciliga, D., and Trost Bobic, T. (2013). Cognitive decline and cerebral vasoreactivity in asymptomatic patients with severe internal carotid artery stenosis. *Acta Neurol. Belg.* 113, 453–458. doi:10.1007/s13760-013-0196-4

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Received: 27 September 2013; accepted: 03 January 2014; published online: 21 January 2014.

Citation: Urbanova B, Tomek A, Mikulik R, Magerova H, Horinek D and Hort J (2014) Neurosonological examination: a non-invasive approach for the detection of cerebrovascular impairment in AD. *Front. Behav. Neurosci.* 8:4. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00004

This article was submitted to the journal Frontiers in Behavioral Neuroscience.

Copyright © 2014 Urbanova, Tomek, Mikulik, Magerova, Horinek and Hort. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Příloha 3

Urbanová, B., Tomek, A., Mikulík, R., Magerová, H., Sheardová, K., Hořínek, D., Hort, J.
Vztah vaskulárních rizikových faktorů a Alzheimerovy choroby. *Česká a slovenská
neurologie a neurochirurgie* 2012; 75(6), 694–699.

IF 0,372

Vztah vaskulárních rizikových faktorů a Alzheimerovy choroby

Vascular Risk Factors and Alzheimer's Disease

Souhrn

V přehledové práci jsou shrnuty současné poznatky o vlivu cévních změn mozku a jejich rizikových faktorů na rozvoj a průběh Alzheimerovy choroby. Je diskutováno o časové souvislosti a vzájemné interakci cévních a neurohistopatologických změn pro chorobu typických. Jsou popsány jednotlivé neurovizuální metody detekující cévní změny mozku; nálezy těchto vyšetření jsou korelovány s dopadem na kognitivní funkce či riziko vzniku Alzheimerovy choroby. Nejčastějšími strukturálními změnami provázejícími cévní patologii jsou změny bílé hmoty (white matter lesions) a drobná mozková petechiální krvácení (cerebral microbleeds) zobrazitelné pomocí MR. Funkční změny mozkové perfuze mapuje perfuzní SPECT nebo neurosonologie. Bližší specifikace cévních změn u pacientů s Alzheimerovou chorobou se může stát významným parametrem pro predikci rychlosti progresu onemocnění u pacientů s mírnou kognitivní poruchou nebo počáteční demencí. Rovněž může přispět při stanovení rizika rozvoje Alzheimerovy choroby u asymptomatických seniorů. Především neurosonologické sledování vaskulárních parametrů se pro svou finanční nenáročnost, dostupnost a neinvazivitu jeví jako slibná monitorovací metoda.

Abstract

In this paper, we summarize current knowledge on the impact of vascular brain changes and vascular risk factors on the development and course of Alzheimer's disease. The authors discuss the time relation and interactions between vascular and neurohistopathological changes typical for Alzheimer's disease, commenting on possible underlying mechanisms of their origin. Neuroimaging methods to detect vascular changes in the brain are described; findings of these methods are correlated with an impact on cognitive functions and on the risk of developing Alzheimer's disease reported in the literature. The most common structural changes associated with vascular pathology are white matter lesions and cerebral microbleeds detectable on MRI. Perfusion SPECT and neurosonology monitor functional changes in cerebral perfusion. Detailed description of vascular changes in patients with Alzheimer's disease could become a significant parameter in predicting the disease progression in patients with mild cognitive impairment or incipient dementia and assist in determining the risk of dementia in asymptomatic seniors. Neurosonology, an inexpensive, readily available and non-invasive examination of vascular parameters, is a promising monitoring method.

**B. Urbanová¹, A. Tomek¹,
R. Mikulík², H. Magerová¹,
K. Sheardová², D. Hořínek^{3,4},
J. Hort^{1,3}**

¹ Neurologická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

² Mezinárodní centrum klinického výzkumu (ICRC), Neurologická klinika FN u sv. Anny v Brně

³ Mezinárodní centrum klinického výzkumu (ICRC), FN u sv. Anny v Brně

⁴ Neurochirurgická klinika 1. LF UK a ÚVN Praha



MUDr. Barbora Urbanová
Neurologická klinika
2. LF UK a FN v Motole
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
e-mail:
barbora.urbanova@gmail.com

Přijato k recenzi: 29. 8. 2011

Přijato do tisku: 23. 2. 2012

Klíčová slova

Alzheimerova choroba – vaskulární teorie – vaskulární rizikové faktory – white matter lesions – microbleeds – neurosonologie

Key words

Alzheimer's disease – vascular hypothesis – vascular risk factors – white matter lesions – microbleeds – neurosonology

Podpora

Granty IGA 10331, GAUK 347711, GAČR 309/09/1053.

R. Mikulík, K. Sheardová, J. Hort, A. Tomek a D. Hořínek jsou podporováni z Evropského fondu regionálního rozvoje – Projekt FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123).

Úvod

Výskyt Alzheimerovy choroby (Alzheimer's Disease, AD) roste s věkem, proto v souvislosti se stárnutím populace v rozvinutých zemích počet pacientů s tímto onemocněním významně stoupá [1,2]. V posledních 20 letech byla podrobněji studována koincidence AD s výskytem vaskulárních rizikových faktorů. Je nepochybné, že cévní a neurodegenerativní změny mozku mohou být přítomny současně. Otázkou zůstává jejich vzájemný vztah v patofyziologii AD. Výsledky řady nezávislých epidemiologických studií svědčí pro cévní postižení mozku patrné při AD již ve stadiu mírné kognitivní poruchy (Mild Cognitive Impairment, MCI), tedy ještě před vznikem výrazné mozkové atrofie a rozvojem klinického syndromu demence. Ve snaze nastínit možnou souvislost cévních a neurodegenerativních změn poskytneme v tomto článku informace o vývoji patofyziologických teorií vzniku AD, o výskytu vaskulárních rizikových faktorů a o projevech cévních změn na zobrazovacích vyšetřeních mozku pacientů s tímto onemocněním.

Hypotéza etiologie AD – od amyloidu po vaskulární rizikové faktory

Od objevu choroby v roce 1906, kdy ve stejné době nemoc popsali Alois Alzheimer i český rodák Oskar Fischer [3], prodléla teorie její patogeneze další vývoj.

Jako první vznikla amyloidová hypotéza. Podle ní je na počátku neurodegenerativních změn abnormální štěpení molekuly amyloidového prekurzorového proteinu beta a gama sekretázami. Vzniklý beta amyloid se akumuluje extracelulárně v podobě mikroskopicky viditelných senilních plak. Senilní plaky spolu s neurofibrilárními smotky, tvořenými hyperfosforylovaným strukturním proteinem tau intracelulárně, způsobují ztrátu funkce neuronů, snížení počtu jejich synapsí a jejich odumírání. Na makroskopické úrovni pozorujeme kortikální atrofii nejdříve mediálního temporálního laloku a asociačních korových oblastí, v pozdějších stádiích celého mozku. V souladu s výše uvedenými objevy byly do diagnostických kritérií AD zahrnuty také rozbor mozkomíšního moku [4], kde je prokázáno snížení hladiny beta amyloidu a zvýšení hladiny fosforylovaného tau pro-

teinu [5], a zobrazovací metoda mozku, kde lze vidět výše zmíněnou atrofii [6].

Cerebrovaskulární onemocnění do diagnózy AD podle diagnostických kritérií pro výzkumné účely nepatří [4,7]. Demence spojená s cévními změnami na zobrazovacích metodách mozku (ať již se jedná o onemocnění velkých nebo malých tepen), s ložiskovým neurologickým nálezem (i bez jasné anamnézy iktu), bez mozkové atrofie a bez průkazu likvorových markerů AD byla definována jako demence vaskulární [8].

Často však nacházíme projevy AD i cerebrovaskulárního postižení zároveň. Toto onemocnění je označováno jako demence smíšená a neexistují pro něj jednoznačná diagnostická kritéria. V praxi k této diagnóze pravděpodobně nejčastěji vede charakter kognitivního deficitu typický pro AD a nález výraznějších cévních změn na zobrazovací metodě mozku nebo jiné projevy aterosklerózy v anamnéze či v klinickém vyšetření.

V souvislosti s výše uvedenými fakty je zajímavé, že i u pacientů, kteří byli zahrnuti do epidemiologických studií jako pacienti s AD (a splnili tak diagnostická kritéria pro AD), nacházíme vaskulární projevy a rizika častěji než u kognitivně intaktní populace. Tyto objevy vedly ke vzniku alternativních hypotéz k výše uvedenému klasické amyloidové hypotéze. Podle některých vaskulárních hypotéz rozvoje AD [9–11] stojí na počátku neurodegenerativního procesu cévní změny.

Ve vývoji patofyziologické teorie vzniku AD sehrály velkou roli výsledky studií zaměřených na vaskulární rizikové faktory u AD. O nich pojednáme v následující části.

Vaskulární rizikové faktory AD

Důkazy o tom, že vaskulární rizikové faktory se u AD vyskytují častěji než u zdravé populace a že cerebrovaskulární onemocnění zhoršuje klinický průběh AD, se začaly hromadit přibližně od začátku 90. let. Dosud byly těchto faktorů identifikovány desítky. Mezi nejvýznamnější patří hypertenze, diabetes mellitus a hypercholesterolemie [6,7].

Nejvýznamnějším vaskulárním rizikovým faktorem je hypertenze. V prevenci syndromu demence obecně, včetně demence při AD, je pravděpodobně faktorem nejvíce studovaným. U pacientů s AD byla více autory prokázána hypertenze

spíše anamnesticky. V jedné z longitudinálních studií byly zjištěny vyšší hodnoty krevního tlaku u 70letých osob, u kterých se rozvinula AD o 10 až 15 let později, včetně většího množství senilních plaků a neurofibrilárních smotků [12]. V okamžiku rozvoje demence jsou však již přítomny spíše nižší hodnoty krevního tlaku a jeho celková dysregulace, pravděpodobně daná progredujícím poškozením mozku. Významné informace pocházejí také z intervenčních studií, přestože ani jejich výsledky nemusí být vždy zcela jednoznačné díky velkému počtu ztracených pacientů v průběhu studie a aktivní léčbě hypertenze i v placebo skupinách [13]. Čtyři z šesti velkých intervenčních studií zaměřených na vliv různých tříd antihypertenziv na kognici (bez ohledu na etiologii kognitivního deficitu) u vaskulárně rizikových pacientů neprokázaly pozitivní efekt těchto léků [14–17]. Pozitivní vliv na demenci (syndrom demence obecně) u starších lidí prokázala pouze studie s kalciovým blokátorem nitrendipinem (SYST-EUR) [18]. Neuroprotektivní vliv blokátorů kalciových kanálů však podle některých autorů nesouvisí se snížením krevního tlaku, nýbrž s možným přímým působením nitrendipinu na influx kalcia do neuronů [19]. Jedno by se tedy o podobný mechanismus účinku, jaký je patrný například u memantinu, léku používaného v léčbě středně těžké AD [20].

Významná ve vztahu k AD je dále zejména studie léčby hypertenze u velmi starých lidí (HYVET) [21], která obsahuje metaanalýzu předchozích studií. Tvrdí, že většina z nich nemohla dostatečně detekovat rozdíly v konverzi do demence, neboť byla zastavena již při dosažení kardiovaskulárních cílů, tedy ve vztahu k ozřejmení rizika demence příliš brzy. Podporuje poznatek, že léčba hypertenze významně snižuje riziko rozvoje AD. Vzhledem k výše uvedeným nálezům nelze však zatím udělat jasný závěr ohledně ideálního trvání léčby v rámci prevence AD a ohledně vlivu této léčby na progresi již rozvinuté AD.

Druhým nejvýznamnějším vaskulárním rizikovým faktorem je diabetes mellitus (DM). Byla prokázána pozitivní asociace mezi DM 2. typu a AD [22] a někteří autoři v této souvislosti dokonce hovoří o diabetu 3. typu [23]. Byla zjištěna větší inzulinorezistence nejen u pacientů s MCI či již rozvinutou demencí, ale dokonce

i před rozvojem samotné MCI [24]. Uvažuje se o vlivu DM na mikrocirkulaci, ale také o přímém vlivu glukózy na odumírání neuronů a o interakci konečných produktů glykace se senilními plaky a neurofibrilárními smotky [25]. Následné léčebné pokusy antidiabetikem rosiglitazon však nebyly úspěšné. Podskupina pacientů bez epsilon 4 alely pro apolipoprotein E (ApoE4) však jevila trend v odpovědávosti na rosiglitazon [26,27]. Pozitivní vliv nebyl prokázán ani v případě gliklazidu s modifikovaným uvolňováním [28].

Dalším významným vaskulárním rizikovým faktorem je hypercholesterolemie považovaná za nezávislý rizikový faktor AD [29]. Není jasné, jakou roli zde hraje přítomnost ApoE4 alely. Její nosičství je spojeno s hypercholesterolemií, s častějším výskytem aterosklerózy, kardiovaskulárních onemocnění [30] i s vyšším výskytem AD [31]. Léčba statiny (simvastatin, pravastatin, atorvastatin) však navzdory očekávání neovlivňuje kognitivní poruchu, bez ohledu na její etiologii [32–34].

K intervenčním, placebem kontrolovaným studiím je nutno podotknout, že jejich proveditelnost je ze zjevných etických důvodů omezená. Zvláště u studií zaměřených primárně na vaskulární rizikové faktory u vysoce rizikových pacientů je obtížné dosáhnout dostatečného kontrastu mezi pokusnou skupinou a skupinou dostávající placebo (aktivní léčba i v placebo skupinách). V mnoha případech tedy spíše než o neúčinnost léčby může jít o zkreslení výsledku pravidly placebo studií, a někteří autoři proto navrhuji srovnávat spíše standardní léčebný postup s postupem intenzifikovaným.

Od epidemiologických zjištění přejdeme k možným patofyziologickým mechanismům a jejich projevům na zobrazovacích metodách.

Projevy cévního postižení u ACH na zobrazovacích metodách

Odhalení výskytu vaskulárních rizikových faktorů u pacientů s AD podnítilo výzkum v oblasti cévního postižení, především jeho projevů na neurozobrazovacích metodách. Cévní změny je možné ze strukturálního hlediska dobře sledovat na MR mozku nebo z funkčního hlediska pomocí perfuzního SPECT či neurosonologie. Zde se budeme zabývat lézemi bílé hmoty (White Matter Lesions, WML), drobnými

petechiálními hemoragiemi (Cerebral MicroBleeds, CMB) a dále změnami mozkové perфуze.

A. Léze bílé hmoty (White Matter Lesions, WML)

WML jsou oblasti zvýšeného signálu na T2 vážených a FLAIR sekvencích na MR mozku. Přesný mechanismus jejich vzniku není znám, mohou být mimo jiné projevem poškození malých cév mozku, zářetů a demyelinizace [35]. Vyskytují se i u zdravých osob, jejich rozsah roste s věkem [36,37] a jsou běžným nálezem na MR mozku starých lidí. Byla vyvinuta řada vizuálních škál pro hodnocení anatomické distribuce a rozsahu těchto lézí [38]. Často používanou škálou je poměrně jednoduchá Fazekasova škála [39].

Zajímá nás především výskyt WML u pacientů s vaskulárními rizikovými faktory a kognitivní poruchou. Není příliš překvapivá signifikantní souvislost WML s klasickými vaskulárními riziky (cévní mozková příhoda, infarkt myokardu, hypertenze, hypercholesterolemie) u osob nad 65 let věku, jak ji prokázala Rotterdamská studie. Tato studie ale navrhla také možnou souvislost s kognitivní poruchou [40] (MCI nebo manifestní demencí, bez rozlišení etiologie) a ta byla potvrzena pozdějšími pracemi [41,42]. Navíc větší rozsah WML u pacientů s MCI zvyšuje pravděpodobnost a rychlost progresu do demence [43]. Rozdíl v rozsahu WML u MCI a zdravých kontrol byl významnější u MCI s dominující poruchou paměti (amnestická MCI) než u MCI s postižením většího počtu kognitivních funkcí [44]. Je známo, že amnestická MCI progreduje do AD častěji než ostatní typy MCI [45]. Tento fakt by mohl svědčit pro potenciaci patogenetických mechanismů. Koncept vylučující při přítomnosti cévních změn diagnózu AD tedy již není zcela platný, jak potvrzují i revidovaná kritéria EFNS sloužící ke klinickým účelům pro diagnózu AD z roku 2010 [6] (zatím poslední do češtiny přeložená kritéria jsou z roku 2008 [1]).

Pozornost je zaměřena také na anatomickou lokalizaci WML, protože se má za to, že léze v různých lokalizacích mohou mít různý původ. Často jsou děleny na periventrikulární a hluboké a podle některých studií rozsah periventrikulárních lézí pozitivně koreluje s věkem, vaskulárními RF a kognitivní poruchou [46–49]. Kromě tohoto dělení byla naznačena také an-

tero-posteriorní diferenciacie (s větším postižením frontálních oblastí u kognitivně zdravých osob a dominujícím postižením posteriorních periventrikulárních oblastí u pacientů s AD), která již korelaci s vaskulárními RF nemá [50].

B. Mozkové mikrohemoragie (Cerebral MicroBleeds, CMB)

CMB (malé tečkovité hyposignály na gradient echo T2 vážených sekvencích MR) jsou také projevem cévního postižení na MR mozku. Histologicky jde o fokální únik hemosiderinu z poškozených malých cév [51]. Jejich výskyt je ve srovnání s běžnou populací vyšší mimo jiné u AD a hemoragických cévních mozkových příhod [52–55].

Etiologie CMB není přesně známá, ale vzhledem k rozdílné preferenční lokalizaci CMB u různých pacientů existují pravděpodobně nejméně dva mechanismy jejich vzniku. Dle histopatologických studií jsou CMB lokalizované hluboko v bílé hmotě a infratentoriálně spojovány s hypertenzní angiopatií [51]. U převážně kortiko-subkortikální lokalizace CMB se předpokládá souvislost s cerebrální amyloidní angiopatií (CAA – akumulace amyloidu ve stěnách cév a kolem nich) [51]. Pro kombinovanou etiologii CMB u AD svědčí jednak výskyt CMB v obou výše zmíněných lokalizacích [51] (avšak převažující postižení kortiko-subkortikální) a jednak kombinace výše uvedených patologických mechanismů u těchto pacientů – za prvé častá přítomnost hypertenze (i anamnesticky) [12] a za druhé přítomnost CAA u většiny pacientů s AD (CAA je dokonce považována za hlavní patologický znak AD) [56].

Některými autory jsou CMB považovány za společný produkt dvou patofyziologických mechanismů (spojovací článek amyloidové a vaskulární hypotézy) vedoucí k následné degeneraci [57]. Byla prokázána souvislost kortiko-subkortikální lokalizace CMB s ApoE4 genotypem [58] a s výrazněji sníženou hladinou beta amyloidu v mozkomíšním moku [59].

Vzhledem k výskytu CMB pouze přibližně u čtvrtiny pacientů s AD se debatuje o tom, zda pacienti s AD a CMB představují určitou podskupinu s mírně odlišným klinickým průběhem a zasluhují odlišný terapeutický přístup, či zda CMB jsou pouze projevem těžšího postižení. Klinický význam CMB není jasný, souvis-

lost s výkonem v neuropsychologických testech u AD nebyla prokázána [55], ale byla prokázána souvislost s progresí MCI do demence [60].

C. Perfuzní parametry

Perfuzní SPECT

Jedním z vyšetření, které podává informaci o mozkové perfuzi, je SPECT. Informuje nejen o celkové mozkové perfuzi, ale také o rozdílech v různých částech mozku.

Regionální rozdíly v mozkové perfuzi jsou u AD výrazné. U pacientů s již rozvinutou AD dominuje snížení perfuze především v temporoparietální kůře korelující pozitivně s tíží choroby [61]. Odpovídá i nálezu velkého množství senilních plaků a neurofibrilárních smotků [62] v těchto oblastech na post mortem analýzách mozků pacientů s AD.

Regionální hypoperfuzie je pozorována i u pacientů s prodromální AD studovanou na rodinách s mutací genu pro presenilin 1 (se 100% penetrancí způsobuje familiální AD). Mezi oblasti postižené hypoperfuzí u těchto pacientů patří amygdala, hipokampus, gyrus cinguli [63]. Ve srovnání pacientů s MCI se zdravými osobami byla zjištěna hypoperfuzie opět v komplexu hipokampus-amygdala, gyrus cinguli, předním thalamu a prefrontálním kortexu [64]. V longitudinálním sledování byly jako další na řadě hypoperfuzí postiženy především výrazně levý hipokampus a gyrus parahipocampalis [64]. V dalším průběhu (již manifestní AD) pak dominuje postižení rozsáhlých oblastí mozkové kůry, jak bylo uvedeno výše [61,65].

Oblasti regionální hypoperfuzie jsou konzistentní jak s patologickými nálezy (senilní plaky a neurofibrilární smotky v těchto oblastech), tak s klinickými projevy choroby. Prvním projevem je obvykle porucha paměti, především ukládání, čemuž odpovídá postižení hipokampální formace, gyrus cinguli posterior a předního thalamu [66]. Dále následuje porucha exekutivních funkcí, kde se uvažuje o důležité roli právě prefrontálního kortexu a kaudální část gyrus cinguli anterior [66], které jsou silně propojeny jednak vzájemně a jednak s paměťovými strukturami [67].

Regionální hypoperfuzie je pravděpodobně dána sníženou úrovní metabolismu degenerujících neuronů v těchto oblastech. Zajímavým nálezem je hypo-

perfuze temporoparietálních oblastí také u prodromální AD, neboť v tomto stadiu ještě neodpovídá klinice ani neuropatologickému obrazu [68].

Neurosonologie

Neurosonologické vyšetření představuje atraktivní způsob hodnocení cévních změn, neboť je poměrně jednoduché, levné a neinvazivní. Lze hodnotit průtokové rychlosti ve velkých intrakraniálních tepnách, z nich výpočtem odvodit indexy informující o odporu cév, a různými způsoby zhodnotit cerebrovaskulární reaktivitu neboli schopnost mozkové cirkulace zvýšit průtok v reakci na hypoxii.

Průtokové rychlosti a cerebrovaskulární reaktivita se obecně zhoršují s věkem [69]. U pacientů s AD jsou průtokové rychlosti a objem celkové mozkové perfuze horší ve srovnání se zdravou kontrolní populací [70]. To není vzhledem k mozkové atrofii překvapivé. Několik prací prokázalo horší také rezistenční index a cerebrovaskulární reaktivitu (na různé podněty způsobující hypoxii), což by mohlo svědčit o zvýšeném odporu a poruše autoregulačních schopností malých cév. Výsledky v této oblasti jsou však různorodé [71–73].

Zajímavé je sledování vývoje neurosonologických parametrů mozkové perfuze v čase. Jednou z longitudinálních studií byla prokázána signifikantní korelace zhoršené cerebrovaskulární reaktivity s progresí kognitivního deficitu u pacientů s AD. Tento nálezu však rovněž neumožňuje interpretovat patofyziologický vztah vaskulárních faktorů ke kognitivnímu deficitu. Dále ovšem bylo zjištěno, že čím lepší je cerebrovaskulární reaktivita, tím menší je šance na zhoršení skóre v kognitivních testech. Je tedy naznačena možnost jakési predikce rychlosti progresu kognitivního deficitu v závislosti na postižení mozkové perfuze [74].

Dalším vyšetřitelným parametrem je míra mozkové mikroembolizace, kterou lze stanovit pomocí kontinuálního transkraniálního monitorování. Mnoho prací na toto téma není, nicméně byl prokázán signifikantně vyšší výskyt transkraniálně zjišťované mikroembolizace u AD i u VD než u zdravých kontrol. Nebyl však prokázán původ mikroembolů z aterosklerotického postižení karotid [75]. To se dá dobře hodnotit mimo jiné pomocí hodnoty intimomediální šíře a. carotis communis. Zvýšená hodnota je obecně první

známkou aterosklerózy tepen a je spojena s vyšším kardiovaskulárním a cerebrovaskulárním rizikem [76]. Její vyšší hodnoty byly nalezeny právě také u pacientů s AD ve srovnání se zdravou populací, přičemž širší IMT korelovala s tíží kognitivního deficitu u AD i vaskulární demence [77–79]. Některé práce však tuto souvislost nepotvrdily [80].

Závěr

V popředí patofyziologických hypotéz AD stojí stále hypotéza amyloidová. Řada velkých intervenčních studií s léky na AD však selhala, proto někteří autoři tuto teorii zpochybňují. To je i jedním z důvodů, proč jsme se pokusili v tomto článku znovu obrátit pozornost k možným jiným příčinám AD. Při rozvoji onemocnění se nepochybně uplatňuje více faktorů, které na sebe navazují nebo mohou probíhat i současně. Jedním z faktorů, jenž může v etiologii AD hrát podceňovanou roli, se zdá být vaskulární patologie. Vzhledem k tomu, že některé vaskulární rizikové faktory nebo symptomy cévního postižení se dají ovlivnit léčbou, mělo by být cílem ovlivnit je ještě před rozvojem kognitivního deficitu.

Literatura

1. Ressler P, Hort J, Rektorová I, Rusina R, Linek V, Sheardová K. Doporučené postupy pro diagnostiku Alzheimerovy nemoci a dalších onemocnění spojených s demencí. *Cesk Slov Neurol N* 2008; 71/104(4): 494–501.
2. Sheardová K, Hort J, Rusina R, Bartoš A, Linek V, Ressler P et al. Doporučené postupy pro terapii Alzheimerovy nemoci a ostatních demencí. *Neurologie Praxi* 2009; 10(1): 28–31.
3. Goedert M. Oskar Fischer and the study of dementia. *Brain* 2009; 132(Pt 4): 1102–1111.
4. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6(8): 734–746.
5. Hort J, Glosová L, Vyhnanek M, Bojar M, Škoda D, Hladíková M. Tau protein a beta amyloid v likvoru u Alzheimerovy choroby. *Cesk Slov Neurol N* 2007; 70/103(1): 30–36.
6. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorová I et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2010; 17(10): 1236–1248.
7. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH et al. 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. *Alzheimers Dement* 2011; 7(3): 263–269.
8. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the

VZTAH VASKULÁRNÍCH RIZIKOVÝCH FAKTORŮ A ALZHEIMEROVY CHOROBY

- NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43(2): 250–260.
9. de la Torre JC, Mussivand T. Can disturbed brain microcirculation cause Alzheimer's disease? *Neurol Res* 1993; 15(3): 146–153.
 10. de la Torre JC. The vascular hypothesis of Alzheimer's disease: bench to bedside and beyond. *Neurodegener Dis* 2010; 7(1–3): 116–121.
 11. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 1997; 277(10): 813–817.
 12. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347(9009): 1141–1145.
 13. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD004034.
 14. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B et al. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21(5): 875–886.
 15. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S et al. PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163(9): 1069–1075.
 16. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265(24): 3255–3264.
 17. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. Is the cognitive function of older patients affected by anti-hypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ* 1996; 312(7034): 801–815.
 18. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352(9137): 1347–1351.
 19. Breteler MM. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiol Aging* 2000; 21(2): 153–160.
 20. Sakka P, Tsolaki M, Hort J, Hager K, Soininen H, López Pousa S et al. Effectiveness of open-label donepezil treatment in patients with Alzheimer's disease discontinuing memantine monotherapy. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(12): 3153–3165.
 21. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C et al. HYVET investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7(8): 683–689.
 22. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 1999; 53(9): 1937–1942.
 23. Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease – is this type 3 diabetes? *J Alzheimers Dis* 2005; 7(1): 63–80.
 24. Baker LD, Cross DJ, Minoshima S, Belongia D, Watson GS, Craft S. Insulin resistance and Alzheimer-like reductions in regional cerebral glucose metabolism for cognitively normal adults with prediabetes or early type 2 diabetes. *Arch Neurol* 2011; 68(1): 51–57.
 25. Sasaki N, Fukatsu R, Tsuzuki K, Hayashi Y, Yoshida T, Fujii N et al. Advanced glycation end products in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Am J Pathol* 1998; 153(4): 1149–1155.
 26. Tzimopoulou S, Cunningham VJ, Nichols TE, Searle G, Bird NP, Mistry P et al. A multi-center randomized proof-of-concept clinical trial applying [1F] FDG-PET for evaluation of metabolic therapy with rosiglitazone XR in mild to moderate Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010; 22(4): 1241–1256.
 27. Gold M, Alderton C, Zvartau-Hind M, Egginton S, Saunders AM, Irizarry M et al. Rosiglitazone monotherapy in mild-to-moderate Alzheimer's disease: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 30(2): 131–146.
 28. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560–2572.
 29. Ntnkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, Erkinjuntti T, Ehnholm C, Kivinen P et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 1998; 17(1): 14–20.
 30. van Bockxmeer FM, Mamotte CD. Apolipoprotein epsilon 4 homozygosity in young men with coronary heart disease. *Lancet* 1992; 340(8824): 879–880.
 31. Brouwers N, Slegers K, van Broeckhoven C. Molecular genetics of Alzheimer's disease: an update. *Ann Med* 2008; 40(8): 562–583.
 32. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9326): 7–22.
 33. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM et al. PROSPER study group. PROSpective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9346): 1623–1630.
 34. McGuinness B, O'Hare J, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8: CD007514.
 35. Clarke C, Howard R, Rossor M, Shorvon S. *Neurology: a Queen Square textbook*. 1st ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd 2009.
 36. DeCarli C, Massaro J, Harvey D, Hald J, Tullberg M, Au R et al. Measures of brain morphology and infarction in the Framingham heart study: establishing what is normal. *Neurobiol Aging* 2005; 26(4): 491–510.
 37. Christiansen P, Larsson HB, Thomsen C, Wieslander SB, Henriksen O. Age dependent white matter lesions and brain volume changes in healthy volunteers. *Acta Radiol* 1994; 35(2): 117–122.
 38. Scheltens P, Erkinjuntti T, Leys D, Wahlund LO, Inzitari D, del Ser T et al. White matter changes on CT and MRI: an overview of visual rating scales. European Task Force on Age-Related White Matter Changes. *Eur Neurol* 1998; 39(2): 80–89.
 39. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149(2): 351–356.
 40. Breteler MM, van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ, van den Hout JH et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology* 1994; 44(7): 1246–1252.
 41. DeCarli C, Miller BL, Swan GE, Reed T, Wolf PA, Carmelli D. Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study. *Arch Neurol* 2001; 58(4): 643–647.
 42. Wu CC, Mungas D, Petkov CI, Eberling JL, Zrelak PA, Buonocore MH et al. Brain structure and cognition in a community sample of elderly Latinos. *Neurology* 2002; 59(3): 383–391.
 43. Wolf H, Ecke GM, Bettin S, Dietrich J, Gertz HJ. Do white matter changes contribute to the subsequent development of dementia in patients with mild cognitive impairment? A longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15(9): 803–812.
 44. Lopez OL, Jagust WJ, Dulberg C, Becker JT, DeKosky ST, Fitzpatrick A et al. Risk factors for mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 2. *Arch Neurol* 2003; 60(10): 1394–1399.
 45. Magerová H, Vyhňálek M, Laczó J, Bojar M, Hort J. Přínos vyšetření číchu v časné diagnostice demencí neurodegenerativní etiologie. *Cesk Slov Neurol N* 2008; 71/104(3): 298–302.
 46. De Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, van Gijn J et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain* 2002; 125(4): 765–772.
 47. de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, Hofman A, Jolles J, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and subjective cognitive dysfunction: the Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2001; 56(11): 1539–1545.
 48. Ylikoski R, Ylikoski A, Erkinjuntti T, Sulkava R, Raininko R, Tilvis R. White matter changes in healthy elderly persons correlate with attention and speed of mental processing. *Arch Neurol* 1993; 50(8): 818–824.
 49. Mirsner TR, Lee DH, Wong CJ, Diaz JF, Fox AJ, Hachinski VC et al. Clinical correlates of white-matter changes on magnetic resonance imaging scans of the brain. *Arch Neurol* 1991; 48(10): 1015–1021.
 50. Yoshita M, Fletcher E, Harvey D, Ortega M, Martinez O, Mungas DM et al. Extent and distribution of white matter hyperintensities in normal aging, MCI, and AD. *Neurology* 2006; 67(12): 2192–2198.
 51. Fazekas F, Kleinert R, Roob G, Kleinert G, Kapeller P, Schmidt R et al. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20(4): 637–642.
 52. Nakata Y, Shiga K, Yoshikawa K, Mizuno T, Mori S, Yamada K et al. Subclinical brain hemorrhages in Alzheimer's disease: evaluation by magnetic resonance T2*-weighted images. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 977: 169–172.
 53. Hanyu H, Tanaka Y, Shimizu S, Takasaki M, Abe K. Cerebral microbleeds in Alzheimer's disease. *J Neurol* 2003; 250(12): 1496–1497.
 54. Cordonnier C, van der Flier WM, Sluiter JD, Leys D, Barkhof F, Scheltens P. Prevalence and severity of microbleeds in a memory clinic setting. *Neurology* 2006; 66(9): 1356–1360.
 55. Pettersen JA, Sathiyamoorthy G, Gao FQ, Szilagy G, Nadkarni NK, St George-Hyslop P et al. Microbleed topography, leukoaraiosis, and cognition in probable Alzheimer disease from the Sunnybrook dementia study. *Arch Neurol* 2008; 65(6): 790–795.
 56. Kalaria RN, Ballard C. Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13 (Suppl 3): S115–S123.
 57. Cordonnier C, van der Flier WM. Brain microbleeds and Alzheimer's disease: innocent observation or key player? *Brain* 2011; 134(2): 335–344.

58. Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA, Wiepolski PA, Niessen WJ, Hofman A et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2008; 70(14): 1208–1214.
59. Goos JD, Kester MI, Barkhof F, Klein M, Blankenstein MA, Scheltens P et al. Patients with Alzheimer disease with multiple microbleeds: relation with cerebrospinal fluid biomarkers and cognition. *Stroke* 2009; 40(11): 3455–3460.
60. Kirsch W, McAuley G, Holshouser B, Petersen F, Ayaz M, Vinters HV et al. Serial susceptibility weighted MRI measures brain iron and microbleeds in dementia. *J Alzheimers Dis* 2009; 17(3): 599–609.
61. DeKosky ST, Shih WJ, Schmitt FA, Coupal J, Kirkpatrick C. Assessing utility of single photon emission computed tomography (SPECT) scan in Alzheimer disease: correlation with cognitive severity. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1990; 4(1): 14–23.
62. Jobst KA, Barnettson LP, Shepstone BJ. Accurate prediction of histologically confirmed Alzheimer's disease and the differential diagnosis of dementia: the use of NINCDS-ADRDA and DSM-III-R criteria, SPECT, X-ray CT, and Apo E4 in medial temporal lobe dementias. Oxford Project to Investigate Memory and Aging. *Int Psychogeriatr* 1998; 10(3): 271–302.
63. Johnson KA, Lopera F, Jones K, Becker A, Sperling R, Hilson J et al. Presenilin-1-associated abnormalities in regional cerebral perfusion. *Neurology* 2001; 56(11): 1545–1551.
64. Johnson KA, Jones K, Holman BL, Becker JA, Spiers PA, Satlin A et al. Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology* 1998; 50(6): 1563–1571.
65. Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Uno M, Kunihiro T et al. Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 2000; 41(7): 1155–1162.
66. Johnson KA, Albert MS. Perfusion abnormalities in prodromal AD. *Neurobiol Aging* 2000; 21(2): 289–292.
67. Arikuni T, Sako H, Murata A. Ipsilateral connections of the anterior cingulate cortex with the frontal and medial temporal cortices in the macaque monkey. *Neurosci Res* 1994; 21(1): 19–39.
68. Meguro K, Blaizot X, Kondoh Y, Le Mestric C, Baron JC, Chavoix C. Neocortical and hippocampal glucose hypometabolism following neurotoxic lesions of the entorhinal and perirhinal cortices in the non-human primate as shown by PET. Implications for Alzheimer's disease. *Brain* 1999; 122(Pt 8): 1519–1531.
69. Peisker T, Bartos A, Skoda O, Ibrahim I, Kalvach P. Impact of aging on cerebral vasoregulation and parenchymal integrity. *J Neurol Sci* 2010; 299(1–2): 112–115.
70. Stefani A, Sancesario G, Pierantozzi M, Leone G, Galati S, Hainsworth AH et al. CSF biomarkers, impairment of cerebral hemodynamics and degree of cognitive decline in Alzheimer's and mixed dementia. *J Neurol Sci* 2009; 283(1–2): 109–115.
71. Bär KJ, Boettger MK, Seidler N, Mentzel HJ, Terborg C, Sauer H. Influence of galantamine on vasomotor reactivity in Alzheimer's disease and vascular dementia due to cerebral microangiopathy. *Stroke* 2007; 38(12): 3186–3192.
72. Claassen JA, Diaz-Arrastia R, Martin-Cook K, Levine BD, Zhang R. Altered cerebral hemodynamics in early Alzheimer disease: a pilot study using transcranial Doppler. *J Alzheimers Dis* 2009; 17(3): 621–629.
73. Asil T, Uzuner N. Differentiation of vascular dementia and Alzheimer disease: a functional transcranial Doppler ultrasonographic study. *J Ultrasound Med* 2005; 24(8): 1065–1070.
74. Silvestrini M, Pasqualetti P, Baruffaldi R, Bartolini M, Handouk Y, Matteis M et al. Cerebrovascular reactivity and cognitive decline in patients with Alzheimer disease. *Stroke* 2006; 37(4): 1010–1015.
75. Purandare N, Burns A, Daly KJ, Hardicre J, Morris J, Macfarlane G et al. Cerebral emboli as a potential cause of Alzheimer's disease and vascular dementia: case-control study. *BMJ* 2006; 332(7550): 1119–1124.
76. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96(5): 1432–1437.
77. Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slooter AJ, van Harskamp F et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 1997; 349(9046): 151–154.
78. Silvestrini M, Gobbi B, Pasqualetti P, Bartolini M, Baruffaldi R, Lanciotti C et al. Carotid atherosclerosis and cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2009; 30(8): 1177–1183.
79. Jurasic MJ, Popovic IM, Morovic S, Trkanjec Z, Seric V, Demarin V. Can beta stiffness index be proposed as risk factor for dementia. *J Neurol Sci* 2009; 283(1–2): 13–16.
80. Modrego PJ, Rios C, Pérez Trullen JM, Errea JM, García-Gómara MJ, Sanchez S. The cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease and its influence on clinical variables. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2008; 23(1): 91–96.

Mental Dysfunctions & Other Non-Motor Features in Parkinson's Disease & Related Disorders

SAVE THE DATE

MDPD 2013
Seoul, South Korea
April 18-21, 2013

9TH INTERNATIONAL CONGRESS ON MENTAL DISORDERS & OTHER NON-MOTOR FEATURES IN PARKINSON'S DISEASE AND RELATED DISORDERS
파킨슨병 및 관련 질환에서 정신 장애 및 기타 비운동 증상에 관한 제9차 국제 회의

www.kenes.com/mdpd2013

Scan this code with your smart phone:

[kenes.com/MDPD2013](http://www.kenes.com/MDPD2013)
Need a code reader for your phone?
<http://get.neoreader.com>

kenes international
a Kenes Group company

Příloha 4

Tomek, A., Urbanová, B.,^[SEP] Magerová, H., Marková, H., Paulasová Schwabová, J., Janský, P., Růžičková, T., Mokrišová,^[SEP] Laczó, J., Vyhnálek, M., Hort, J. Neurosonologické markery predikce kognitivní deteriorace. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2017; 80/113(4), 409-417.

IF 0,508

Neurosonologické markery predikce kognitivní deteriorace

Neurosonological Markers Predicting Cognitive Deterioration

Souhrn

Úvod: Vaskulární změny mozku ovlivňují riziko rozvoje i rychlost progresu Alzheimerovy choroby (AD). Primárním cílem studie bylo ověřit prediktivní hodnotu neurosonologických parametrů mozkové mikroangiopatie – indexu rezistence (RI) a indexu zadržetí dechu (BHI) pro rozvoj AD demence u starší nedementní populace. Vedlejším cílem bylo porovnání RI a BHI s dalšími vaskulárními biomarkery. **Soubor a metodika:** Do prospektivní studie byli zařazeni pacienti s mírnou kognitivní poruchou (MCI) a subjektivním kognitivním poklesem (SCD). Jako kontrolní skupina byli vyšetřeni pacienti s prokázanou AD demencí. Všichni pacienti podstoupili neuropsychologické vyšetření, MR mozku, neurosonologické vyšetření vč. stanovení RI a BHI ve střední mozkové tepně (ACM). **Výsledky:** Analyzováno bylo 113 z 183 skrínovaných pacientů s diagnózou MCI (n = 38), SCD (n = 49) a prokázanou AD (n = 26). Během průměrné doby sledování 40 měsíců konvertovalo do demence 23 (26,4 %) z 87 zařazených pacientů s MCI a SCD. Skupina s konverzí vykazovala nižší BHI pro obě hemisféry, hodnoty RI se významně nelišily. Dle ROC analýzy predikci konverze nejpřesněji určovaly hodnoty BHI 0,50 pro levou a 0,57 pro pravou ACM (Z-skóre BHI < 0). Riziko konverze do demence pro Z-skóre BHI < 0 bylo 5,61 (95%CI 1,66–18,97). Pacienti s konverzí vykazovali významně vyšší věk, nižší index tělesné hmotnosti, častější výskyt ischemické choroby srdeční, alely $\epsilon 4$ APOE, atrofie hipokampů a vaskulárních změn bílé hmoty mozku. **Závěr:** Vyšetření BHI lze využít jako neurosonologický marker konverze do demence u pacientů s MCI a SCD. BHI < 0,50 pro levou a BHI < 0,57 pro pravou ACM vykazují nejvyšší prediktivní hodnotu.

Abstract

Introduction: Vascular brain changes and risk factors play a role in development and progression of Alzheimer's disease (AD). The primary aim of our study was to determine the predictive value of neurosonological biomarkers of cerebral microvasculature – resistance index (RI) and breath-holding index (BHI) for the development AD dementia in the older non-demented population. The secondary aim was to compare RI and BHI with other vascular biomarkers. **Methods:** A prospective study with patients with mild cognitive impairment (MCI), subjective memory complaints (SCD) and AD dementia patients as controls. All subjects underwent a detailed neuropsychology examination, brain magnetic resonance imaging and transcranial colour-coded sonography, including the evaluation of BHI and RI in the middle cerebral artery (MCA). **Results:** One hundred and eighty-three patients were enrolled, of which 113 patients with a diagnosis of MCI (n = 38), SCD (n = 49) and AD (n = 26) were included in the analysis. During the follow-up period (mean 40 months), 23 (26.4%) patients converted to dementia. Patients in the conversion group had a significantly lower BHI for both hemispheres; there was no significant difference in the RI values. The ROC analysis showed the cut-off values of BHI = 0.50 for left and BHI = 0.57 for right MCA (Z-score BHI < 0) to be the best predictive factors for dementia conversion. The hazard ratio (HR) of AD conversion for Z-score BHI < 0 was 5.61 (95%CI 1.66–18.97). The patients with conversion also had a significantly higher age, lower body mass index, higher frequency of ischaemic heart disease, APOE $\epsilon 4$ allele and more severe hippocampal atrophy and vascular white matter lesions. **Conclusion:** BHI measurement seems to be the most useful neurosonological marker of AD conversion. In our study, BHI = 0.50 for left MCA and BHI = 0.57 for right MCA show the best predictive value for conversion to AD dementia.

Podpora: IGA MZ ČR, projekt NT/13319-4.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

**A. Tomek, B. Urbanová,
H. Magerová, H. Marková,
J. Paulasová Schwabová, P. Janský,
T. Růžicková, I. Mokrišová,
J. Laczó, M. Vyhnálek, J. Hort**

Neurologická klinika
2. LF UK a FN Motol, Praha



MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO
Neurologická klinika
2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha
e-mail: ales.tomek@fnmotol.cz

Přijato k recenzi: 26. 1. 2016
Přijato do tisku: 4. 5. 2016

Klíčová slova

Alzheimerova choroba – demence – starší nedementní populace – vaskulární rizikové faktory – vaskulární změny – magnetická rezonance – neurosonologie – index zadržetí dechu – rezistenční index – vaskulární teorie Alzheimerovy nemoci

Key words

Alzheimer's disease – dementia – older nondemented population – vascular risk factors – vascular changes – magnetic resonance imaging – neurosonology – breath-holding index – resistance index – vascular theory of Alzheimer's disease

Úvod

Alzheimerova choroba (Alzheimer's disease; AD) je považována za demenci neurodegenerativní etiologie, avšak přesný mechanismus jejího rozvoje je stále předmětem výzkumu. V 90. letech minulého století byla de la Torre vyslovena vaskulární hypotéza vzniku AD, která předpokládala primární postižení mozkových kapilár jako podklad rozvoje AD s následnou poruchou mozkové cirkulace, a tím i zásobení mozku důležitými živinami [1]. V dalších letech došlo k odklonu od této hypotézy a rozvoj AD byl přisuzován neurodegenerativnímu procesu. V posledních letech se vaskulární hypotéza vrátila zpět do popředí vědeckého zájmu. Přítomnost vaskulárních rizikových faktorů (VRF) – hypertenze, diabetes mellitus, dyslipidemie, kouření, obezita či kardiovaskulárních onemocnění – zvyšuje riziko rozvoje AD i rychlost jejího progresu [2–4]. Výsledky studií také ukazují, že prevencí a léčbou VRF lze riziko rozvoje AD snížit [5]. Existují indicie, že mechanismus působení VRF je přímé působení na metabolizmus beta-amyloidu [6]. Zdokonalení zobrazovacích metod dále umožnilo u pacientů s AD detekovat změny, u kterých se předpokládá cévní podklad. Těmito změnami jsou leukoaraióza (White Matter Lesions; WML) a mozková mikrokrevácení (Cerebral Microbleeds; CB). WML představují postižení bílé hmoty mozku, v užším slova smyslu jsou považovány za důsledek postižení malých cév centrálního nervového systému (CNS). Jsou přítomny i u zdravých osob, jejich rozsah vzrůstá s věkem, riziková je přítomnost hypertenze či cerebrální amyloidové angiopatie (CAA) [7]. Rozložení WML u pacientů s AD je shodné s lokalizací u zdravých osob, s maximem u rohů postranních komor a v parietálním laloku, jejich rozsah je však u AD výrazně větší [8]. Větší rozsah WML byl rovněž zjištěn u nositelů $\epsilon 4$ alely genu *APOE* [9], která je riziková pro rozvoj AD. CB představují perivaskulární depozita hemosiderinu, která jsou důsledkem drobných mozkových petechiálních krvácení, většinou klinicky němých. I v případě vzniku CB se uplatňuje zejména hypertenzní angiopatie a CAA, v případě CB v kortiko-subkortikálních lokalizacích, které jsou typické pro AD, je to především CCA [10]. I zde byla prokázána souvislost s *APOE* genotypem, větší výskyt CB je u $\epsilon 4$ homozygotů [11].

Vzhledem k dostupnosti a neinvazivitě, které z ní dělají vhodnou skriningovou metodu, zasahuje v posledních letech do vý-

zkumu vaskulární hypotézy AD i neurosonologie [12]. U pacientů s AD byla zjištěna vyšší hodnota intimomediální šíře (IMT, šíře komplexu intima/médie v a. carotis communis) [13], která je považována za známku časně aterosklerózy. Rozsah aterosklerotických změn se rovněž zdá být spojen s rizikem rozvoje AD u nedementních osob [14]. Zjištěn byl i pokles cerebrovaskulární rezervy, která je při transkraniálním dopplerovském (TCD) vyšetření hodnocena jako vazomotorická reaktivita na vzestup pCO_2 po zadržení dechu [15]. Studie též ukázaly snížení mozkové perfuze [16], i častější mikroembolizace do tepen CNS [17] u pacientů s AD.

AD, obdobně jako ostatním typům demence, předchází stadiem mírné kognitivní poruchy (Mild Cognitive Impairment; MCI). MCI představuje přechodné stadium mezi fyziologickým, věku odpovídajícím poklesem kognitivních funkcí, a syndromem demence. Pacienti s MCI mají poruchu jedné či více kognitivních funkcí objektivizovatelnou neuropsychologickými testy. Ta ale dosud není natolik závažná, aby omezovala pacientovo vykonávání běžných denních aktivit. Dle Petersena je MCI klasifikována na formu amnestickou (aMCI), charakterizovanou postižením paměti a event. i dalších kognitivních funkcí, a formu neamnestickou (naMCI), kdy paměť zůstává intaktní a dochází k postižení jedné či více jiných kognitivních domén [18]. Skupina aMCI je riziková pro konverzi do AD, která se rozvine až u 15 % těchto pacientů ročně [19]. Oproti tomu pacienti s naMCI mají vyšší riziko přechodu do jiných typů demence. Výskyt aMCI v populaci je více než dvakrát častější než naMCI [20]. Naproti tomu pacienti se subjektivním kognitivním poklesem (SCD) mají subjektivní pocit poklesu kognitivních funkcí, který ale nedosahuje tíže objektivizované neuropsychologickými testy.

Hlavní hypotéza naší studie je předpoklad, že sonograficky detekovatelné změny mozkové mikrocirkulace vyjádřené vzestupem rezistenčního indexu (RI) a dále snížená cerebrovaskulární reaktivita měřená pomocí indexu zadržení dechu (Breath-Holding Index; BHI) predikují konverzi do demence. Primárním cílem je porovnání RI a BHI v a. cerebri media (ACM) u starších nedementních pacientů se stížnostmi na paměť s konverzí a bez konverze do demence při AD. Vedlejší cíle jsou:

1. porovnání těchto sonografických parametrů u pacientů s konverzí do demence s kontrolní skupinou pacientů s AD;

2. porovnání významnosti predikce konverze do demence sonografických markerů (RI a BHI) s dalšími vaskulárními biomarkery – vaskulárními změnami v MR obraze, *APOE* a anamnestickými cévními rizikovými faktory.

Pacienti a metodika

Do prospektivní monocentrické studie byli zařazeni pacienti s nově vzniklou poruchou kognice udávanou pacientem anebo pečovatelem, kteří byli vyšetřeni v Kognitivním centru Neurologické kliniky 2. LF UK a FN Motol od ledna 2011 do prosince 2015 a splnili následující kritéria.

Vstupní kritéria

Na základě stávajících diagnostických kritérií byli zařazeni do sledování následující pacienti:

1. pacienti s aMCI nebo naMCI se subjektivní stížností na paměť, kteří skórovali více než 1,5 SD od norem v některém z paměťových testů;
2. pacienti s nově vzniklou stížností na poruchu kognice, jejichž výkon v neuropsychologické baterii byl v mezích normy – nesploňoval kritéria pro MCI, byli označeni jako pacienti se subjektivním kognitivním poklesem (SCD).

Všichni pacienti s MCI (aMCI a naMCI) byli soběstační (Clinical Dementia Rating; CDR; 0,5 bodů) a na škále Mini-Mental State Examination (MMSE) skórovali více než 24 bodů. Do kontrolní skupiny byli zařazeni pacienti, kteří splnili klinická kritéria National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke a Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) pro diagnózu demence při AD [21] a jejichž skóre v MMSE bylo v rozmezí 10–24 bodů. Podmínkou pro zařazení do analýzy bylo absolvování nejméně dvou studijních návštěv.

Vylučující kritéria

Do studie nebyly zařazeny subjekty se zvýšenou mírou depresivních symptomů (pacienti dosahující více než 5 bodů ve zkrácené 15položkové verzi Geriatrické škály deprese a subjekty s úzkostnými symptomy, kteří dosahovali více než 7 bodů v Beckově škále úzkosti), s poraněním mozku, s jiným vážným neurologickým nebo psychiatrickým onemocněním postihujícím CNS, užívající psychoaktivní látky či léky s vlivem na CNS, lidé s poškozeným zrakovým nebo sluchovým vnímáním.

Tab. 1. Srovnání základních demografických a neuropsychologických charakteristik souboru.

Data uvedena jako počet (% ze sloupce), pokud není uvedeno jinak. Rozdíly mezi skupinami byly zhodnoceny s použitím relevantní statistické metodiky – χ^2 testu, likelihood ratio, Mann-Whitneyho U testu a t-testu.

Parametr	Pacienti bez konverze do demence (n = 64)	Pacienti s konverzí do demence při AD (n = 23)	Statisticky významný rozdíl mezi pacienty bez a s konverzí* (p < 0,05)	Pacienti s demencí při AD (n = 26)	Statisticky významný rozdíl mezi pacienty s konverzí a pacienty se syndromem demence *(p < 0,05)
věk, průměr (SD), roky	69,5 (8,0)	75,4 (7,3)	0,003*	69,3 (10,2)	0,020*
sledování, průměr (SD), měsíce	40,6 (11,1)	39,7 (9,9)	0,741	41,2 (8,8)	0,590
mužské pohlaví	33 (51,6 %)	13 (56,5 %)	0,683	10 (38,5 %)	0,206
BMI, průměr (SD)	26,57 (3,45)	24,83 (3,29)	0,040*	25,80 (3,41)	0,321
roky vzdělání, průměr (SD)	15,8 (2,8)	14,9 (3,1)	0,393	13,1 (2,8)	0,193
MMSE, průměr (SD)	28,57 (1,37)	27,25 (2,10)	0,004*	20,07 (4,14)	< 0,001*
Geriatrická škála deprese, průměr (SD)	2,73 (2,86)	2,95 (3,22)	0,778	3,54 (2,90)	0,524
Test cesty A – čas, průměr (SD)	42,35 (14,54)	57,92 (28,56)	0,002*	96,03 (57,50)	0,011*
Paměťový test učení 1–5, průměr (SD)	45,72 (12,08)	35,47 (11,04)	0,003*	25,44 (8,86)	0,001*
Verbální fluence, průměr (SD)	43,82 (12,70)	33,11 (7,65)	0,001*	26,33 (11,01)	0,035*
Opakování čísel dopředu (počet čísel), průměr (SD)	6,02 (1,21)	5,85 (1,27)	0,559	5,00 (0,72)	0,008*
Opakování čísel pozpátku (počet čísel), průměr (SD)	4,86 (1,47)	4,45 (1,47)	0,283	3,25 (1,07)	0,003*
Bostonský test pojmenování (chyby celkem), průměr (SD)	3,45 (4,47)	9,27 (4,22)	< 0,001*	10,53 (6,98)	0,601
Test 16 slov volné vybavení, průměr (SD)	8,54 (2,85)	5,17 (3,49)	< 0,001*	2,87 (2,56)	0,020*
jednotky alkoholu denně, průměr (SD)	0,68 (0,65)	0,50 (0,41)	0,221	0,50 (0,48)	1,000
roky kouření jako balíčkorok, vykouření 20 cigaret denně po dobu 1 roku (pack years), průměr (SD)	8,23 (12,71)	6,32 (14,60)	0,560	6,69 (11,65)	0,922

AD – Alzheimerova choroba, BMI – Body Mass Index, MMSE – Mini-Mental State Examination, SD – směrodatná odchylka.

* Statisticky signifikantní výsledek.

Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas se studií. Projekt byl schválen etickou komisí FN Motol.

Algoritmus vyšetření

Všichni zařazení pacienti absolvovali při vstupní návštěvě komplexní vyšetřovací protokol obsahující neurologické vyšetření s detailní anamnézou cílenou na vaskulární a kognitivní rizika, neurosonologické vyšetření, MR mozku a komplexní vyšetření neuropsychologickou baterií. Během sledování vždy v rozmezí 12 ± 2 měsíců bylo při každé kontrole opakováno neurologické a neuropsychologické vyšetření a odběr anamnézy, kontrolní návštěvy byly nejméně dvě a max. čtyři. Pro hodnocení prediktivní schopnosti neurosonologických parametrů a vaskulár-

ních rizik byla použita data z prvního vstupního vyšetření do studie, konverze byla hodnocena podle posledního neuropsychologického vyšetření.

Neuropsychologické vyšetření

Všechny subjekty byly vyšetřeny komplexní neuropsychologickou baterií, která prověřovala výkon v doménách pozornosti a pracovní paměti, paměti, exekutivních funkcí, vizuokonstrukčních funkcí, fatických funkcí a psychomotorického tempa. Byly použity tyto testy: MMSE, Paměťový test učení, Test 16 slov, Test cesty, Reyova-Osterriethova komplexní figura, fonemická verbální fluence (hlásky N, K, P), Opakování čísel, Kódování symbolů, Test hodin, Bostonský test pojmenování (BNT-30), Logická paměť. Neu-

ropsychologická baterie obsahovala také škály ke zhodnocení míry depresivní a úzkostné symptomatologie (Geriatrická škála deprese, 15položková verze, Beckova škála úzkosti).

Neurosonologické vyšetření

Transkraniální barevně kódované sonografické (TCCS) vyšetření bylo provedeno na duplexním ultrazvukovém přístroji Toshiba Nemio 20 (Toshiba Healthcare Systems, Tokyo, Japonsko). Protokol vyšetření zahrnoval vyšetření průtokových parametrů mozkových tepen v extrakraniálním průběhu – a. carotis communis a interna a a. vertebralis (VA) vč. posouzení a kvantifikace aterosklerotických změn a změřením intimomediální šíře (IMT). Následovalo kli-

Tab. 2. Srovnání základních demografických a neuropsychologických charakteristik souboru.

Data uvedena jako počet (% ze sloupce), pokud není uvedeno jinak. Rozdíly mezi skupinami byly zhodnoceny s použitím relevantní statistické metodiky – χ^2 testu, likelihood ratio, Mann-Whitneyho U testu a t-testu.

Parametr	Pacienti bez konverze do demence (n = 64)	Pacienti s konverzí do demence při AD (n = 23)	Statisticky významný rozdíl mezi pacienty bez a s konverzí *(p < 0,05)	Pacienti s demencí při AD (n = 26)	Statisticky významný rozdíl mezi pacienty s konverzí a pacienty se syndromem demence *(p < 0,05)
nosič alely $\epsilon 4$ genu APOE	13/58 (22,4 %)	11/11 (50,0 %)	0,016*	17/26 (65,4 %)	0,281
fazekas, průměr (SD)	0,98 (0,67)	1,37 (0,80)	0,026*	1,35 (0,92)	0,951
scheltens MTA dx, průměr (SD)	0,84 (0,78)	1,98 (0,72)	< 0,001*	2,21 (0,96)	0,356
scheltens MTA sin, průměr (SD)	0,88 (0,75)	2,07 (0,77)	< 0,001*	2,21 (1,12)	0,615
mikrokrvácení, průměrný počet (SD)	1,26 (2,82)	1,29 (1,35)	0,967	2,05 (3,91)	0,403
hypertenze	34 (53,1 %)	11 (47,8 %)	0,663	15 (57,7 %)	0,490
DM	9 (14,1 %)	2 (8,7 %)	0,720	4 (15,4 %)	0,671
dyslipidemie	33 (51,6 %)	13 (56,5 %)	0,683	7 (26,9 %)	0,035*
CMP	1 (1,6 %)	1 (4,3 %)	0,461	0	0,469
ICHDK	1 (1,6 %)	2 (8,7 %)	0,169	0	0,215
ICHS	2 (3,1 %)	4 (6,9 %)	0,040*	3 (11,5 %)	0,692
srdeční arytmie	9 (14,1 %)	1 (4,3 %)	0,279	2 (7,7 %)	1,000
CHOPN, plicní onemocnění	8 (12,5 %)	3 (12,6 %)	0,947	1 (3,8 %)	0,330
chronická renální insuficience	6 (9,4 %)	3 (13,0 %)	0,694	1 (3,8 %)	0,330
hypothyreóza na substituční léčbě	12 (18,8 %)	4 (17,4 %)	1,000	5 (19,2 %)	0,706
statin	22 (34,4 %)	13 (56,5 %)	0,063	11 (42,3 %)	0,321
fibrát	1 (1,6 %)	1 (4,3 %)	0,461	4 (15,4 %)	0,353
antiagregační léčba	11 (17,2 %)	11 (47,8 %)	0,004*	5 (19,2 %)	0,033*
antikoagulační léčba	3 (4,7 %)	2 (8,7 %)	0,605	1 (3,8 %)	0,594
diuretikum	13 (20,3 %)	1 (4,3 %)	0,101	4 (15,4 %)	0,353
blokátor kalciového kanálu	15 (23,4 %)	2 (8,7 %)	0,218	3 (11,5 %)	1,000
betablokátor	13 (20,3 %)	6 (21,8 %)	0,565	8 (30,8 %)	0,717
inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu/sartany	22 (34,4 %)	3 (13,0 %)	0,053	8 (30,8 %)	0,138
preparáty s výtažkem ginkgo biloba	10 (15,6 %)	11 (47,8 %)	0,002	6 (23,1 %)	0,069
antidepresiva	6 (9,4 %)	5 (21,7 %)	0,150	9 (34,6 %)	0,319

AD – Alzheimerova choroba, CMP – cévní mozková příhoda, DM – diabetes mellitus, CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc, ICHDK – ischemická choroba dolních končetin, ICHS – ischemická choroba srdeční, MTA – Scheltensova škála atrofie mediálního temporálního laloku, SD – směrodatná odchylka.

* Statisticky signifikantní výsledek.

dové vyšetření ACM, kdy byly měřeny systolická (PSV), střední (MV) a diastolická (EDV) rychlost toku a indexy pulzatilní (PI) a rezistenční (RI). Všechna měření byla třikrát opakována, analyzována byla průměrná hodnota. Vzhledem k známému rozdílu mezi průtokovými parametry jednotlivých hemisfér [22] jsme přistoupili k lineární transformaci hodnot průtoku pro dané tepny obou

hemisfér vytvořením celkového Z-skóre pro lepší vyjádření celkové perfuze. Na závěr byl proveden test zadření dechu (breath-holding test) podle metodiky Markuse [23] s výpočtem průměrné hodnoty BHI ze tří měření ACM pro každou stranu. Za patologický, tzn. svědčící pro vyčerpanou cerebrovaskulární rezervní kapacitu, byl považován BHI < 0,7 [23].

MR mozku

Vyšetření bylo provedeno na přístroji Magnetom AVANTO 1,5T (Siemens AG, Erlangen, Německo) s následujícími sekvencemi: T2 vážená gradient-echo sekvence, T2 a FLAIR. Hodnocení bylo semikvantitativní pomocí vizuálních škál, odečítající lékař byl zaslepený stran diagnózy pacienta. Hodnoceny byly škála vaskulár-

Tab. 3. Srovnání neurosonologických parametrů nedementních pacientů podle přítomnosti konverze do demence a pacientů s demencí porovnaných s pacienty s konverzí do demence.

Hodnoty uvedeny jako průměr (směrodatná odchylka), rozdíly mezi skupinami byly zhodnoceny t-testem.

Parametr	Pacienti bez konverze do demence (n = 64)	Pacienti s konverzí do demence při AD (n = 23)	Statisticky významný rozdíl mezi pacienty bez a s konverzí* (p < 0,05)	Pacienti s demencí při AD (n = 26)	Statisticky významný rozdíl mezi pacienty s konverzí a pacienty se syndromem demence* (p < 0,05)
BHI ACM vpravo	0,635 (0,312)	0,429 (0,158)	0,006*	0,528 (0,294)	0,185
BHI ACM vlevo	0,579 (0,336)	0,390 (0,227)	0,022*	0,382 (0,178)	0,900
BHI průměr bilaterálně	0,611 (0,265)	0,417 (0,159)	0,001*	0,466 (0,209)	0,365
Z-skóre BHI bilaterálně	0,445 (1,623)	-0,914 (1,138)	0,002*	-0,542 (1,316)	0,368
PSV ACM vpravo klid	70,68 (20,46)	68,95 (14,08)	0,727	70,20 (17,80)	0,799
MV ACM vpravo klid	44,16 (12,76)	41,94 (7,80)	0,465	42,01 (9,60)	0,977
EDV ACM vpravo klid	29,41 (8,71)	33,42 (25,81)	0,291	27,27 (6,73)	0,258
RI ACM vpravo klid	0,58 (0,06)	0,49 (0,45)	0,129	0,61 (0,07)	0,226
PI ACM vpravo klid	0,94 (0,17)	0,83 (0,73)	0,259	1,03 (0,22)	0,202
PSV ACM vpravo po zadržení dechu	85,98 (20,87)	76,34 (15,85)	0,062	73,61 (23,50)	0,660
MV ACM vpravo po zadržení dechu	57,23 (15,34)	49,13 (10,32)	0,030*	50,90 (13,62)	0,633
EDV ACM vpravo po zadržení dechu	41,21 (13,20)	34,24 (6,93)	0,027*	34,81 (8,69)	0,811
čas zadržení dechu, pro vyšetření ACM vpravo, průměr	55,95 (24,77)	55,83 (23,26)	0,986	54,65 (28,76)	0,882
RI ACM vpravo po zadržení dechu	0,52 (0,07)	0,53 (0,11)	0,900	0,55 (0,09)	0,416
PI ACM vpravo po zadržení dechu	0,81 (0,20)	0,82 (0,20)	0,799	0,87 (0,22)	0,437
PSV ACM vlevo klid	73,09 (18,58)	70,29 (17,30)	0,547	70,83 (13,77)	0,912
MV ACM vlevo klid	45,83 (11,82)	42,69 (11,29)	0,291	44,18 (6,90)	0,608
EDV ACM vlevo klid	30,78 (7,69)	27,74 (7,71)	0,122	29,69 (7,02)	0,396
RI ACM vlevo klid	0,58 (0,06)	0,60 (0,07)	0,066	0,57 (0,08)	0,226
PI ACM vlevo klid	0,94 (0,21)	1,01 (0,21)	0,183	0,93 (0,22)	0,242
PSV ACM vlevo po zadržení dechu	89,87 (25,50)	73,26 (23,19)	0,012*	78,77 (15,89)	0,379
MV ACM vlevo po zadržení dechu	60,83 (18,33)	47,48 (15,52)	0,004*	51,95 (8,79)	0,260
EDV ACM vlevo po zadržení dechu	43,65 (13,89)	33,03 (11,21)	0,003*	36,41 (5,42)	0,223
čas zadržení dechu ACM vlevo průměr	63,60 (31,89)	54,19 (22,54)	0,226	52,29 (18,50)	0,768
RI ACM vlevo po zadržení dechu	0,51 (0,07)	0,54 (0,07)	0,131	0,53 (0,07)	0,528
PI ACM vlevo po zadržení dechu	0,78 (0,17)	0,85 (0,17)	0,086	0,81 (0,17)	0,402
IMT vpravo	0,80 (0,12)	0,83 (0,12)	0,541	0,82 (0,12)	0,891
IMT vlevo	0,77 (0,12)	0,83 (0,17)	0,151	0,83 (0,11)	1,000

Hodnoty uvedeny jako průměr (směrodatná odchylka), rozdíly mezi skupinami byly zhodnoceny t-testem.

ACM – a. cerebri media, BHI – index zadržení dechu, EDV – koncová diastolická rychlost, IMT – intimomediální šíře, MV – střední rychlost, PI – index pulzatility, PSV – maximální systolická rychlost, RI – rezistenční index.

* Statisticky signifikantní výsledek.

Tab. 4. Coxův model poměrných rizik, jednotlivé proměnné predikující konverzi do demence, výsledky univariální analýza pro vybrané proměnné a jejich významnost.

Testovány byly vstupní hodnoty z prvního vyšetření ve studii.

Proměnná	Hazard ratio	95% CI dolní rozhraní	95% CI horní rozhraní	Statistická významnost, p
věk nad 70 let	2,623	1,078	6,386	0,034*
věk jako kontinuální proměnná	1,035	0,986	1,087	0,164
Z-skóre BHI, obě hemisféry	6,129	1,817	20,673	0,003*
průměrné BHI pod 0,7	4,275	1,001	18,260	0,050
BHI vpravo < 0,7	5,139	1,186	22,276	0,029*
BHI vlevo < 0,7	3,170	0,734	13,688	0,122
hypertenze	1,442	0,635	3,272	0,382
ICHS	2,054	0,689	6,119	0,232
DM	0,625	0,145	2,691	0,528
dyslipidemie	1,321	0,577	3,024	0,510
hypothyreóza	0,647	0,192	2,179	0,482
MMSE 25–28 bodů	1,825	0,727	4,582	0,200
nosič alely ε4 genu APOE	2,056	0,890	4,749	0,091
Fazekas skóre > 1	1,652	0,718	3,799	0,238
Fazekas skóre > 2	1,838	0,545	6,193	0,326

BHI – index zadržetí dechu, DM – diabetes mellitus, ICHS – ischemická choroba srdeční, MMSE – Mini-Mental State Examination.

* Statisticky signifikantní výsledek.

ních změn hluboké bílé hmoty podle Fazekase [24], Scheltensova vizuální škála hodnocení atrofie hipokampů [25,26] a manuálně odečtený počet depozit hemosiderinu (microbleeds).

Statistická metodika

Jednotlivé podskupiny souboru predefinované pro analýzu dat byly:

1. pacienti bez syndromu demence a bez konverze do demence během sledování;
2. pacienti iniciálně bez syndromu demence s konverzí do demence během sledování;
3. kontrolní skupina pacientů se syndromem demence již iniciálně při vstupu do studie.

Plánované porovnání skupin bylo vzhledem k velikosti souboru omezeno na párové porovnání skupiny 1 se skupinou 2 a skupiny 2 se skupinou 3, jednotlivé diagnostické jednotky aMCI, naMCI a SCD nebyly vzájemně analyzovány pro nízký počet subjektů. Porovnání parametrů jednotlivých definovaných podskupin souboru bylo provedeno s využitím χ^2 testu, Fisherova exaktního testu, T-testu nezávislých vzorků a Mannova-Whitneyova

U testu podle charakteru proměnných. Přesnost predikce jednotlivých parametrů byla analyzována pomocí ROC (Receiver Operating Characteristics) křivek s výpočtem relevantní plochy pod křivkou (Area Under the Curve; AUC) s odhadem konkrétní specifity a senzitivity. Pro stanovení rizika konverze do stadia demence byl použit Coxův model proporcionálních rizik. Vzhledem k počtu konverzí jsme nezahrnuli všechny proměnné, byl použit algoritmus postupné zpětné selekce s likelihood ratio statistikou. Vybrané proměnné byly hodnoceny jako kontinuální a současně s použitím nominální hodnoty s cut-off 70 let (věk), > 0,7 (BHI), > 0 (Z-skóre BHI) a 28 bodů (MMSE). Do definitivního modelu byly zařazeny pouze proměnné s významností $p \leq 0,2$. Platnost modelu byla ověřena podle testu Grønnesbyho a Borgana [18], počet rizikových skupin byl stanoven podle Mayové a Hosmera [19]. Dále byly vytvořeny Kaplanovy-Meierovy křivky přežití s porovnáním faktoru přežití pomocí log-rank testu. Výsledky byly považovány za statisticky signifikantní v případě $p < 0,05$. Statistické analýzy byly provedeny v softwaru IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corporation, Armonk, New York,

USA) a STATA 14 (Stata Corp., College Station, Texas, USA).

Výsledky

Kompletní klinická, MR a neurosonologická data a dokončené sledování bylo u 113 pacientů, jejichž data byla analyzována. Nejčastějšími důvody vyloučení bylo chybějící vyšetření magnetickou rezonancí (32 pacientů), neurosonologické (24 pacientů), ztráta ze sledování (13 pacientů) a potvrzené úmrtí (1 pacient). V analyzovaném souboru bylo 87 (77 %) osob bez syndromu demence a 26 (23 %) pacientů s demencí při AD. Během průměrné doby sledování 40 měsíců konvertovalo 23 (26,4 %) pacientů do stadia demence, 64 (73,6 %) bylo bez progresy kognitivní diagnózy. Původní diagnóza konvertovaných pacientů byla SCD u 7 (26,1 %), aMCI u 14 (60,9 %) a naMCI u 2 (8,7 %) pacientů.

Skupina s konverzí ve srovnání s pacienty bez konverze vykazovala významně vyšší věk a nižší BMI, zastoupení pohlaví bylo vyrovnané, detailní demografická a neuropsychologická charakteristika skupin je uvedena v tab. 1. Mezi jednotlivými skupinami byl prokázán již vstupně rozdíl v neuropsychologickém vyšetření. Jmenovitě byl významný rozdíl v MMSE, v Testu cesty A, Paměťovém testu učení (součet slov vybařených v pokusu 1–5), v Testu 16 slov, Testu verbální fluence a v Bostonském testu pojmenování (tab. 1). Základní přehled vaskulárních rizikových faktorů a farmakologické anamnézy je uveden v tab. 2. Pacienti s konverzí měli pouze častěji ischemickou chorobu srdeční a častěji užívali antiagregační léčbu. V genu APOE byl prokázán významný rozdíl ($p = 0,016$) v zastoupení alely ε4 mezi pacienty bez konverze (22,4 %) a s konverzí (50 %), pacienti s konverzí se genotypem významně nelišili od pacientů s demencí (65,4 %). Další vaskulární rizikové faktory se mezi skupinami nelišily.

Zobrazení mozku MR na přítomnost vaskulárních změn vykazovalo významné rozdíly mezi skupinami s konverzí a bez ní. Hodnocena byla Fazekasova škála vaskulárních změn hluboké bílé hmoty, kdy průměrná hodnota u pacientů s konverzí byla významně vyšší. Mimo průměrné hodnoty byl rozdíl i v počtu pacientů s 0 body (bez vaskulárních změn) – 21,3 % pacientů bez konverze oproti pouze 13 % pacientům s konverzí. Významné změny (2 a více bodů) naopak mělo jen 9,8 % pacientů bez konverze proti 34,7 % konvertujícím pacientům.

Pacienti s konverzí dále vykazovali významně vyšší stupeň atrofie hipokampů hodnocené podle Scheltense. Prokázali jsme pouze nevýznamný trend v častější přítomnosti mikrokrevácení – depozit hemosiderinu u konvertujících pacientů (tab. 2).

Primární cíl

Primárním cílem bylo porovnání RI a BHI v a. cerebri media (ACM) u starších nedementních pacientů, kteří si stěžovali na paměť a u nichž došlo či nedošlo ke konverzi do demence při AD. Hodnota BHI se významně lišila pro obě hemisféry. Pacienti s pozdější konverzí do stadia demence vykazovali významně nižší hodnoty. Hodnoty RI se významně nelišily mezi pacienty s konverzí a bez konverze (tab. 3).

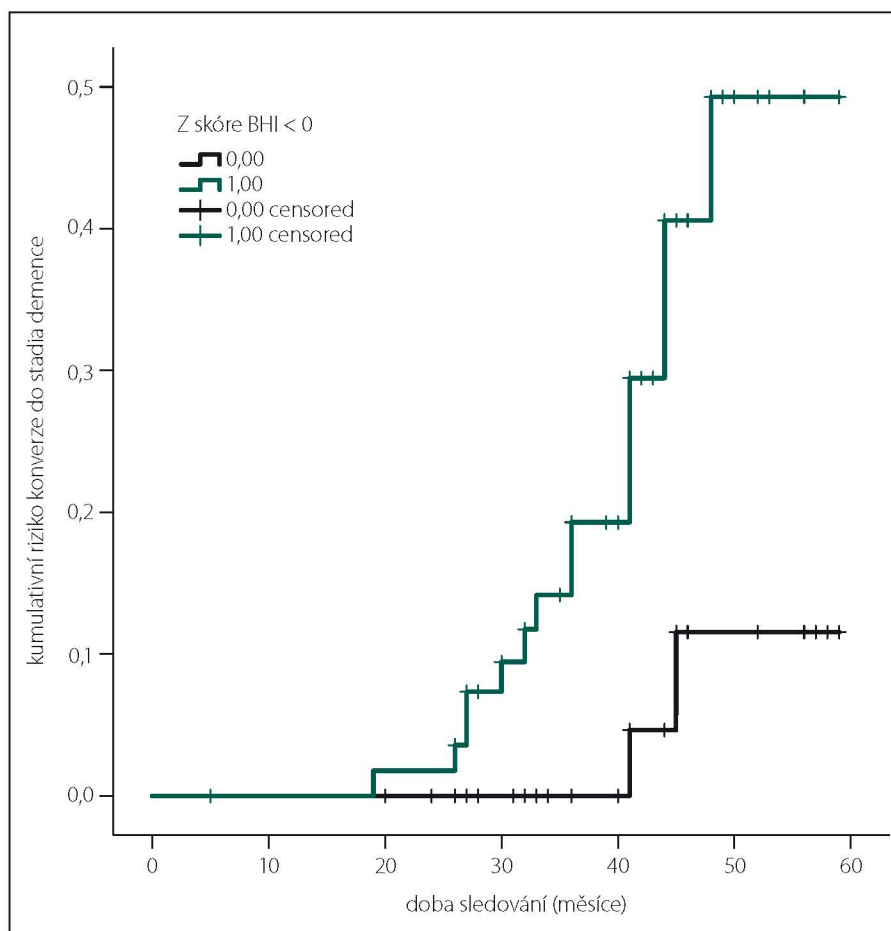
Průměrná hodnota průtokových rychlostí i BHI vykazovala stranovou asymetrii. Hodnoty pro levou ACM byly konstantně nižší celkově i v rámci jednotlivých podskupin pacientů. Průměrný rozdíl BHI, pro celý soubor o 0,06, nebyl dle párového t-testu významný ($p = 0,10$). Z hlediska obecně uznávané normy, kdy za patologicky snížený je považován BHI $< 0,7$, byla v našem souboru pro průměrnou hodnotu BHI pod normou většina pacientů – 88,5 % pacientů s demencí, 91,3 % pacientů s konverzí, 65,6 % pacientů bez konverze. Pro odstranění možného vlivu rozdílné hodnoty průtokových rychlostí mezi oběma hemisférami jsme vytvořili Z-skóre pro BHI bilaterálně a z nich pak hodnotu průměrnou (Z-skóre BHI).

Pro určení přesnosti predikce konverze do demence byly vytvořeny ROC křivky s výpočtem AUC pro hodnoty BHI pro ACM vlevo a vpravo, průměrnou BHI, průměrnou hodnotu BHI $< 0,7$ a totéž pro Z-skórové hodnoty těchto proměnných s použitím cut-off hodnoty < 0 . Tato hodnota odpovídá BHI = 0,50 pro levou ACM a BHI = 0,57 pro pravou ACM.

Jako nejpřesnější prediktor konverze v našem souboru vyšla hodnota průměrné BHI $< 0,5$, kdy plocha pod křivkou (AUC) 71,2 ($p = 0,008$), senzitivita pak je 88,2 % a specifita 54,2 %.

Výsledky detailních parametrů neurosonologického vyšetření ACM jsou uvedeny v tab. 3.

Významný rozdíl vykazovaly také některé vstupní parametry pro výpočet BHI i samostatně – střední a diastolická rychlost toku v ACM vpravo po zadržení dechu a systolická, střední i diastolická rychlost v ACM vlevo po zadržení dechu. Průtokové rychlosti, přítomnost aterosklerotických změn extrakraniálních mozkových tepen a intimomediální



Graf 1. Kaplan-Meierova křivka kumulativního rizika konverze do demence podle Z-skóre BHI < 0 .

Hladina významnosti podle log-rank testu $\chi^2 = 9,259$; $p = 0,002$.

šíře v a. carotis communis se mezi skupinami rovněž významně nelišily (tab. 3).

Sekundární cíle

Sekundárními cíli bylo porovnání BHI a RI v ACM starších nedementních pacientů s kontrolní skupinou pacientů s AD demencí. Hodnoty BHI ani RI se mezi pacienty s demencí a konverzí do demence významně nelišily (tab. 3).

Dalšími sekundárními cíli bylo porovnání prediktivní schopnosti dalších vaskulárních biomarkerů s BHI a RI v ACM pomocí Coxova modelu poměrných rizik. Výsledky univariátního testování poměru rizik (Hazard Ratio; HR) konverze do demence pomocí Coxova modelu proporcionálních rizik jsou uvedeny v tab. 4. Významně vyšly ze všech testovaných proměnných pouze věk kontinuálně i nominálně > 70 let (HR = 2,62; 95% CI 1,08–6,39; $p = 0,034$) a Z-skóre BHI (HR = 6,13; 95% CI 1,82–20,67; $p = 0,003$). Další proměnné ani po dosažení do modelu ne-

dosáhly statistické významnosti, nezměnily parametry modelu a nebyly do modelu zařazeny. Definitivní upravené riziko konverze do AD pro pacienty se Z-skóre BHI < 0 je HRadj = 5,61 (95% CI 1,66–18,97; $p = 0,006$), upravené HR pro věk je 1,068 (95% CI 1,012–1,127; $p = 0,017$). Ostatní proměnné nebyly statisticky významné. Významnost vztahu nízkého Z-skóre BHI a pravděpodobnosti konverze do demence v našem souboru demonstruje Kaplanova-Meierova křivka s hladinou významnosti podle log-rank testu $\chi^2 = 9,259$; $p = 0,002$ (graf 1).

Diskuze

Hlavním výsledkem naší práce je potvrzení významnosti BHI pro predikci konverze do demence u pacientů s kognitivními obtížemi. Obdobný výsledek prokázala práce Viticchiove et al, kdy riziko konverze do demence bylo OR = 5,80 (95% CI 1,83–18,37; $p = 0,05$), riziko bylo stanoveno podle průměrné hodnoty BHI pro obě hemisféry [27].

Tento postup nám přijde méně adekvátní, protože nezahrnuje dobře známou diferenci v perfuzi mozkových hemisfér, kdy povodí levé ACM vykazuje v řadě metodik nižší perfuzi [22,28]. Průměrné hodnoty pak mohou díky vyšším hodnotám toku z ACM vpravo anulovat možnou patologii levé ACM. Stejně i všechny další práce prokazující validitu BHI použily průměrné hodnoty pro obě ACM [29,30]. V našem souboru rozhraní BHI < 0,7 predikovalo s nižší hladinou významnosti než rozhraní vytvořené jako Z-skóre BHI < 0. Další otázkou pro praktické využití BHI v diagnostice preklinických stadií AD je otázka úpravy normy pro index BHI, která je 0,7. Tato norma byla vytvořena pro pacienty se stenózou a okluzí vnitřní karotidy a zřejmě plně nereflektuje odlišnou situaci mozkové mikrocirkulace u angiopatie při neurodegeneraci.

Námi naměřené hodnoty rychlosti i BHI pak byly celkově nižší než literárně udávané hodnoty obdobných souborů [27,31]. Možnou příčinou je přesnější měření rychlosti TCCS s úhlovou korekcí oproti ostatním studiím s klasickým TCD přístrojem bez možnosti korekce. Vzájemný vztah sníženého BHI a rozvoje Alzheimerovy patologie není dosud uspokojivě patofyziologicky uzavřen. Nejpravděpodobnější příčinou snížení BHI je strukturální poškození se sníženou pružností tepen malého kalibru. Předpokládaným mechanismem je zvýšená akumulace (snížená odplavování) amyloidu v perikapilárních prostorech při chronické hypoperfuzi [32]. Jednou z možných rolí amyloidu je účast na vaskulárních opravných mechanismech hematoencefalické bariéry zabráněním prosakování z malých mozkových tepen [33]. Tento mechanismus je jistě v mladším věku a zejména dobré perfuzi CNS protektivní, nicméně při patologické hypoperfuzi může akcelarovat degeneraci. Citlivým markerem snížené mozkové perfuze je právě BHI posuzující cerebrovaskulární reaktivitu. BHI je pak dále snížen při celkové hypoperfuzi při kardiálním selhání nebo při lokální hypoperfuzi na podkladě významné stenózy mozkové přívodné tepny, přičemž oba tyto faktory se určitě na patogenezi AD podílí minimálně minoritně. Naše práce však nepotvrdila další literárně udávaný významný sonologický prediktor konverze – IMT, který je markerem celkového kardiovaskulárního rizika [27]. Porucha cerebrovaskulární mikrocirkulace nebude zřejmě nikdy jediným kauzálním faktorem, ale určitě zrychluje progresi u pacientů s již preexistujícími

genetickými a lifestyleovými riziky pro rozvoj AD.

Sledované MR parametry a faktory vaskulárního rizika z anamnézy neměly v našem souboru žádný zásadní prediktivní význam. Podíl faktorů, jako je dyslipidemie, diabetes mellitus, je zřejmě minoritní a nepodílí se významně na riziku konverze do demence u jednotlivých pacientů. Jejich význam je pravděpodobně třeba hodnotit na zásadně větších souborech s 1 000 pacienty. Jedinou výjimkou v našem souboru byla přítomnost ischemické choroby srdeční, nicméně pro celkový model rizika nebyla významnou proměnnou.

Zásadní limitací studie je zejména velikost zkoumaného souboru, která umožnila ověření naší hypotézy, ale již neumožnila tvorbu stabilního predikčního modelu s více proměnnými. Velikost souboru rovněž omezovala porovnání jednotlivých podskupin starší nedementní populace vzájemně – tj. aMCI, naMCI a SCD. Další možnou limitací neurosonologického vyšetření je závislost na zkušenosti vyšetřujícího. Tato nevýhoda ale může být vyvážena menší závislostí testování BHI na aktuální psychické kondici vyšetřovaného pacienta, která je jednou z možných limitací reproducibility neuropsychologického vyšetření. Toto vyšetření lze provést v běžné ambulanci praxi do 15 min a může jako rychlý skriningový test doplnit mozaiku vyšetření u pacientů se subjektivními stížnostmi na kognitivní deficit.

Závěr

Jako nejperspektivnější neurosonologický marker konverze do stadia demence se jeví vyšetření BHI. Než budou provedeny větší normativní studie starší populace s neurodegenerací a bez ní, navrhuje se používat námi vytvořené rozhraní normy: BHI = 0,50 pro levou ACM a BHI = 0,57 pro pravou ACM, které vykazuje alespoň v naší kohortě nejvyšší prediktivní hodnotu pro konverzi do syndromu demence.

Literatura

1. de la Torre J, Mussivand T. Can disturbed brain microcirculation cause Alzheimer's disease? *Neurol Res* 1993;15(3):146–53.
2. Snyder H, Corriveau R, Craft S, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia including Alzheimer's disease. *Alzheimers Dementia* 2015;11(6):710–7. doi: 10.1016/j.jalz.2014.10.008.
3. Kume K, Hanyu H, Sato T, et al. Vascular risk factors are associated with faster decline of Alzheimer disease: a longitudinal spect study. *J Neurol* 2011;258(7):1295–303. doi: 10.1007/s00415-011-5927-y.
4. Li J, Wang YJ, Zhang M, et al. Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment

to Alzheimer disease. *Neurology* 2011;76(17):1485–91. doi: 10.1212/WNL.0b013e318217e7a4.

5. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, et al. Efn's guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2010;17(10):1236–48. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03040.x.
6. Cao D, Lu H, Lewis TL, et al. Intake of sucrose-sweetened water induces insulin resistance and exacerbates memory deficits and amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer disease. *J Biol Chem* 2007;282(50):36275–82.
7. Longstreth W, Manolio T, Arnold A, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The cardiovascular health study. *Stroke* 1996;27(8):1274–82.
8. Holland C, Smith E, Csapo I, et al. Spatial distribution of white-matter hyperintensities in Alzheimer disease, cerebral amyloid angiopathy, and healthy aging. *Stroke* 2008;39(4):1127–33. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.497438.
9. Stenset V, Hofoss D, Johnsen L, et al. White matter lesion load increases the risk of low csf aβ42 in apolipoprotein e-4 carriers attending a memory clinic. *J Neuroimaging* 2011;21(2):e78–82. doi: 10.1111/j.1552-6569.2009.00444.x.
10. Schrag M, McAuley G, Pomakian J, et al. Correlation of hypointensities in susceptibility-weighted images to tissue histology in dementia patients with cerebral amyloid angiopathy: a postmortem MRI study. *Acta Neuropathol* 2010;119(3):291–302. doi: 10.1007/s00401-009-0615-z.
11. Goos JDC, Kester MI, Barkhof F, et al. Patients with Alzheimer disease with multiple microbleeds: relation with cerebrospinal fluid biomarkers and cognition. *Stroke* 2009;40(11):3455–60. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.558197.
12. Tomek A, Urbanova B, Hort J. Utility of transcranial ultrasound in predicting Alzheimer's disease risk. *J Alzheimers Dis* 2014;42(Suppl 4):S365–74. doi: 10.3233/JAD-141803.
13. Stefani A, Sancesario G, Pierantozzi M, et al. CSF biomarkers, impairment of cerebral hemodynamics and degree of cognitive decline in Alzheimer's and mixed dementia. *J Neurol Sci* 2009;283(1–2):109–15. doi: 10.1016/j.jns.2009.02.343.
14. Hofman A, Ott A, Breteler M, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein e, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the rotterdam study. *Lancet* 1997;349(9046):151–4.
15. Vicenzini E, Ricciardi M, Altieri M, et al. Cerebrovascular reactivity in degenerative and vascular dementia: a transcranial doppler study. *Eur Neurol* 2007;58(2):84–9.
16. Maalikiy Akkawi N, Borroni B, Agosti C, et al. Volume reduction in cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease: a sonographic study. *Dementia Geriatr Cogn Disord* 2003;16(3):163–9.
17. Purandare N, Burns A. Cerebral emboli in the genesis of dementia. *J Neurol Sci* 2009;283(1–2):17–20. doi: 10.1016/j.jns.2009.02.306.
18. Petersen R. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256(3):183–94.
19. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al. Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006;367(9518):1262–70.
20. Petersen R, Roberts R, Knopman D, et al. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. The mayo clinic study of aging. *Neurology* 2010;75(10):889–97. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f1d85.
21. Dubois B, Feldman H, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the nincds-adrda criteria. *Lancet Neurol* 2007;6(8):734–46.
22. Brinkmann BH, Jones DT, Stead M, et al. Statistical parametric mapping demonstrates asymmetric uptake with tc-99m ecd and tc-99m hmpao spect in normal brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011;32(1):190–8. doi: 10.1038/jcbfm.2011.123.

- 23.** Markus H. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke* 1992;23(5):668–73.
- 24.** Fazekas F, Chawluk J, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 t in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roenthenol* 1987;149(2):351–6.
- 25.** Scheltens P, Leys D, Barkhof F, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in „probable“ Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(10):967–72.
- 26.** Kadlecová A, Vyhnálek M, Laczó J, et al. Interrater variabilita v hodnocení míry atrofie hipokampů pomocí scheltensovy škály. *Cesk Slov Neurol N* 2013;76/109(5):603–7.
- 27.** Viticchi G, Falsetti L, Vernieri F, et al. Vascular predictors of cognitive decline in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2012;33(6):1121.e1–9. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.11.027.
- 28.** Van Laere KJ, Dierckx RA. Brain perfusion spect: age- and sex-related effects correlated with voxel-based morphometric findings in healthy adults. *Radiology* 2001;221(3):810–7.
- 29.** Stefani A, Sancesario G, Pierantozzi M, et al. CSF biomarkers, impairment of cerebral hemodynamics and degree of cognitive decline in Alzheimer's and mixed dementia. *J Neurol Sci* 2009;283(1–2):109–15. doi: 10.1016/j.jns.2009.02.343.
- 30.** Bär KJ, Boettger MK, Seidler N, et al. Influence of galantamine on vasomotor reactivity in Alzheimer's disease and vascular dementia due to cerebral microangiopathy. *Stroke* 2007;38(12):3186–92.
- 31.** Demarin V, Kes VB, Morović S, et al. Evaluation of aging vs dementia by means of neurosonology. *J Neurol Sci* 2009;283(1–2):9–12. doi: 10.1016/j.jns.2009.02.006.
- 32.** Pimentel-Coelho PM, Rivest S. The early contribution of cerebrovascular factors to the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci* 2012;35(12):1917–37. doi: 10.1111/j.1460-9568.2012.08126.x.
- 33.** Weller RO, Subash M, Preston SD, et al. Perivascular drainage of amyloid- β peptides from the brain and its failure in cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease. *Brain Pathology* 2007;18(2):253–66. doi: 10.1111/j.1750-3639.2008.00133.x.

Poděkování partnerům České neurologické společnosti



MERCK



zlatí partneři

Příloha 5

Tomek, A., Urbanova, B., Hort, J. Utility of transcranial ultrasound in predicting Alzheimer's disease risk. *Journal of Alzheimer's disease* 2014; 42(s4), 365-74.

IF 4,151

Review

Utility of Transcranial Ultrasound in Predicting Alzheimer's Disease Risk

Aleš Tomek*, Barbora Urbanová and Jakub Hort

Department of Neurology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic

Accepted 1 October 2014

Abstract. Alzheimer's disease (AD) is a progressive, neurodegenerative disease characterized by an increasing incidence. One of the pathologic processes that underlie this disorder is impairment of brain microvasculature. Transcranial ultrasound is a non-invasive examination of cerebral blood flow that can be employed as a simple and useful screening tool for assessing the vascular status of brain circulation in preclinical and clinical stages of AD. The objective of this review is to explore the utility of using a transcranial ultrasound to diagnose AD. With transcranial ultrasound, the most frequently studied parameters are cerebral blood flow velocities and pulsatility indices, cerebrovascular reserve capacity, and cerebral microembolization. On the basis of current knowledge, we recommend using as a transcranial Doppler sonography screening method of choice the assessment of cerebrovascular reserve capacity with breath-holding test.

Keywords: Alzheimer's disease, breath-holding test, cerebrovascular reserve capacity, transcranial doppler sonography, transcranial color coded duplex ultrasonography, minimal cognitive impairment

Giving the increasing fraction of older people in the general population and increased life expectancies around the world, we are facing an epidemic without precedent: the unwanted side effects of longevity—cognitive decline, disability, and dependency during aging. A hallmark of aging is the increasing prevalence of Alzheimer's disease (AD) and vascular dementia (VaD), with growing mortality from cerebrovascular disease (CVD).

The vascular hypothesis of AD, first proposed by de la Torre 20 years ago, suggests that vascular risk factors play a critical role in the development of cognitive decline and AD during aging [1]. Although CVD, VaD, and AD share identical risk factors, it still not clear whether CVD occurs as a parallel event or as a trigger or an accelerator factor for tau pathology in AD. The relationship between CVD and AD resembles the

famous “chicken or the egg” causality dilemma and has not been satisfactorily explained to date.

The most plausible hypothesis is that CVD could aggravate amyloid and tau pathologies in patients with preexisting genetic and lifestyle-related risk factors for AD thus leading to a faster clinical progression of dementia. It was proposed that at least one role of amyloid- β ($A\beta$) might be to serve as a part of the defense mechanism to seal small vessel leakage. This vascular repair system might be beneficial in young individuals. However, in the case of chronic hypoperfusion, the same mechanism may lead to continuous amyloid deposition that adversely promotes microvascular occlusion [2]. Another possible link between hypoperfusion and the AD pathology could be that $A\beta$ accumulation along pericapillary interstitial fluid drainage pathways could prevent the drainage of interstitial fluid to the cerebrospinal fluid, which could result in a decreased clearance of $A\beta$ from the brain [3]. Furthermore, chronically hypoperfused brains of individuals with preexisting AD pathologies with structural changes in brain microvasculature are

*Correspondence to: Aleš Tomek, MD, PhD, FESO, Department of Neurology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital, V Úvalu 84, Prague 5, 150 18, Czech Republic. Tel.: +420 224 436 803; Fax: +420 224 436 875; E-mail: ales.tomek@fnmotol.cz.

then more susceptible to ischemic damage, which manifests itself as an increased incidence of white-matter lesions and microhaemorrhages [4]. Decreased cerebral blood flow (CBF) observed in AD patients could be then related to microangiopathy aggravated by AD pathology or this decrease could be at least partially caused by decreased metabolic demand due to the loss of neurons in brain atrophy alone independently of microangiopathy [5]. The decreased CBF in AD could also be at least in some individuals related to other causes, i.e., cardiovascular disease with decreased cardiac output [6] or atherosclerotic disease of major cerebral vessels as we discuss later.

Traditional neuroscience has first concentrated on a symptomatic treatment via the modulation of cholinergic or glutamatergic systems. Only later has science focused on the degenerative part of the AD story with immunotherapy and vaccination. Success in this field is still years away. A vascular approach was not a leading research topic in AD treatments, although several clinical trials are currently underway to examine the possible benefit of vascular interventions to a course of cognitive decline (e.g., PreDIVA, FINGER) [7].

Transcranial ultrasound may provide a useful screening tool for assessing the vascular status of brain circulation in the preclinical and clinical stages of AD.

The objective of this review is to explore the utility of using transcranial ultrasound to diagnose AD, especially its preclinical or mild clinical stages of mild cognitive impairment (MCI). However, it is not clear whether MCI, and specifically its amnesic subtype, represents a translational stage of evolving dementia or is just an additional risk factor for AD [10]. We also discuss whether there is a special transcranial Doppler sonography (TCD) pattern of circulation impairment in AD and MCI compared with VaD and healthy control subjects.

TRANSCRANIAL ULTRASOUND

Aaslid et al. first described TCD for the non-invasive examination of CBF in 1982 [8]. The obtained Doppler signal is assigned to a specific artery based on the experience of the operator and indirect parameters only: the depth of the sample volume, the position of the transducer, and the direction of the flow (Fig. 1). Mistakes in the identification of individual vessels can occur in the presence of anatomical variations or vessel pathology. Another setback of TCD is its inability to correctly measure velocities according to the angle between the insonated vessel and the ultrasonic beam [9].

More than 30 years of technical development later, transcranial color-coded duplex ultrasonography (TCCS) now makes high-resolution visualization of cerebral arteries and brain parenchyma possible, even with simultaneous spatial visualization of the ultrasound data on imported magnetic resonance images. The cerebral arteries can be exactly identified based on their anatomic location with respect to each other and surrounding brain structures. TCCS also offers the possibility of visually correcting the insonation angle and thus obtaining more precise velocity measurements compared with conventional TCD (Fig. 2). Both methods are equal in pulsatility index (PI) and resistance index (RI) measurements. The visualization of brain parenchyma in B-mode imaging on TCCS systems is without clinical relevance in dementia patients compared to its screening utility in Parkinson's disease patients [11]. TCD systems are usually equipped contrary to TCCS with dedicated probe holders allowing for monitoring the flow for longer time periods. This feature makes TCD superior to TCCS for assessment of cerebrovascular reserve capacity (CVR) or microemboli monitoring.

The limitations of both TCD and TCCS, particularly in the elderly population, are mainly related to an unfavorable acoustic bone window in 10–20% of patients. The inability to image intracranial vessels in these cases can be overcome using echo contrast agents [9].

FLOW VELOCITIES AND CEREBROVASCULAR RESISTANCE

The CBF curve recorded by transcranial ultrasound directly records two main flow velocities, peak systolic velocity and end diastolic velocity. The other parameters, mean flow velocity (MV), PI, and RI, can be derived from the flow curve. Velocity measurements can be obtained from all major intracranial vessels (branches of Willis circle)—anterior, middle, and posterior cerebral arteries, vertebral arteries, and the basilar artery. PI and RI are measures of the blood flow curve and they reflect the resistance of the microvascular bed distal to the site of measurement. Although exact pathophysiological significance of both indices is largely disputed in literature, they are influenced by several other hemodynamic factors including cerebral perfusion pressure (difference between mean arterial pressure and mean intracranial pressure) and blood rheology (especially hematocrit) [12–14]. This fact must be taken into account when examining AD patients with other possible pathology affecting the blood flow velocities (i.e.,

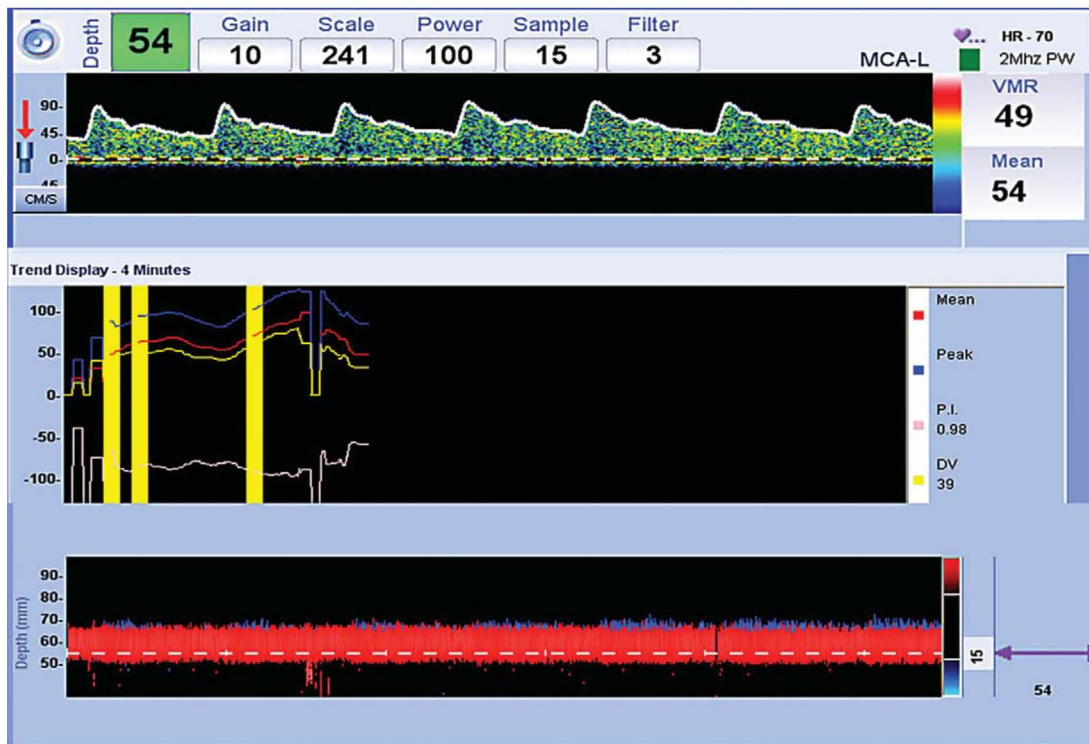


Fig. 1. Example of transcranial Doppler ultrasound assessment of cerebrovascular reserve capacity in middle cerebral artery. Dedicated software enables direct visualization of flow velocities in a selected time frame with possibility of labeling the used vasoactive stimulus, e.g., breath-holding or acetazolamide injection (lower frame).

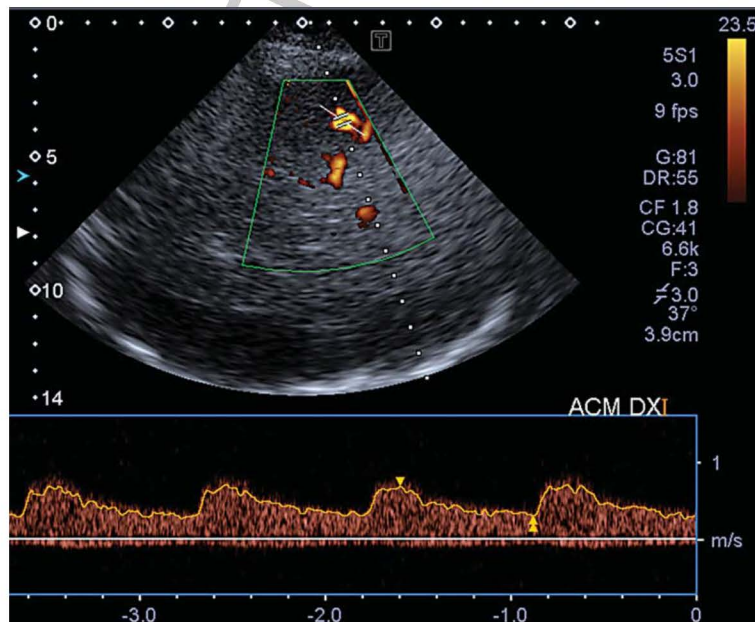


Fig. 2. Example of transcranial color-coded duplex ultrasonography examination of middle cerebral artery (M2 segment). B-mode imaging of anatomical landmarks with overlaid non directional color Doppler (power mode) with manually angle-corrected Doppler flow signal.

brain expansion, cardiac or respiratory insufficiency, or stenotic cerebrovascular disease). Both indices are usually derived automatically from the waveform by the ultrasound device. The RI can be expressed as a difference between peak systolic velocity and end diastolic velocity divided by peak systolic velocity. The PI can be expressed as a difference between peak systolic velocity and end diastolic velocity divided by MFV. Normal values for RI are 0.49–0.63 and 0.6–1.1 for PI [15]. Both indices increase with age [16].

The type of transcranial ultrasound system (TCD or TCCS) used in individual studies must be considered: more relevant velocity measurements can be obtained from TCCS with a corrected insonation angle. In extracerebral arteries, it is reasonable to assume that changes in velocity are proportional to changes in flow. This assumption cannot be extended to cerebral vessels due to their vasoreactivity, i.e., high velocity in vasospasm with poor distal perfusion.

The velocity and indices of brain vessels are the most studied parameter in AD and MCI patients. Unfortunately, the majority of published studies used the less-precise TCD system and there are no universally applicable norms for determining specific cognitive pathologies from velocity alone.

The most commonly reported finding is significantly lower flow velocities in AD patients compared with controls, particularly in middle cerebral artery (MCA), without a significant side asymmetry. The velocity that was most commonly decreased in MCA in AD patients compared with healthy controls was the mean flow velocity [6, 17–20]. This finding can be explained by the fact that the MCA is the artery supplying the temporal and parietal lobes most affected in AD. According to a large longitudinal population study [21], subjects with higher MCA velocities were less likely to develop AD. One available meta-analysis of 12 studies found a lower CBF velocity and higher PI in AD and VaD patients compared with healthy, age-matched controls. The majority of studies, however, reported no significant difference in flow velocities between individuals with AD and VaD, respectively [22]. The other major cerebral arteries were studied less frequently and yielded ambiguous results [23–25].

Data from the opposite side of the age spectrum (premature infants) support that lower TCD flow velocities are associated with poor cognitive performance [26].

In the context of this review, a comparison of healthy subjects and patients with MCI would be interesting but the available results are ambiguous, likely due to the insufficient sample size for detecting smaller differences than in AD [6, 24, 27].

CEREBROVASCULAR RESERVE CAPACITY

CVR is a parameter of cerebrovascular autoregulation describing the ability for vasodilation of cerebral arterioles in setting of low cerebral perfusion pressure. The vasoactive stimuli used in testing CVR are induced reductions in systemic blood pressure, the administration of vasoactive substances such as acetazolamide, and changes in arterial CO₂ levels. The main advantage claimed for acetazolamide is its independence of subject cooperation. However, there is considerable individual variability in the response to acetazolamide. Both the serum acetazolamide concentrations for a given dose, and the cerebrovascular responses to a given serum level, vary between subjects [28]. The most often-used experimental stimulus is the change in the arterial CO₂ level. Hypercapnia can be induced by direct CO₂ inhalation or by breath-holding method, although in breath-holding there is also hypoxemia modulating cerebrovascular responses to hypercapnia. CVR is then expressed as the ratio of the MV in basal conditions and the MV under the conditions of a higher CO₂ level. In healthy brains, there is a physiological increase of flow velocity. When breath-holding is the stimulus, the ratio can be multiplied by the duration of breath holding and expressed as a breath-holding index (BHI) [29]. Cut point of the BHI value for distinguishing between pathological and normal cerebrovascular reactivity in patients who have asymptomatic severe ICA stenoses and symptomatic occlusions was determined to be 0.69 [30]. In healthy volunteers, BHI values remain in the range between 1.03 and 1.65 [31]. BHI is a linear index, therefore there is no difference between short (<27 s) and long (>27 s) measurement times [29]. The breath-holding procedure is prone to inaccuracy, particularly in older patients, and should be performed with coregistration of end-tidal CO₂ (EtCO₂) and blood pressure. Possible confounding due to the Valsalva effect can be overcome by performing breath holds after expiration. The measurement should be repeated and averaged values should be adopted for each hemisphere [32]. CVR decreases with increasing age [33] and reflects a generally impaired vascular system, leading not just to brain hypoperfusion but also to an increased overall mortality [34].

CVR results concerning cognitive decline are more consistent than those for flow velocities. The CVR of MCA to hypercapnic [17, 18, 35, 36] and hypocapnic [18, 37] stimuli in AD patients is significantly lower than in healthy controls. Only some studies with insufficient statistical power do not fully support

these findings [38, 39]. Cognitively intact subjects with higher CVRs in MCA are less likely to develop AD or VaD [21]. MCI patients with pathological values of the BHI have greater risk of developing dementia than patients with normal BHI values [27]. In longitudinal follow-up studies, the BHI significantly correlated with neuropsychological tests: the Mini-Mental State Examination and the Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale in AD [40]. Although the impairment of CVR is more serious in VaD, it seems that the microvasculature is altered in both types of dementia.

CVR can be sometimes confused with neurovascular coupling (a process in which activation of a brain region evokes a local increase in blood flow) although these two phenomena are probably mediated by different mechanisms [41]. Change in flow velocities in posterior cerebral artery in reaction to a visual stimulus was tested in an effort to differentiate between AD and VaD based on the fact that the occipital lobe should be preserved until the late stages of AD compared with the early stages of VaD. The results of such studies were inconclusive and the observed difference was insubstantial and depended on sample size [23, 42–44]. Similar study in MCA region gave positive results when a reaction to a cognitive task was tested (side-specific activation in healthy controls, bilateral and lower increase in AD), but not in case of a reaction to a hand movement (no difference between AD and controls) [39].

The cerebral autoregulation in its classic definition (a mechanism that stabilizes CBF in the context of changes in blood pressure [45]) should be differentiated from CVR. It can be tested by various methods including PET and TCD and, unlike CVR, it seems to be preserved in AD patients [32, 46–48]. These findings suggest that in AD there is rather microvascular dysfunctions than impairment of larger vessels that are responsible for cerebral autoregulation [49].

SPONTANEOUS CEREBRAL MICROEMBOLIZATION AND PARADOXICAL EMBOLIZATION VIA RIGHT-LEFT SHUNTS

Chronic silent cerebral microembolization can cause cognitive decline. Severe carotid stenosis or occlusion, which is thought to be linked to microembolization, can be associated with cognitive decline in otherwise asymptomatic patients [50–52]. In this case, a role is not only played by microembolization, but chronic

hypoperfusion as well [53, 54]. Carotid endarterectomy or stenting can improve but also worsen the cognitive decline [55]. The exacerbation is associated with microembolization during the procedure and with white-matter hyperintensities in MR diffusion-weighted images post-operatively [56]. The higher rate of cerebral microembolization and consequently cognitive decline was found also during coronary interventions [57].

The presence of spontaneous cerebral microemboli can be assessed using long-term TCD monitoring. A head frame with ultrasound probes is attached to the head of the patient and the continuity of flow in both MCA arteries is monitored over the course of typically one hour. The microembolization is recognized as a high-intensity transient signal (HITS). By counting the frequency of HITSs, the severity of microembolization can be estimated.

There have been many studies related to cerebral microembolization in carotid stenosis, during carotid or coronary interventions, and during valve replacements, but only a limited number of works have assessed the presence or severity of microembolization in AD. According to this limited evidence, the incidence of microembolization is higher in patients with dementia (both in AD and VaD) than in healthy controls [58, 59]. In patients with microembolization, the progression of cognitive decline was faster in 6-month intervals over the course of 1.5 years and the depressive symptoms were more prominent than in patients without microembolization [60].

Spontaneous cerebral microembolization can occur not only in the settings of arterial disease or diseases of the left heart (artificial cardiac valves, hypokinesis of cardiac walls after myocardial infarction, etc.), but also in the settings of venous disease in combination with right-left shunts (atrial septal defects, foramen ovale patens, or extracardiac pulmonary shunts). Right-left shunts can be assessed by ultrasound monitoring of HITSs after intravenous injection of a microbubble suspension (hydroxyethylstarch, agitated saline). The assessment is performed during rest and during the Valsalva maneuver that reverses the pressure in the right and left parts of the heart and enables more bubbles to escape through the septal defect from the right atrium to the left atrium. The severity of the shunt is estimated based on the amount of HITSs. The accuracy of this method is comparable to or even higher than that of the transesophageal echocardiography, which is used as a gold standard [61].

In the first pilot study [58], there was a significant difference in the incidence of right-left shunts

Table 1
Overview of TCD studies in dementia patients

Author	Methods	Population	Parameters studied	Results
Asil [44]	Comparison of reactivity to visual stimulus in occipital lobes in AD, VaD, healthy controls (PCA bilat., eyes closed/eyes opened)	n = 36 (15 AD, 12 VaD, 9 controls)	MFV (PCA), percentage velocity variations	No significant difference in flow velocities at rest or stimuli between groups; decreased reactivity in VaD
Bar [35]	Comparison of CVR in AD, VaD and healthy controls, assessment of the effect of AChEI treatment (MCA bilat., basal conditions/5% CO ₂ inhalation), repeated after 5 weeks of galantamine	n = 54 (17 AD, 17 VaD, 20 controls)	MFV (MCA), percentage velocity variations	CVR in MCA decreased in AD and VaD in comparison to healthy controls, better CVR after galantamine treatment on both AD and VaD
Caamano [25]	Comparison of flow velocities in AD, VaD and controls (MCA, BA, basal conditions)	n = 36 (12 AD, 12 VaD, 12 controls)	MFV (MCA, BA)	Decreased values in demented patients
Claassen [19]	Comparison of flow velocities in AD and healthy controls (MCA one side, basal conditions)	n = 17 (9 AD, 8 controls)	MFV (MCA)	Significantly reduced flow velocity in AD
Ghorbani [66]	Comparison of flow velocities in AD treated and non-treated by donepezil (MCA and PCA bilat., repeated after 4 weeks of donepezil 5 mg and another 4 weeks of donepezil 10 mg)	n = 22 (11 AD, 11 controls)	PSV, MFV, EDV (PCA, MCA)	Increase in PSV and MFV in MCA, and MFV and EDV in PCA after 10 mg treatment
Gucuyener [23]	Comparison of flow velocities and reactivity to visual stimulus in occipital lobes in AD and depressive pseudodementia (PCA bilat., basal conditions/visual stimulus)	n = 34 (11 AD, 13 VaD, 10 controls)	MFV (PCA), percentage velocity variations	Lower flow velocities at rest and after stimulus in both AD and depressive pseudodementia then controls. Reactivity to visual stimulus impaired in AD, not in depressive pseudodementia
Lee [36]	Assessment of flow velocities and CVR in AD (MCA bilat., basal conditions/5 min of rebreathing)	n = 34 (17 AD, 17 controls)	MFV, PI (MCA), percentage velocity variations	No difference in baseline MFV and PI between subjects and controls, CVR significantly decreased on both sides in AD
Likitiaroen [38]	Comparison of CVR in AD and VaD (MCA bilat., basal conditions/2, 5, 10, 20 min after 1,000 mg acetazolamide i.v.)	n = 18 (9 AD, 9 VaD)	PSV, MFV, EDV (MCA), percentage velocity variations	Not significant results (higher EDV and MFV, lower CVR in AD than VaD)
Matteis [39]	Comparison of CVR and reactivity to motor and cognitive task in AD and VaD (MCA bilat., basal conditions/apnea/hand movement/verbal and design discrimination)	n = 40 (10 AD, 10 VaD, 10 controls)	MFV (MCA), percentage velocity variations	CVR to apnea lower in VaD; hand movement – contralateral increase in flow velocities in AD and controls, bilateral in VaD; bilateral response on cognitive stimuli in AD and VaD, corresponding side response in controls
Provinciali [37]	Comparison of CVR in AD, VaD and controls (MCA, basal conditions/hyperventilation/longest possible apnea/5 min air rebreathing)	n = 65 (20 AD, 20 VaD, 25 controls)	MFV, PI (MCA), percentage velocity variations	Higher PI, lower velocity decrease in hyperventilation in both dementias; rest flow velocities and response to hypercapnia lower in VaD than AD or controls
Purandare [58]	Comparison of spontaneous cerebral microemboli, venous-to-arterial circulation shunts and carotid artery disease in AD, VaD and controls (MCA bilat.)	57 (24 AD, 17 VaD, 16 controls)	Spontaneous cerebral microemboli (MCA), bubbles (MCA)	More cerebral microemboli in VaD than controls, in AD not significant, no difference in venous-to-arterial circulation shunts or carotid stenosis between dementia and controls
Purandare [59]	Spontaneous cerebral microemboli, right-left circulation shunts and carotid artery disease in AD, VaD and controls (MCA bilat.)	320 (85 AD, 85 VaD, 150 controls)	Spontaneous cerebral microemboli (MCA), bubbles (MCA)	More cerebral microemboli in VaD and AD than controls, no difference in shunt or carotid stenosis between dementia and controls

Table 1
(Continued)

Author	Methods	Population	Parameters studied	Results
Ries [22]	Comparison of flow velocities and effective pulsatility rate in AD, VaD and healthy controls (MCA, ACA, PCA, VA bilat., BA)	n = 105 (24 AD, 17 VaD, 64 controls)	PSV, MFV, EDV (MCA, ACA, PCA, VA, BA), effective pulsatility rate	No difference in PSV in all 3 groups, significantly lower in MFV, EDV and higher effective pulsatility rate in VaD compared to AD or controls
Rohr [20]	Comparison of mean flow velocities and PI in intracranial arteries in AD and healthy controls (16 segments of circle of Willis)	n = 55 (25 AD, 30 controls)	MFV (16 segments of circle of Willis)	Higher PI in AD, non-significant; generally lower MFV in AD
Rohr [6]	Comparison of flow velocities and PI in intracranial arteries in AD and healthy controls (16 segments of circle of Willis)	n = 103 (42 AD, 11 VaD, 50 controls)	PSV, MFV, EDV (16 segments of circle of Willis)	Significantly lower MFV and higher PI in left siphon, left ICA, and right distal MCA in AD than in healthy controls
Rosengarten [42]	Comparison of flow velocities and reactivity to visual stimulus in AD and healthy controls, influence of AChEI treatment in AD (left PCA, right MCA, basal conditions/text reading), repeated after 4 weeks of donepezil 5 mg and another 4 weeks of donepezil 10 mg	n = 24 (8 AD, 16 VaD)	PSV (PCA, MCA), percentage velocity variations	Lower velocities and increased stiffness in AD than healthy controls, dose dependent normalization of both parameters after donepezil
Rosengarten [43]	Comparison of flow velocities and reactivity to visual stimulus in occipital lobes in AD, VaD and controls (PCA, eyes closed/stimulation by visual stimulus)	n = 40 (15 AD, 10 VaD, 15 controls)	PSV (PCA), percentage velocity variations	No significant differences in resting flow velocities, lower increase in PSV in VaD compared to AD and controls, non-significant results in AD
Ruitenber [21]	Correlation of flow velocities with markers of cognitive decline and hippocampal atrophy (MCA bilat., rest/5 min of 5% CO ₂)	n = 1,732 (13 AD, 1 VaD, 1718 healthy)	PSV, MV, EDV (MCA)	Greater PSV, MFV, EDV – less likely dementia and bigger hippocampus and amygdala; No association of CVR and presence of dementia
Silvestrini [40]	Correlation of changes in flow velocities and BHI with progression of cognitive impairment (MCA bilat., basal conditions/breath-holding), repeated after 12 month of donepezil (5 mg daily for 3 month, then 10 mg daily)	n = 53 (53 AD)	MFV (MCA bilat.)	Positive correlation of neuropsychological tests changes with BHI, age and DM
Stefani [18]	Comparison of cerebral hemodynamics in AD and controls (MCA bilat., basal conditions/breath-holding)	n = 80 (40 AD, 40 controls)	MFV, PI, BHI (MCA)	Lower MFV, higher PI and lower BHI in AD than in controls
Sun [24]	Comparison of flow velocities in MCI and controls, comparison of flow velocities in MCI ApoE ε4 carriers and non-carriers (ACA, MCA bilat., BA)	n = 60 (30 MCI, 30 controls)	PSV, MFV, EDV (ACA, MCA, BA)	Lower PSV, MFV and EDV in MCA and ACA bilat. in MCI than in controls; lower PSV, MFV, EDV in MCA bilat. (except of PSV in left MCA) in MCI ApoE ε4 carriers than non-carriers
Vicenzini [17]	Comparison of flow velocities, PI and CVR in AD, VaD, and controls (MCA bilat., basal conditions/hyperventilation/CO ₂ inhalation)	n = 180 (60 AD, 58 VaD, 62 controls)	PSV, MFV, EDV, PI (MCA)	Lower MFV, higher PI and lower CVR in AD and VaD compared to controls
Vitucci [27]	Comparison of IMT and BHI in AD and MCI, association of these parameters with the risk of conversion from MCI to AD (IMT in carotids, BHI in MCA bilat.)	n = 117 (117 MCI)	BHI (MCA)	Higher IMT and lower BHI in AD than MCI, association of higher IMT and lower BHI with faster progression from MCI to dementia

ACA, anterior cerebral artery; AChEI, acetylcholine esterase inhibitor; AD, Alzheimer's disease; BA, basilar artery; BHI, breath-holding index; CVR, cerebrovascular reserve capacity; DM, diabetes mellitus; EDV, end diastolic velocity; ICA, internal carotid artery; IMT, intima-media thickness; MCA, middle cerebral artery; MCI, mild cognitive impairment; MFV, mean flow velocity; MV, mean flow velocity; PCA, posterior cerebral artery; PI, pulsatility index; PSV, peak systolic velocity; VA, vertebral artery; VaD, vascular dementia.

between individuals with dementia (both AD and VaD) and healthy controls. However, the results were not confirmed by the later case-control study [59]. The prevalence of intracardiac right-left shunts in the study group was 29% in individuals with AD and 32% in individuals with VaD, which is slightly higher than usually reported; 20–25% in the general population [62].

ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF TRANSCRANIAL ULTRASOUND

Sufficient evidence exists to support the screening role of transcranial ultrasound in cognitive medicine. Notwithstanding, it is important to emphasize that the effectiveness of vascular factor control strategies in slowing cognitive decline is not supported by sufficient evidence in the form of randomized clinical trials.

Transcranial ultrasound provides an advantage over other techniques of assessing vascular pathology, especially elsewhere in the body (extremities, heart), because it directly informs about the vessels in the target organ—the brain. TCD examination can lead to incident discovery and specific preventive measures of intracranial atherosclerosis, associated with a particularly high risk of stroke [63]. The fact that TCD is conducted by a cerebrovascular expert can lead to a better standard of care in patients with concomitant cerebrovascular and AD, leading possibly to an increased reduction in vascular morbidity and mortality. Even if the vascular hypothesis of AD is not valid, vascular preventive interventions can lead to a reduction in overall vascular morbidity and mortality.

The main disadvantage of TCD arises from its insufficient evidence base; randomized clinical trials are urgently needed to prove its utility. The dependence on an operator experience and a good patient cooperation especially when performing the breath holding maneuver must be mentioned. A promising avenue of research in the near future is the combination of TCD with other techniques such as near-infrared spectroscopy [64, 65]. TCD cannot currently help in differentiating AD and VaD; this research aim should be investigated with further work.

CONCLUSIONS

On the basis of current knowledge, we recommend a standard ultrasound examination of extracranial and intracranial cerebral vessels for signs of possible stenotic or occlusive cerebrovascular disease in MCI and AD patients. This examination could be comple-

mented with a dedicated screening test—assessment of CVR with BHI.

Surveillance and treatment of vascular risk factors in the preclinical stages of AD are of significant clinical importance and could help to delay the development of cognitive decline in susceptible individuals. Because a clinically approved cure for AD seems unlikely in the near future, preventions aimed specifically at individuals with vascular risk factors appear to be one of the most reasonable alternatives.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors of the article were supported by the Grant Agency of Ministry of Health of Czech Republic (IGA No. NT/13319).

DISCLOSURE STATEMENT

Authors' disclosures available online (<http://www.jalz.com/disclosures/view.php?id=2578>).

REFERENCES

- [1] de la Torre J, Mussivand T (1993) Can disturbed brain microcirculation cause Alzheimer's disease? *Neurol Res* **15**, 146-153.
- [2] Weller RO, Subash M, Preston SD, Mazanti I, Carare RO (2007) Clearance of A β from the brain in Alzheimer's disease: Perivascular drainage of amyloid- β peptides from the brain and its failure in cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease. *Brain Pathol* **18**, 253-266.
- [3] Pimentel-Coelho PM, Rivest S (2012) The early contribution of cerebrovascular factors to the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci* **35**, 1917-1937.
- [4] Kokjohn TA, Maarouf CL, Roher AE (2012) Is Alzheimer's disease amyloidosis the result of a repair mechanism gone astray? *Alzheimers Dement* **8**, 574-583.
- [5] van Es A, van der Grond J, ten Dam V, de Craen A, Blauw G, Westendorp R (2010) Associations between total cerebral blood flow and age related changes of the brain. *PLoS One* **5**, e9825.
- [6] Roher A, Garami Z, Tyas S, Maarouf C, Kokjohn T, Belohlavek M, Vedders L, Connor D, Sabbagh M, Beach T, Emmerling M (2011) Transcranial doppler ultrasound blood flow velocity and pulsatility index as systemic indicators for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **7**, 445-455.
- [7] Dichgans M, Zietemann V (2012) Prevention of vascular cognitive impairment. *Stroke* **43**, 3137-3146.
- [8] Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H (1982) Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* **57** 769-774.
- [9] Bartels E (2012) Transcranial color-coded duplex ultrasonography in routine cerebrovascular diagnostics. *Perspect Med* **1**, 325-330.
- [10] Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, Belleville S, Brodaty H, Bennett D, Chertkow H, Cummings JL, de Leon M, Feldman H, Ganguli M, Hampel

- H, Scheltens P, Tierney MC, Whitehouse P, Winblad B (2006) Mild cognitive impairment. *Lancet* **367**, 1262-1270.
- [11] Vlaar AMM, Bouwmans A, Mess WH, Tromp SC, Weber WEJ (2009) Transcranial duplex in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. *J Neurol* **256**, 530-538.
- [12] Michel E, Zernikow B (1998) Gosling's Doppler pulsatility index revisited. *Ultrasound Med Biol* **24**, 597-599.
- [13] de Riva N, Pudohoski K, Smielewski P, Kasproicz M, Zweifel C, Steiner L, Reinhard M, Fábregas N, Pickard J, Czosnyka M (2012) Transcranial doppler pulsatility index: What it is and what it isn't. *Neurocrit Care* **17**, 58-66.
- [14] Bude R, Rubin J (1999) Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology* **211**, 411-417.
- [15] Bragoni M, Feldman E (1996) Transcranial Doppler indices of intracranial hemodynamics. In *Neurosonology*, Tegeler C, Babikian V, Gomez C, eds. Mosby, St. Louis, pp. 129-139.
- [16] Krejza J, Mariak Z, Walecki J, Szydlik P, Lewko J, Ustymowicz A (1999) Transcranial color Doppler sonography of basal cerebral arteries in 182 healthy subjects: Age and sex variability and normal reference values for blood flow parameters. *Am J Roentgenol* **172**, 213-218.
- [17] Vicenzini E, Ricciardi M, Altieri M, Puccinelli F, Bonaffini N, Di Piero V, Lenzi G (2007) Cerebrovascular reactivity in degenerative and vascular dementia: A transcranial Doppler study. *Eur Neurol* **58**, 84-89.
- [18] Stefani A, Sancesario G, Pierantozzi M, Leone G, Galati S, Hainsworth A, Diomedei M (2009) CSF biomarkers, impairment of cerebral hemodynamics and degree of cognitive decline in Alzheimer's and mixed dementia. *J Neurol Sci* **283**, 109-115.
- [19] Claassen J, Diaz-Arrastia R, Martin-Cook K, Levine B, Zhang R (2009) Altered cerebral hemodynamics in early Alzheimer disease: A pilot study using transcranial Doppler. *J Alzheimers Dis* **17**, 621-629.
- [20] Roher A, Garami Z, Alexandrov A, Kokjohn T, Esh C, Kalback W, Vedders L, Wilson J, Sabbagh M, Beach T (2006) Interaction of cardiovascular disease and neurodegeneration: Transcranial Doppler ultrasonography and Alzheimer's disease. *Neurol Res* **28**, 672-678.
- [21] Ruitenberg A, den Heijer T, Bakker S, van Swieten J, Koudstaal P, Hofman A, Breteler M (2005) Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: The Rotterdam Study. *Ann Neurol* **57**, 789-794.
- [22] Ries F, Horn R, Hillekamp J, Honisch C, König M, Solymsi L (1993) Differentiation of multi-infarct and Alzheimer dementia by intracranial hemodynamic parameters. *Stroke* **24**, 228-235.
- [23] Gucuyener D, Yenilmez C, Ayranci U, Ozdemir F, Uzuner N, Ozkan S, Kaptanoglu C, Ozdemir G (2010) An analysis of changes in cerebral blood flow velocities in depressive pseudo-dementia and Alzheimer disease patients. *Neurologist* **16**, 358-363.
- [24] Sun ZW, Zhu YX, Liu HY, Liu J, Zhu XQ, Zhou JN, Liu RY (2007) Decreased cerebral blood flow velocity in apolipoprotein E 24 allele carriers with mild cognitive impairment. *Eur J Neurol* **14**, 150-155.
- [25] Caamano J, Gomez M, Cacabelos R (1993) Transcranial Doppler ultrasonography in senile dementia: Neuropsychological correlations. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* **15**, 193-199.
- [26] Bakker MJ, Hofmann J, Churches OF, Badcock NA, Kohler M, Keage HA (2014) Cerebrovascular function and cognition in childhood: A systematic review of transcranial doppler studies. *BMC Neurol* **14**, 1-12.
- [27] Viticchi G, Falsetti L, Vernieri F, Altamura C, Bartolini M, Luzzi S, Provinciali L, Silvestrini M (2012) Vascular predictors of cognitive decline in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* **33**, e1121-e1129.
- [28] Fierstra J, Sobczyk O, Battisti-Charbonney A, Mandell DM, Poulblanc J, Crawley AP, Mikulis DJ, Duffin J, Fisher JA (2013) Measuring cerebrovascular reactivity: What stimulus to use? *J Physiol* **591**, 5809-5821.
- [29] Markus HS, Harrison MJ (1992) Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke* **23**, 668-673.
- [30] Vernieri F, Pasqualetti P, Passarelli F, Rossini P, Silvestrini M (1999) Outcome of carotid artery occlusion is predicted by cerebrovascular reactivity. *Stroke* **30**, 593-598.
- [31] Zavoreo I, Bašić Kes V, Čorić L, Demarin V (2012) Breath holding index and arterial stiffness in evaluation of stroke risk in diabetic patients. *Perspect Med* **1**, 156-159.
- [32] van Beek AH, de Wit HM, Olde Rikkert MG, Claassen JA (2011) Incorrect performance of the breath hold method in the old underestimates cerebrovascular reactivity and goes unnoticed without concomitant blood pressure and end-tidal CO₂ registration. *J Neuroimag* **21**, 340-347.
- [33] Peisker T, Bartos A, Skoda O, Ibrahim I, Kalvach P (2010) Impact of aging on cerebral vasoregulation and parenchymal integrity. *J Neurol Sci* **299**, 112-115.
- [34] Portegies ML, de Bruijn RF, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA (2014) Cerebral Vasomotor Reactivity and Risk of Mortality The Rotterdam Study. *Stroke* **45**, 42-47.
- [35] Bar K, Boettger M, Seidler N, Mentzel H, Terborg C, Sauer H (2007) Influence of galantamine on vasomotor reactivity in Alzheimer's disease and vascular dementia due to cerebral microangiopathy. *Stroke* **38**, 3186-3192.
- [36] Lee S-T, Jung K-H, Lee Y-S (2007) Decreased vasomotor reactivity in Alzheimer's disease. *J Clin Neurol* **3**, 18-23.
- [37] Provinciali L, Minciotti P, Ceravolo G, Angeleri F, Sanguinetti C (1990) Transcranial Doppler sonography as a diagnostic tool in vascular dementia. *Eur Neurol* **30**, 98-103.
- [38] Likitjaroen Y, Suwanwela N, Phanthumchinda K (2009) Vasoreactivity induced by acetazolamide in patients with vascular dementia versus Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* **283**, 32-35.
- [39] Matteis M, Silvestrini M, Troisi E, Bragoni M, Vernieri F, Caltagirone C (1998) Cerebral hemodynamic patterns during stimuli tasks in multi-infarct and Alzheimer types of dementia. *Acta Neurol Scand* **97**, 374-380.
- [40] Silvestrini M, Pasqualetti P, Baruffaldi R, Bartolini M, Handouk Y, Matteis M, Moffa F, Provinciali L, Vernieri F (2006) Cerebrovascular reactivity and cognitive decline in patients with Alzheimer disease. *Stroke* **37**, 1010-1015.
- [41] Lin A, Fox P, Hardies J, Duong T, Gao J (2010) Nonlinear coupling between cerebral blood flow, oxygen consumption, and ATP production in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* **107**, 8446-8451.
- [42] Rosengarten B, Paulsen S, Molnar S, Kaschel R, Gallhofer B, Kaps M (2006) Acetylcholine esterase inhibitor donepezil improves dynamic cerebrovascular regulation in Alzheimer patients. *J Neurol* **253**, 58-64.
- [43] Rosengarten B, Paulsen S, Molnar S, Kaschel R, Gallhofer B, Kaps M (2007) Activation-flow coupling differentiates between vascular and Alzheimer type of dementia. *J Neurol Sci* **257**, 149-154.

- [44] Asil T, Uzuner N (2005) Differentiation of vascular dementia and Alzheimer disease: A functional transcranial Doppler ultrasonographic study. *J Ultrasound Med* **24**, 1065-1070.
- [45] van Beek A, Claassen J, Rikkert M, Jansen R (2008) Cerebral autoregulation: An overview of current concepts and methodology with special focus on the elderly. *J Cereb Blood Flow Metab* **28**, 1071-1085.
- [46] Zazulia A, Videen T, Morris J, Powers W (2010) Autoregulation of cerebral blood flow to changes in arterial pressure in mild Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* **30**, 1883-1889.
- [47] van Beek A, Sijbesma J, Jansen R, Rikkert M, Claassen J (2010) Cortical oxygen supply during postural hypotension is further decreased in Alzheimer's disease, but unrelated to cholinesteraseinhibitor use. *J Alzheimers Dis* **21**, 519-526.
- [48] Gommer E, Martens E, Aalten P, Shijaku E, Verhey F, Mess W, Ramakers I, Reulen J (2012) Dynamic cerebral autoregulation in subjects with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and controls: Evidence for increased peripheral vascular resistance with possible predictive value. *J Alzheimers Dis* **30**, 805-813.
- [49] Claassen J, Zhang R (2011) Cerebral autoregulation in Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* **31**, 1572-1577.
- [50] Johnston S, O'Meara E, Manolio T, Lefkowitz D, O'Leary D, Goldstein S, Carlson M, Fried L, Longstreth WJ (2004) Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease. *Ann Intern Med* **140**, 237-247.
- [51] Chang X, Zhou H, Lei C, Wu B, Chen Y, Hao Z, Dong W, Liu M (2013) Association between asymptomatic carotid stenosis and cognitive function: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* **37**, 1493-1499.
- [52] Balucani C, Viticchi G, Falsetti L, Silvestrini M (2012) Cerebral hemodynamics and cognitive performance in bilateral asymptomatic carotid stenosis. *Neurology* **79**, 1788-1795.
- [53] Demarin V, Zavoreo I, Kes V (2012) Carotid artery disease and cognitive impairment. *J Neurol Sci* **322**, 107-111.
- [54] Sztriha L, Nemeth D, Sefcsik T, Vecsei L (2009) Carotid stenosis and the cognitive function. *J Neurol Sci* **283**, 36-40.
- [55] Gaudet J, Meyers P, McKinsey J, Lavine S, Gray W, Mitchell E, Connolly EJ, Heyer E (2009) Incidence of moderate to severe cognitive dysfunction in patients treated with carotid artery stenting. *Neurosurgery* **65**, 325-329.
- [56] Maggio P, Altamura C, Landi D, Migliore S, Lupoi D, Moffa F, Quintiliani L, Vollarò S, Palazzo P, Altavilla R, Pasqualetti P, Errante Y, Quattrocchi C, Tibuzzi F, Passarelli F, Arpesani R, di Giambattista G, Grasso F, Luppi G, Vernieri F (2013) Diffusion-weighted lesions after carotid artery stenting are associated with cognitive impairment. *J Neurol Sci* **328**, 58-63.
- [57] Pugsley W, Klinger L, Paschalis C, Treasure T, Harrison M, Newman S (1994) The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke* **25**, 1393-1399.
- [58] Purandare N, Welsh S, Hutchinson S, Riding G, Burns A, McCollum C (2005) Cerebral emboli and paradoxical embolisation in dementia: A pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry* **20**, 12-16.
- [59] Purandare N, Burns A, Daly KJ, Hardie J, Morris J, Macfarlane G, McCollum C (2006) Cerebral emboli as a potential cause of Alzheimer's disease and vascular dementia: Case-control study. *BMJ* **332**, 1119-1124.
- [60] Purandare N, Burns A, Morris J, Perry E, Wren J, McCollum C (2012) Association of cerebral emboli with accelerated cognitive deterioration in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Am J Psychiatry* **169**, 300-308.
- [61] Nemeč J, Marwick T, Lorig R, Davison M, Chimowitz M, Litowitz H, Salcedo E (1991) Comparison of transcranial Doppler ultrasound and transesophageal contrast echocardiography in the detection of interatrial right-to-left shunts. *Am J Cardiol* **68**, 498-502.
- [62] Hara H, Virmani R, Ladich E, Mackey-Bojack S, Titus J, Reisman M, Gray W, Nakamura M, Mooney M, Poulos A (2005) Patent foramen ovale: Current pathology, pathophysiology, and clinical status. *J Am Coll Cardiol* **46**, 1768-1776.
- [63] Gorelick P, Wong K, Bae H, Pandey D (2008) Large artery intracranial occlusive disease: A large worldwide burden but a relatively neglected frontier. *Stroke* **39**, 2396-2399.
- [64] Obrig H (2014) NIRS in clinical neurology—a promising tool? *Neuroimage* **85**, 535-546.
- [65] Tarumi T, Dunskey DI, Khan MA, Liu J, Hill C, Armstrong K, Martin-Cook K, Cullum CM, Zhang R (2014) Dynamic cerebral autoregulation and tissue oxygenation in amnesic mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* **41**, 765-778.
- [66] Ghorbani A, Chitsaz A, Shisbezar M, Akbari M (2010) Evaluation of the effect of donepezil on cerebral blood flow velocity in Alzheimer's disease. *Neurosciences* **15**, 172-176.

Příloha 6

Kadlecová, A., Vyháněk, M., Laczó, J., Anděl, R., Sheardová, K., Urbanová, B., Nedelská, Z., Hudeček, D. Interrater variabilita v hodnocení míry atrofie hipokampů pomocí Scheltensovy škály. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2013; 76(5), 603-607.

IF 0,159

Interrater variabilita v hodnocení míry atrofie hipokampů pomocí Scheltensovy škály

Inter-rater Variability in Assessing Hippocampal Atrophy Using Scheltens Scales

Souhrn

Úvod: V poslední době se klade velký důraz na časnou diagnostiku Alzheimerovy choroby. Do nových diagnostických kritérií byly zařazeny nové diagnostické metody, které pomocí stanovení strukturálních a metabolických změn mozku tuto časnou diagnostiku umožňují. Patří mezi ně i vyšetření objemu hipokampů. Scheltens et al zavedli vizuální škálu na hodnocení atrofie hipokampů. Cílem studie bylo zjistit interrater variabilitu a ověřit praktické použití této škály. **Metoda:** Osmi hodnotiteli s různým stupněm erudice v užívání Scheltensovy vizuální škály bylo vyhodnoceno 70 magnetických rezonancí pacientů s kognitivní poruchou a zdravých kontrol vyšetřených v Kognitivním centru při Neurologické klinice FN v Motole. Po krátkém zaškolení vyšetřující vyhodnotili tréninkový vzorek 20 pacientů s následným rozborem nálezů u každého z hodnotitelů a poté provedli vlastní zaslepené hodnocení atrofie hipokampů Scheltensovou škálou za použití snímků MR v koronární rovině. Variabilita byla posuzována pro všech osm hodnotitelů dohromady a pak ještě po jejich rozdělení na čtyři zkušené a čtyři nezkušené (před účastí v této studii neměli se škálou žádnou zkušenost). **Výsledky:** Nalezli jsme velmi vysoký koeficient shody pro všechny hodnotitele dohromady pro pravý ($K = 0,87$) i levý ($K = 0,88$) hipokampus. Velmi vysoký koeficient shody byl nalezen i po rozdělení do skupin zkušený/nezkušený vyšetřující v obou skupinách, a to pro pravý i levý hipokampus. **Závěr:** Scheltensova vizuální škála je jednoduše zvladatelný nástroj k hodnocení atrofie hipokampů i při malé erudici vyšetřovatele. Výsledná variabilita hodnocení je relativně malá a umožňuje doporučit tuto škálu pro rutinní klinické využití.

Abstract

Introduction: Recently, a great emphasis has been placed on early diagnosis of Alzheimer's disease (AD). The new diagnostic criteria for AD involve new methods such as detection of structural and metabolic changes in the brain. These include examination of hippocampal volume. Scheltens et al. introduced a visual rating scale for hippocampal atrophy assessment. Our aim was to determine inter-rater variability and to test practical application of this scale. **Methods:** MRI scans of 70 elderly persons with cognitive impairment and persons classified as cognitively normal were assessed by eight investigators. The investigators had a different degree of experience with Scheltens visual rating scale. Following a brief training, the investigators were asked to practice on 20 MRI brain scans in coronal plane. Correct scores were disclosed to all investigators. Subsequently, the investigators evaluated 70 study MRI scans. They were unaware of the participants' cognitive status. The variability was calculated for all investigators together and after dividing them into "experienced" ($n = 4$) and "inexperienced" ($n = 4$) group, where "inexperienced" referred to no previous knowledge of this visual rating scale. **Results:** Inter-rater agreement (kappa) was very high among all investigators for the right ($K = 0.87$) and left ($K = 0.88$) hippocampus. After dividing the raters into experienced and inexperienced, the inter-rater variability continued to be high in both groups for the right and left hippocampus. **Conclusion:** Scheltens visual rating scale is a simple and easy to use tool for hippocampal atrophy assessment even for inexperienced investigators. The final assessment variability was relatively low. We can recommend this visual rating scale for routine clinical use.

Děkujeme za finanční podporu grantu IGA NT 11225-4 a projektu FNUSA-ICRC (no. CZ.1.05/1.1.00/02.0123) z Evropského fondu regionálního rozvoje.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy. The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

A. Kadlecová^{1,2}, M. Vyhánek^{1,2},
J. Laczó^{1,2}, R. Andel^{2,3},
K. Sheardová⁴, B. Urbanová¹,
Z. Nedělská^{1,2}, D. Hudeček²,
I. Gažová^{1,2}, J. Lisý⁵,
D. Hořínek^{2,6}, J. Hort^{1,2}

¹ Kognitivní centrum, Neurologická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

² Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně

³ School of Aging Studies, University of South Florida, Tampa, Florida, USA

⁴ Neurologická klinika, Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně

⁵ Klinika zobrazovacích metod 2. LF UK a FN v Motole, Praha

⁶ Neurochirurgická klinika 1. LF UK a ÚVN – Vojenská fakultní nemocnice Praha



MUDr. Alexandra Kadlecová
Neurologická klinika
2. LF UK a FN v Motole
V Úvalu 84, 150 06 Praha
email: yooma@seznam.cz

Přijato k recenzi: 4. 7. 2012
Přijato do tisku: 12. 4. 2013

Klíčová slova

atrofie – hipokampus – vizuální škála – demence – Alzheimerova choroba

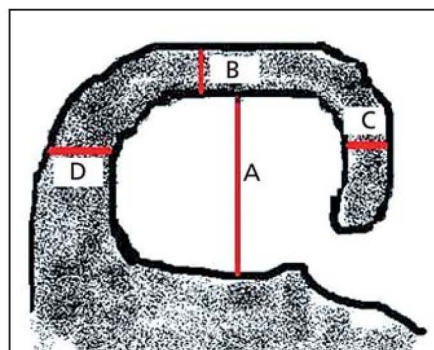
Key words

atrophy – hippocampus – visual scale – dementia – Alzheimer disease

Úvod

Alzheimerova choroba (ACH) je nejčastější příčina demence ve stáří [1]. V poslední době se výzkum zaměřuje na velmi časná stadia onemocnění, kdy neuropatologický proces není tak výrazně vyjádřen a kdy se předpokládá, že kauzální terapie (např. očkování proti betaamyloidu) by měla mít největší efekt [2]. V současnosti se ve stanovování diagnózy ACH uplatňují biomarkery [3]. Mezi ně patří např. strukturální a funkční zobrazovací biomarkery (magnetická rezonanční /MR/ volumetrie, pozitronová emisní tomografie) a metabolické (např. měření metabolitů v mozkomíšním moku) markery [4]. Praktické využití těchto markerů může narážet na časovou, finanční i logistickou náročnost nebo jejich přílišnou invazivitu. Např. vyšetření likvoru je invazivní a výsledky likvorologického vyšetření podléhají velké variabilitě podle vyšetřující laboratoře, což limituje jejich širší využití [5,6]. Vzhledem k relativně dobré dostupnosti a neinvazivitě vstupuje v poslední době do popředí význam vyšetření MR mozku. Jedná se o vyšetření neinvazivní a vhodné jak pro časný záchyt ACH, tak i pro monitorování průběhu tohoto onemocnění [5].

Vyšetření MR mozku nám u pacientů s demencí degenerativní etiologie umožňuje přesně změřit objemy anatomicky specifických oblastí mozku (MR volumetrie) a objemy takto naměřených oblastí posléze vztáhnout k výsledkům neuropsychologických testů [7–10]. Volumetrické techniky lze rozdělit na manuální, u nichž se určují hranice oblasti zájmu podle anatomického atlasu a následně se manuálně



Obr. 1. Schéma koronálního řezu hipokampem v úrovni předního pontu.

Výška hipokampu (A), šířka choroidální štěrbiny (B), šířka temporálního rohu (C), vzdálenost mezi mozgovým kmenem a hipokampem (D – nehodnotí se).

obkreslují, a dále automatické, které využívají speciálních softwarových metod k automatickému propočtu objemů na základě rozdílu intenzit [11]. Manuální volumetrické techniky nám pomohou zjistit objem struktury, který víceméně odpovídá skutečnosti, ale vyžadují hlubokou znalost dané struktury, velkou zkušenost vyšetřujícího a jsou relativně časově náročné [12].

Již v časném stadiu ACH atrofuje hipokampus – struktura klíčová pro deklarativní paměť. Vzhledem k velké časové náročnosti manuální volumetrie hipokampu je tato metoda v klinické praxi nepoužitelná. Scheltens a jeho spolupracovníci

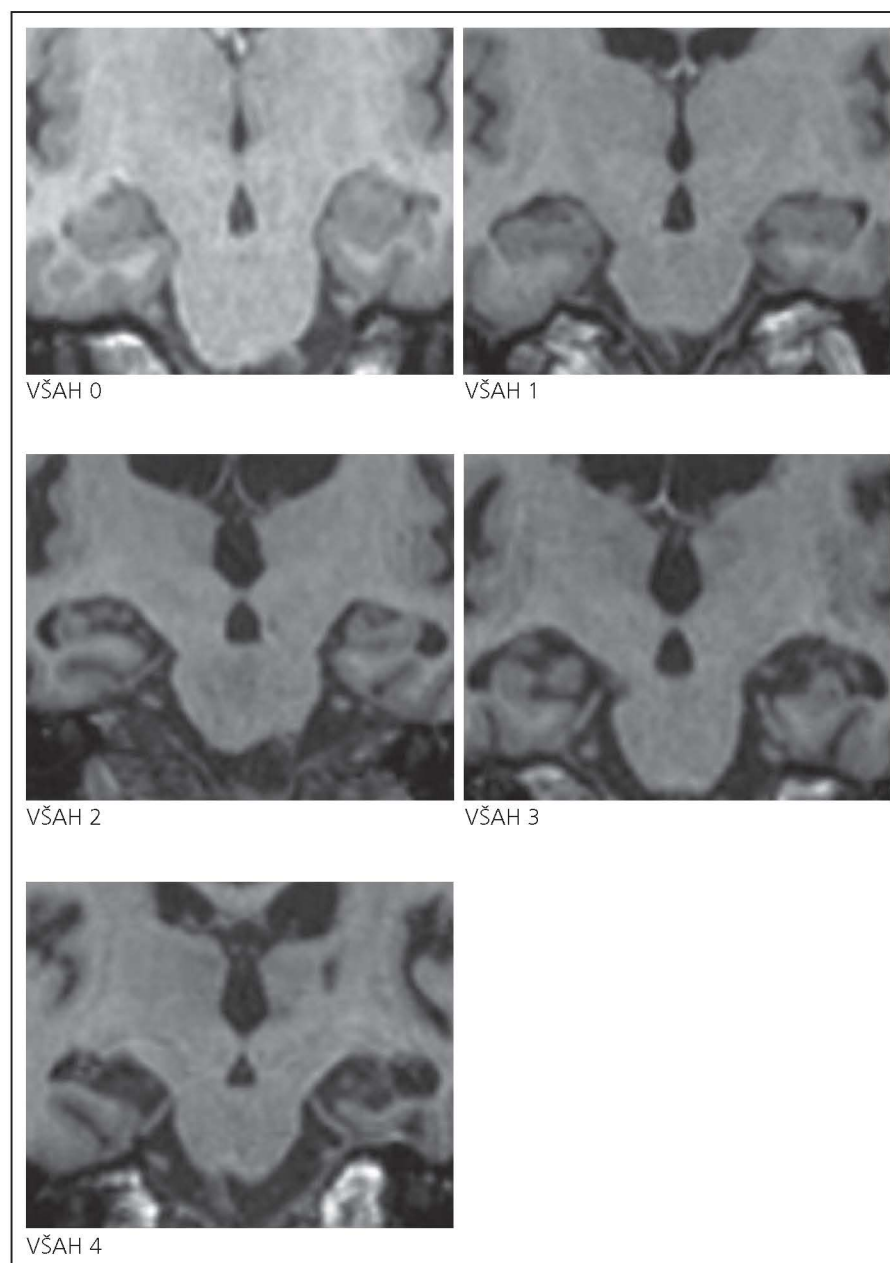
proto pro rutinní klinické využití vyvinuli Vizuální škálu hodnocení atrofie hipokampu [13]. Autoři prokázali, že pomocí této metody jsou schopni s velkou přesností detekovat atrofii hipokampů [14].

Cílem naší studie bylo zjistit, zda je použitelná tato škála možná v běžné klinické praxi, jaká je interrater variabilita a jak se liší jednotliví hodnotitelé v závislosti na zkušenosti s užitím této škály.

Metodika

Pacienti

Do studie bylo zařazeno 70 MR snímků pacientů s kognitivní poruchou (demence



Obr. 2. Stupně vizuální škály atrofie hipokampu (VŠAH).

při ACH, mírná kognitivní porucha či subjektivní porucha paměti [3]) a zdravotních kontrol (z řad příbuzných pacientů a frekventantů Univerzity třetího věku UK v Praze), kteří byli vyšetřeni v Kognitivním centru při Neurologické klinice 2. LF UK a FN v Motole v období od 1. 1. 2011 do 1. 8. 2011. Všichni vyšetřovaní podepsali informovaný souhlas.

MR

Pacienti byli vyšetřeni 1,5T magnetickou rezonancí (Gyrosan, Philips Medical Systems). Atrofie byla hodnocena na koronárních řezech v 3D MP-RAGE (three-dimensional Magnetization-Prepared RAPid Gradient Echo) sekvenci o tloušťce řezu 1 mm. Celkový čas sekvence byl 14 min; TR = 25 ms; TE = 5 ms; úhel = 30°; pole 256mm; a matrix 256 × 256.

Scheltensova vizuální škála hodnocení atrofie hipokampů

Škála bere v úvahu výšku hipokampu (A), šířku choroidální štěrbiny (B) a šířku temporálního rohu (C) (obr. 1).

Škála se pohybuje od 0 (žádná atrofie) až po 4 (těžká atrofie). Přičemž při skóre 1 je pouze rozšířena choroidální štěrbina, při skóre 2 je rozšířen i temporální roh a lehce snížena výška hipokampu, při skóre 3 jsou výrazně rozšířeny choroidální štěrbina i temporální roh a snížen hipokampus, při skóre 4 je již masa hipokampu nepatrná [13]. K hodnocení se doporučují řezy v úrovni předního pontu (obr. 2).

Postup hodnocení:

- informační schůzka s prezentací škály (60 min),
- zadáním snímků 20 pacientů k trénování hodnocení během jednoho týdne,
- schůzka po týdnu s rozбором hodnocení pacientů jednotlivými hodnotiteli (1 hod), s následným zadáním seznamu (rodné číslo) 70 jiných pacientů,
- hodnotitelé samostatně v průběhu jednoho týdne zhodnotili pomocí Scheltensovy vizuální škály atrofii hipokampů u všech 70 pacientů,
- po týdnu sběr dat.

Hodnotitelé

Hodnotilo osm lékařů: sedm neurologů, z nichž tři mají s vizuální škálou atrofie hipokampů již předchozí zkušenost (od roku 2010), čtyři bez předchozí praktické zkušenosti a jeden specialista z oboru

Tab. 1. Hodnocení shody u zkušených a nezkušených hodnotitelů.

	Coeff of concordance	F	Num DF	Denom DF	Prob > F
celkem/dx hip	0,86717	19,58	63,5	190,5	< 0,0001
celkem/sin hip	0,88173	22,37	63,5	190,5	< 0,0001
nezkušení/dx hip	0,88039	22,08	63,5	190,5	< 0,0001
nezkušení/sin hip	0,87644	21,28	63,5	190,5	< 0,0001
zkušení/dx hip	0,87612	21,22	68,5	205,5	< 0,0001
zkušení/sin hip	0,88740	23,64	68,5	205,5	< 0,0001

dx hip – pravý hipokampus, sin hip – levý hipokampus.

Tab. 2. Aritmetické průměry skóre Scheltensovy škály u jednotlivých diagnóz u zkušených a nezkušených hodnotitelů.

	Norma Sch. s. průměr	Smc Sch. s. průměr	MCI Sch. s. průměr	ACH Sch. s. průměr
zkušení	1,20	1,17	1,52	1,94
nezkušení	1,15	0,94	1,34	1,76

zobrazovacích metod s předchozí zkušeností (od roku 2010).

Statistická analýza

Vzhledem k ordinálnímu charakteru hodnot byla k hodnocení míry shody použita neparametrická metoda – vážený koeficient Cohenovo kappa ve variantě pro více pozorovatelů. Pro výpočet bylo použito MAGREE macro pro SAS. Výpočet rozdílu mezi skupinami zajistil Kruskallov-Wallisův a Mann-Whitneyův U-test, k hodnocení vztahu mezi výsledky byla použita Spearmanova korelace. Data byla zpracována statistickým softwarem SAS pro Windows.

Autoři prohlašují, že studie na lidských subjektech popsaná v manuálu byla provedena v souladu s etickými standardy příslušné komise (institucionální a národní) odpovědné za provádění klinických studií a Helsinskou deklarací z roku 1975, revidovanou v r. 2000.

Výsledky

Analýza potvrdila velmi dobrou shodu mezi vyšetřujícími – vážený koeficient kappa byl 0,87 pro pravý a 0,88 pro levý hipokampus ($p < 0,0001$).

Při samostatném hodnocení shody u zkušených a nezkušených hodnotitelů zvláště nebyly zjištěny výraznější rozdíly

v míře shody mezi oběma skupinami vyšetřujících (tab. 1).

Z porovnání absolutních hodnot měření vyplynulo, že zkušení vyšetřující hodnotili snímky přísněji než vyšetřující nezkušení. Přesněji řečeno, zprůměrování všech hodnot zkušených a nezkušených hodnotitelů aritmetickým průměrem a jejich následné porovnání ukázalo rozdíly v hodnocení mezi těmito dvěma skupinami (1,74 vs 1,25; $p < 0,0001$). Přičemž nezkušení hodnotitelé podhodnocovali výsledek ve všech skupinách, ale ne o více než 0,5 bodu (tab. 2)

Pacienti s ACH se velikostí hipokampů dle Scheltensovy škály lišili od kontrol ($p = 0,045$) i od pacientů se subjektivní poruchou paměti ($p = 0,003$), pacienti ze skupiny norem, subjektivních poruch paměti a MCI se navzájem nelišili ($p \geq 0,189$).

MMSE slabě pozitivně korelovalo s velikostí hipokampu v celém vzorku subjektů ($r = 0,225$; $p = 0,034$); jinak se v MMSE ACH lišili od všech skupin ($p < 0,001$), ale ostatní skupiny se mezi sebou v MMSE nelišily (tab. 2).

Diskuze

Z našich výsledků vyplývá, že i při relativně rozdílné délce zkušenosti s užíváním vizuální škály hodnocení atrofie hipokampů (VŠAH) byla míra shody mezi hodnoti-

Tab. 3. Průměrné hodnoty Scheltensovy škály a MMSE u jednotlivých skupin.

	Norma n = 15 průměr ± SD	Smc n = 12 průměr ± SD	MCI n = 22 průměr ± SD	ACH n = 21 průměr ± SD
skóre Schelt.	1,16 ± 0,51	1,06 ± 0,40	1,50 ± 0,75	1,86 ± 0,72
MMSE	29 ± 1,41	28,91 ± 0,86	27,82 ± 1,90	20,63 ± 3,94

teli velmi vysoká a byla srovnatelná s výsledky, které byly hodnoceny jako uspokojivé i u jiných škál [14–16]. Škála je pro svou jednoduchost a jednoznačnost dobře uchopitelná i pro méně zkušené hodnotitele a k dosažení dostatečného stupně erudice stačil krátký trénink.

Z naměřených výsledků vyplývá, že zkušenější hodnotitelé byli všeobecně přísnější oproti nezkušeným, kteří se přiklání spíše k nižšímu skóru, ale v průměru tento rozdíl nepřesahoval 0,5 bodu, přičemž k tomuto jevu docházelo u všech skupin pacientů i kontrol.

V klinické praxi by to mohlo znamenat, že méně erudovaní hodnotitelé by při stanovování diagnózy ACH mohli mít při posuzování atrofie hipokampů falešně negativní výsledky. Atrofie meiotemporálních struktur se vyskytuje i u jiných typů neurologických onemocnění [17–19], např. typicky u pacientů s frontotemporální demencí, jejíž klinické projevy jsou z části podobné jako u ACH, nebo i u jedinců s normálním stárnutím [20]. Z tohoto důvodu je třeba interpretovat hodnocení této škály obezřetně a v kontextu dalších klinických vyšetření [5]. I v naší skupině MCI se najdou pacienti, kteří mají vyšší skóre než 2, někdy pouze na jedné straně, a to by již mělo vyšetřujícího navést k častější kontrolám a sledování jak kliniky, tak vývoje atrofie, aby byla případná konverze do demence odhalena časně.

Ve studii prováděné Koedamem et al [15] byla u této škály hodnocena variabilita mezi třemi zkušenými hodnotiteli, která se pohybovala mezi 0,82 a 0,9, což se příliš neliší od výsledků v naší skupině zkušených hodnotitelů. V původních studiích Scheltense při zavádění této škály se variabilita pohybovala mezi 0,34 (95% CI = 0,34–0,54) a 0,57 (95% CI = 0,41–0,61) [21], což je horší výsledek než v naší skupině.

Nález variability u VŠAH jsou relativně vyšší než opakovaná měření automatickými softwary – např. FreeSurferem,

kde se variační koeficient pohybuje mezi 1,3 a 2,6 % [22]. Nedávná studie však poukázala na limity automatické volumetrie v tom smyslu, že použití různých verzí FreeSurferu a různých operačních systémů (Apple Macintosh a Windows) poskytovalo variabilitu v hodnocení objemů více než 15 % [23]. Nevýhodou automatické volumetrie je pak rovněž časová a logistická náročnost praktického provedení, náklady na vybavení a erudici personálu, který program ovládá. VŠAH naproti tomu může použít každý klinický pracovník.

Původně byla škála VŠAH vyvinuta pro CT metodiku, kde lze snímky rovněž hodnotit. Celkově je však vypovídací hodnota MR hodnocení vyšší než CT hodnocení. Teoretická možnost hodnocení na CT však znamená, že je opravdu využitelná v klinické praxi velmi dobře [24].

Naše MR snímky byly zhotoveny po 1 mm ve speciálním protokolu našeho centra. Rutinně se na řadě pracovišť používají většinou řezy 4 mm, proto je zacílení hipokampu složitější a teoreticky méně přesné, navíc hrubší řezy většinou atrofii nadhodnocují. Je také důležité provést řez v přední části pontu, na kterém je zachycena interpedunkulární cisterna, což může napomoci orientaci (obr. 2).

VŠAH se ukázala být rychlá a dostupná metoda pro posouzení stupně atrofie v klinickém prostředí ve srovnání s volumetrickými metodami, jež vyžadují mnohem větší technickou zdatnost a jsou časově náročné. VŠAH je jedním z nejdůležitějších markerů ACH při hodnocení MR. V nově vytvořených diagnostických kritériích ACH je přítomnost postižení epizodické paměti a detekce atrofie hipokampů pomocí VŠAH stěžejní pro stanovení této diagnózy [4].

Literatura

- Scarpini E, Scheltens P, Feldman H. Treatment of Alzheimer's disease: current status and new perspectives. *Lancet Neurol* 2003; 2(9): 539–547.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC et al. 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* 2011; 7(3): 270–279.

3. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttilä T, Popescu BO, Rektorova I et al. EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2010; 17(10): 1236–1248.

4. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6(8): 734–746.

5. Hort J, Glosová L, Vyhňálek M, Bojar M, Škoda D, Hladíková M. The liquor tau protein and beta amyloid in Alzheimer's disease. *Cesk Slov Neurol N* 2007; 70/103(1): 30–36.

6. Hort J, Bartos A, Pirttilä T, Scheltens P. Use of cerebrospinal fluid biomarkers in diagnosis of dementia across Europe. *Eur J Neurol* 2010; 17(1): 90–96.

7. Nedelska Z, Andel R, Laczó J, Vcck K, Horinek D, Lisy J et al. Spatial navigation impairment is proportional to right hippocampal volume. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109(7): 2590–2594.

8. Venneri A, Gorgoglione G, Toraci C, Nocetti L, Panzetti P, Nichelli P. Combining neuropsychological and structural neuroimaging indicators of conversion to Alzheimer's disease in amnesic mild cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res* 2011; 8(7): 789–797.

9. Benoit M, Robert PH. Imaging correlates of apathy and depression in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2011; 310(1–2): 58–60.

10. Heckers S, Konradi C. Hippocampal pathology in schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci* 2010; 4: 529–553.

11. Horinek D, Varjassová A, Hort J. Magnetic resonance analysis of amygdalar volume in Alzheimer's disease. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20(3): 273–277.

12. Cavallin L, Bronge L, Zhang Y, Oksengård AR, Wahlund LO, Fratiglioni L et al. Comparison between visual assessment of MTA and hippocampal volumes in an elderly, non-demented population. *Acta Radiol* 2012; 53(5): 573–579.

13. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(10): 967–972.

14. Korf ES, Wahlund LO, Visser PJ, Scheltens P. Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004; 63(1): 94–100.

15. Koedam EL, Lehmann M, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YA, Fox N et al. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *Eur Radiol* 2011; 21(12): 2618–2625.

16. Kapeller P, Barber R, Vermeulen RJ, Adèr H, Scheltens P, Freidl W et al. European Task Force of Age Related White Matter Changes. Visual rating of age-related white matter changes on magnetic resonance imaging: scale comparison, interrater agreement, and correlations with quantitative measurements. *Stroke* 2003; 34(2): 441–445.

17. Weintraub D, Doshi J, Koka D, Davatzikos C, Siderowf AD, Duda JE et al. Neurodegeneration across stages of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2011; 68(12): 1562–1568.

18. Diniz PR, Velasco TR, Salmon CE, Sakamoto AC, Leite JP, Santos AC. Extratemporal damage in temporal lobe epilepsy: magnetization transfer adds information to volumetric MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32(10): 1857–1861.

19. Hayashi K, Kurioka S, Yamaguchi T, Morita M, Kanazawa I, Takase H et al. Association of cognitive dysfunction with hippocampal atrophy in elderly Japanese people with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94(2): 180–185.
20. Laakso MP, Partanen K, Riekkinen P, Lehtovirta M, Helkala EL, Hallikainen M et al. Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: an MRI study. *Neurology* 1996; 46(3): 678–681.
21. Scheltens P, Launer LJ, Barkhof F, Weinstein HC, van Gool WA. Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: interobserver reliability. *J Neurol* 1995; 242(9): 557–560.
22. Wu Y, Du H, Storey P, Glielmi C, Malone F, Sidharthan S et al. Comprehensive brain analysis with automated high-resolution magnetization transfer measurements. *J Magn Reson Imaging* 2012; 35(2): 309–317.
23. Gronenschild EH, Habets P, Jacobs HI, Mengelers R, Rozendaal N, van Os J et al. The effects of FreeSurfer version, workstation type, and Macintosh operating system version on anatomical volume and cortical thickness measurements. *PLoS One* 2012; 7(6): e38234.
24. Wattjes MP, Henneman WJ, van der Flier WM, de Vries O, Träber F, Geurts JJ et al. Diagnostic imaging of patients in a memory clinic: comparison of MR imaging and 64-detector row CT. *Radiology* 2009; 253(1): 174–183.

Příloha 7

Hořínek, D., Urbanová, B., Netuka, D., Ostrý, S., Vyhnálek, M., Mohapl, M., Bojar, M., Charvát, F. Kognitivní funkce při onemocnění vnitřní krkavice a vliv léčebných intervencí.

Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie 2011; 74(3), 254-259.

IF 0,279

Kognitivní funkce při onemocnění vnitřní krkavice a vliv léčebných intervencí

Cognitive Impairment in Internal Carotid Artery Stenosis and the Influence of Therapeutical Interventions

Souhrn

Přehledný článek shrnuje literaturu zabývající se kognitivním postižením u stenózujícího onemocnění vnitřní krkavice (ACI), možnými příčinami tohoto postižení a vlivem intervenčních léčebných metod (karotická endarterektomie a endovaskulární stenting, CEA a CAS) na kognitivní funkce. Dosavadní studie jsou nesourodé jak ve výběru účastníků, ve výsledcích, tak i v metodice. Lze říci, že stenóza ACI představuje nezávislý rizikový faktor pro poškození kognitivních funkcí. Možné mechanismy ovlivňující kognitivní funkce při stenózujícím onemocnění ACI jsou embolizace a hypoperfuze. V současnosti je testována hypotéza, že kognitivní dysfunkce je vázána spíše na porušenou hemodynamiku než na strukturální poškození embolizací. Výsledky multicentrických studií monitorujících vliv intervencí na kognitivní funkce jsou rozporuplné. Současné poznatky nejsou dostatečné pro to, aby jakkoliv ovlivnily terapeutické indikace.

Abstract

The paper reviews the literature on cognitive impairment in patients with internal carotid artery (ICA) stenosis, its possible causes and the influence of therapeutic interventions (carotid endarterectomy and carotid artery stenting, CEA and CAS) on cognitive function. The studies published are heterogenous in terms of patient samples, methods and results. There is a moderate evidence that ICA stenosis is an independent risk factor in cognitive impairment. Possible mechanisms influencing cognitive function are embolization and hypoperfusion. One recent hypothesis is that cognitive dysfunction is related to impairment of cerebral haemodynamics rather than to structural changes arising out of embolization. The results of multicentre studies assessing the influence of therapeutic interventions on cognitive function have been inconclusive. The current state of knowledge is not sufficient to have any impact on indications for therapy.

**D. Hořínek^{1,4}, B. Urbanová²,
D. Netuka¹, S. Ostrý¹,
M. Vyháňek², M. Mohapl¹,
M. Bojar², F. Charvát³, V. Beneš¹**

¹ Neurochirurgická klinika

1. LF UK a ÚVN Praha

² Neurologická klinika dospělých

2. LF UK a FN v Motole, Praha

³ Radiodiagnostické oddělení
ÚVN Praha

⁴ FN u sv. Anny, Mezinárodní
centrum klinického výzkumu, Brno

MUDr. Daniel Hořínek, Ph.D.
Neurochirurgická klinika
1. LF UK a ÚVN
U Vojenské nemocnice 1200
160 00 Praha 6
e-mail: daniel.horinek@uvm.cz

Přijetí k recenzi: 13. 7. 2010

Přijetí do tisku: 22. 9. 2010

Klíčová slova

onemocnění vnitřní krkavice – kognitivní porucha – stenting vnitřní karotidy – endarterektomie na krkavici – intrakraniální embolizace – hypoxie-ischemie mozku

Key words

carotid artery disease – cognitive disorders – carotid artery stenting – carotid endarterectomy – intracranial embolism – hypoxia-ischemia of the brain

Práce byla podpořena grantem
MZ IGA NS/10331-3.

Úvod

Od počáteční snahy diagnostikovat a léčit stenózující onemocnění vnitřní krkavice (ACI) se lékařská věda snaží stanovit vztah mezi stenózou ACI a postižením kognitivních funkcí. Kognitivní deficit není při klasickém neurologickém vyšetření tak zřejmý jako deficit ložiskový, kvalitu života však ovlivňuje stejnou nebo ještě větší měrou. Existují různé teorie původu vzniku kognitivního postižení u onemocnění ACI, názory na vliv léčebných výkonů na kognitivní dysfunkci jsou podobně protichůdné. Není známo, zda hodnocení kognitivních funkcí může sehrát roli při indikaci léčby onemocnění ACI.

Stenóza ACI se vyskytuje u 75 % mužů a u 62 % žen ve věku od 65 let, prevalence 50% a vyšší stenózy je v této populaci u 7 % mužů a 5 % žen [1]. Nemoci spojené s uzavíráním ACI jsou zodpovědné za 15 až 20 % všech ischemických centrálních mozkových příhod (CMP) [2]. Při běžném neurologickém vyšetření je většina stenóz ACI klasifikována jako asymptomatická, tzn. že pacientem nebo lékařem nebyly zaznamenány žádné ložiskové neurologické příznaky. Při klasifikaci, zda se jedná o asymptomatickou nebo symptomatickou stenózu, nejsou kognitivní funkce zohledněny.

CMP patří mezi uznávané příčiny demence [3,4], avšak samotná stenóza ACI jako rizikový faktor kognitivního postižení většinou vnímána není. Mechanismy postižení kognitivních funkcí u pacientů s asymptomatickou stenózou ACI jsou málo známy.

V klasické neurologické terminologii je neurologickým deficitem míněna porucha motorických a senzorických funkcí. Postižení kognitivních funkcí však představuje neméně hodnotný korelát anatomického poškození CNS. Neurofyziologický pojem „vyšší nervová činnost“ může být z tohoto pohledu poněkud zavádějící. Termín „kognitivní deficit“ se vztahuje ke ztrátě jedné nebo více kognitivních funkcí, přičemž tyto funkce jsou spojeny stejně jako v případě motorického nebo senzorického deficitu s diferencovanými neuronálními sítěmi a funkčně anatomickými celky mozku. Díky moderní neuropsychologii jsou nám k dispozici sofistikované nástroje měření kognitivních funkcí. Neurologická diagnóza se tak zdokonaluje a umožňuje hlubší porozumění funkčnímu poškození, nemoci.

Kognitivní deficit u pacientů s onemocněním ACI může významně ovlivnit kvalitu života těchto nemocných, ať už vnímanou subjektivně nebo z hlediska rodiny či ošetřujícího personálu [5]. Pacienti s kognitivním deficitem jsou více postiženi funkčně a je u nich vyšší riziko závislosti na jiné osobě než u jedinců bez kognitivního postižení [6]. Bylo prokázáno, že u pacientů s kognitivním postižením je vyšší riziko následného rozvoje demence, institucionalizace a mortality [4,7].

Konvenční vaskulární rizikové faktory (hypertenze, diabetes, hyperlipidemie a kouření) jsou pro CMP, stenózu ACI a také pro demenci společné [1]. Jednou ze základních otázek je, zda onemocnění ACI představuje nezávislý rizikový faktor pro poškození kognitivních funkcí, nebo zda je stenóza ACI pouhým markerem intracerebrální nebo generalizované aterosklerózy. Potenciální mechanismy pro vznik kognitivního deficitu u onemocnění krkavice představují embolizace a hypoperfuze.

Cíle práce

Cílem tohoto přehledného článku je seznámit čtenáře s poznatky, které současná literatura nabízí jako odpověď na následující otázky:

1. Jaká je míra a možná etiologie kognitivního postižení u pacientů s asymptomatickým onemocněním ACI?
2. Jaká je míra a možná etiologie kognitivního postižení u pacientů se symptomatickým onemocněním ACI?
3. Jaký je vliv terapeutických intervencí při onemocnění ACI na vznik a povahu kognitivního postižení?

Kognitivní postižení u asymptomatické stenózy ACI

Existují dvě studie zabývající se kognitivním poškozením u asymptomatické stenózy ACI na velkých souborech. Johnston et al prováděli kognitivní měření v rámci Cardiovascular Health Study [8]. Ve studii bylo sledováno 4 006 praváků (mužů a žen ve věku ≥ 65 let), kteří neprodělali CMP (ani tranzitorní ischemickou ataku, TIA) a nepodstoupili karotickou endarterektomii (CEA). Stenóza ACI byla kvantifikována duplexní ultrasonografií, účastníkům byla též provedena magnetická rezonance (MR) mozku. Pro hodnocení kognice byla použita modifikovaná verze Mini-Mental State Examination. Soubor neuropsy-



Obr. 1. První karotickou endarterektomii provedl Michael DeBakey v roce 1953 v Methodist Hospital v Houstonu (Texas).

chologických testů byl v této studii primárně zaměřen na stanovení kognitivních funkcí v dominantní mozkové hemisféře. Bylo prokázáno, že vysoký stupeň ($\geq 75\%$) stenózy levé ACI koreloval s poklesem kognitivních funkcí v průběhu dalšího sledování po dobu studie. Pro pravostrannou stenózu tato korelace vysledována nebyla. Hladina statistické významnosti výsledků byla zachována i po korekci na přítomnost pravostranné stenózy a vaskulárních rizikových faktorů. Studie ukázala, že kognitivní deficit tedy nemusí být v přímé souvislosti ani s cévními riziky, ani s generalizovanou aterosklerózou. Korelace stenózy levé ACI s kognitivním poškozením byla pozorována dokonce i u podskupiny, jež neměla známky mozkového infarktu na MR. Výsledky této velké studie silně podpořily hypotézu, že asymptomatická stenóza karotidy může být nezávislým rizikovým faktorem pro kognitivní poškození a další zhoršování kognitivních funkcí.

Mathiesen et al publikovali závěry ze studie Tromsø [9]. Hodnoceni byli opět pouze probandi bez prodělané CMP v anamnéze (189 subjektů, 201 členů kontrolní skupiny). Stenóza ACI byla měřena ultrasonograficky, účastníkům studie bylo provedeno MR mozku. U pacientů se stenózou ACI bylo prokázáno jedno- nebo oboustranné zúžení vyšší než 35 %. Střední věk ve studii byl průměrně



Obr. 2. První karotická endarterektomie provedená týmem autorů v roce 1982, angiografie před výkonem (a) a po něm (b).

68 let. Kontrolní skupina byla spárována pohlavím a věkem a neměla známky postižení ACI patologickým procesem. Neuropsychologický výkon byl v obou souborech porovnán prostřednictvím podrobné baterie neuropsychologických testů. Skupina s onemocněním ACI dosáhla signifikantně nižších výkonů v několika kognitivních doménách. Vztah mezi kognitivními funkcemi a stenózou krkavice se opět ukázal být nezávislý na přítomnosti lézí na MR. V případě některých neuropsychologických testů byla prokázána přímá korelace mezi výsledkem testu a stupněm stenózy ACI.

Kognitivní postižení u symptomatické stenózy ACI

Z definice TIA vyplývá, že po ní nepřetrvávají žádné ložiskové neurologické příznaky. Ale i po měsících uplynulých od TIA byl u pacientů se stenózou nebo okluzí ACI prokázán lehký kognitivní deficit [10].

Kognitivními funkcemi po TIA u nemocných s onemocněním ACI se zabývalo na dvě desítky studií. Většina našla kognitivní deficit [11–13], některé práce však tento předpoklad nepotvrdily [14,15]. Jednotlivé studie se z hlediska výběrových kritérií, designu i neuropsychologických testů lišily. Srovnání studií, které prokázaly u nemocných zhoršení kognitivních

funkcí, a studií, u nichž rozdíl oproti kontrolní skupině nalezen nebyl, neprokázalo žádné systematické rozdíly [11]. Většina z těchto prací však neuvádí relevantní faktory, jako přítomnost mozkového infarktu na CT nebo přítomnost hypoperfúze; je tudíž pravděpodobné, že rozdílné výsledky byly způsobeny nestejnou rozdílností vyšetřovaných souborů.

Bakker et al měřili kognitivní funkce u pacientů s okluzí ACI, kteří prodělali ipsilaterální TIA [16]. Do souboru byli zařazeni nemocní se symptomy vyskytnuvšími se v průběhu šesti měsíců před přijetím do studie. Střední doba mezi poslední ischemickou atakou, MR a neuropsychologickým vyšetřením byla průměrně 54 dnů. Okluze ACI a stupeň stenózy kontralaterální karotidy byly ověřeny na angiogramech. Pacienti byli do studie zařazeni bez ohledu na následnou indikaci CEA nebo extra-intrakraniálního (EC-IC) bypassu.

U 21 pacientů (54 %), ale jen čtyř členů kontrolní skupiny bylo (8 %) konstatováno postižení kognitivních funkcí. Kognitivní dysfunkce byla klasifikována jako mírná, pouze u pěti nemocných byl výkon v testech horší než tři standardní odchylky od průměru.

Studii zabývajících se kognitivními poruchami u pacientů se symptomatickým nebo asymptomatickým zúžením nebo okluzí ACI je málo. Chybí zejména práce,

kteří by se zaměřily na detailní studium možné etiologie neuropsychologického deficitu.

Vliv endarterektomie a endovaskulárních výkonů na ACI na kognitivní funkce

Randomizované studie, které prokázaly nízkou morbiditu a mortalitu u pacientů podstupujících CEA, jsou všeobecně známy. Ve většině těchto studií bylo použito rutinní neurologické vyšetření k diagnostice ložiskového deficitu po CEA či endovaskulárním stentingu vnitřní krkavice (CAS). Podle některých údajů však může v důsledku CEA či CAS vzniknout kognitivní postižení až u čtvrtiny nemocných [17,18].

Vznik periprocedurálního kognitivního deficitu může být ovlivněn počtem embolů, které vstupují do mozkového oběhu během výkonu a také dominancí na straně intervence. Obdobně jako u stenózy ACI je třeba ve výsledném efektu na kognitivní funkce zohlednit celou řadu faktorů (časování výkonu, věk, cévní rizika atd.).

Od roku 1990 bylo publikováno přes tři desítky prací týkajících se vlivu terapeutických intervencí na kognitivní funkce. Většina (25) se týká CEA, pouze čtyři CAS a jen tři srovnání CEA s CAS. Z celkového počtu se jich pouze 11 věnuje výhradně symptomatickým nebo asymptomatickým nemocným. Pouze tři z těchto studií uvádějí hodnocení kvality života po výkonu. Počet subjektů ve studiích se pohybuje mezi 22 a 189. Čtyři studie, které měřily kognitivní funkce po CAS, měly 10 až 100 účastníků (obr. 1, 2).

Po CEA nebyly nalezeny žádné významné změny v šesti studiích, v pěti bylo nalezeno zhoršení a ve čtyřech zlepšení kognitivních funkcí. Zbytek studií ukázal v jednotlivých kognitivních doménách nevyvážené výsledky [19].

Neuropsychologické testy byly prováděny též v rámci dvou multicentrických randomizovaných studií, srovnávajících CEA s endovaskulární léčbou: Carotid and Vertebral Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS) [20,21] a Stent-Supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery versus Endarterectomy (SPACE) [22]. Ani v jedné studii nebyl používán protektivní filtr proti embolizaci (cerebral protection device, CPD). V žádném ze zmiňovaných srovnání nebyl prokázán signifikantní rozdíl v kognitivních

funkcích mezi oběma sledovanými populacemi (CEA vs endovaskulární výkon) po proběhlé revaskularizaci. Nicméně vzhledem k tomu, že v rámci celé randomizované populace byl kognitivní deficit hodnocen u pouze malé podskupiny pacientů, mohly být soubory pro konečnou analýzu nevyvážené. U dvou skupin, které byly vyšetřeny v rámci CAVATAS, byla u všech zúčastněných použita angioplastika, zatímco ve studii SPACE byl systematicky prováděn stenting.

Ačkoliv byla zaznamenána vyšší embolizace při CAS, nebyl nalezen žádný vztah mezi embolizací (diagnostikovanou za pomoci transkraniálního ultrazvuku) a kognitivním postižením [20]. Nebyly též nalezeny rozdíly mezi hladinou proteinu S100 β , markeru poškození glie, u nemocných podstupujících CAS v porovnání s těmi, kteří podstoupili CEA v rámci studie SPACE [22].

Celkem pět studií analyzovalo kognitivní dopad stentingu bez použití CPD [20,22–25]. Žádná z těchto prací s výjimkou jediné, která prokázala zlepšení, neodhalila jakékoliv změny v kognici po provedení CAS. U jiných dvou studií, kde CPD používán byl [26,27], konstatovali autoři zlepšení kognitivní funkce. Podle očekávání byl prokázán vliv mnohočetných faktorů (vzdělání, pohlaví, věk, symptomy, opakování kognitivních testů) na konečné výsledky [28].

Existuje pouze sedm studií, které se zabývaly účinkem CAS na kognitivní funkce, tři z nich ve srovnání s CEA [20,22–27]. Polovina autorů udávala zlepšení kognitivních funkcí, zejména v doméně paměti [26,27]; tyto závěry jsou v rozporu s výsledky některých starších studií, které referovaly o zhoršení kognitivních funkcí v důsledku embolizace [29,30], tato data se však týkala souborů nemocných po aortokoronárním bypassu.

Ovlivnění kognitivních funkcí revascularizačním výkonem nelze na základě těchto malých studií s protichůdnými výsledky vyloučit, nelze však ani odhadnout povahu tohoto vlivu. Po léčebném výkonu na vnitřní krkavici je možné podle dosavadních pestrých výsledků očekávat obě možnosti: zlepšení i zhoršení kognitivních funkcí. Zlepšení kognitivních funkcí po CEA nebo CAS může být vysvětleno prevencí další embolizace do mozkuvého řečiště a také případným zlepšením hemodynamiky. Zhoršení může být dáno

poklesem perfuzního tlaku během CEA nebo embolizací během CAS. Conolly et al našli korelaci mezi zhoršením kognitivních funkcí po CEA a vzestupem sérové hladiny proteinu S100 β [31]. V jiné práci byla uvedena korelace mezi kognitivní dysfunkcí a dobou zasvorkování tepny během výkonu [32].

Rozporuplnost výsledků může být podmíněna i skutečností, že zlepšení kognitivních funkcí může být výraznější u nemocných trpících hypoperfuzí spíše než u pacientů s hemodynamicky nesignifikantními stenózami [33].

Skutečnost, že CAS s sebou nese zvýšené riziko mozkové embolie, je všeobecně akceptována. Pokles kognitivních funkcí byl prokázán u subklinické embolizace do mozku při jiných intervencích, jakými jsou katetrizace srdce a kardiologické výkony [29,30]. U kardiologického výkonu je však embolizační zátěž podstatně vyšší. Bylo prokázáno, že spontánní cerebrální emboly jsou signifikantně častější u pacientů s Alzheimerovou chorobou a vaskulární demencí než u kontrolní skupiny [34].

Hlavní argumenty proti embolizaci jako hlavnímu mechanismu kognitivního poškození při stenóze ACI byly předloženy ve studiích Tromsø [9] a v Cardiovascular Health Study [8], které byly uvedeny ve stati o kognitivním postižení u asymptomatické stenózy ACI. V obou studiích se kognitivní poškození jeví jako zcela nezávislé na přítomnosti vaskulárních lézí na MR.

Dosavadní literatura nepodává jasný důkaz o tom, že by byl CAS sdružen s větším kognitivním postižením než CEA. Neexistuje dosud přímé srovnání mezi CAS a CEA na velkých souborech. Ve třech studiích porovnávajících CAS a CEA [20,22,23] nebyly nalezeny rozdíly v kognitivním výkonu mezi oběma metodikami, přes vyšší počet embolizací u CAS [20].

Cerebrovaskulární reaktivita a vliv EC-IC bypassu

Cerebrovaskulární reaktivita (CVR) v reakci na inhalaci CO₂ je citlivým měřítkem autoregulace a dostatečnosti kolaterálního oběhu. CVR bývá u pacientů se stenózou ACI narušena [35].

Efekt extra-intrakraniálního bypassu na kognitivní funkce je kontroverzní. Řada autorů udává po EC-IC bypassu zlepšení u pacientů se symptomatickým uzávěrem ACI [13,36], jiní tento efekt nepro-

kázali [37,38]. Ve studii Sasoha et al 2003 byly kognitivní funkce po EC-IC bypassu zlepšeny, zlepšení korelovalo se zvýšeným regionálním mozkovým průtokem [39]. EC-IC bypass může vést ke znovuoobnovení autoregulace mozkových cév, dostatečné množství přesvědčivých dat o pozitivním efektu EC-IC na kognitivní funkce však t.č. nemáme.

Silvestrini et al vyšetřili 102 praváků s levostrannou asymptomatickou (> 70%) stenózou ACI [40]. Pacienti se strukturálními lézemi na MR byli ze studie vyloučeni. V souboru byla vyšetřena také CVR. Nemocní s ipsilaterálním postižením CVR dosahovali horších výsledků v testech verbální paměti. Je možné, že u asymptomatické stenózy ACI je zapotřebí silného funkčního stimulu k detekci kognitivního deficitu, což v praxi znamená použití dostatečně náročných neuropsychologických testů. Jedná se o testy, které mají vysoce specifické nároky na neuronální síť, a tím i na regionální perfuzi. Důkaz zvýšeného regionálního průtoku při testování kognitivními testy nám v každodenní praxi podává funkční MR.

Skutečnost, že snížení kognitivního výkonu bylo zjištěno u osob se sníženou CVR, je v širším kontextu velmi významná. U naprosté většiny studií, které se zabývaly vztahem mezi onemocněním ACI a kognitivním deficitem, nebyla CVR zohledněna. CVR může být významným faktorem pro vysvětlení protichůdných závěrů studií, jež se zabývaly účinkem terapeutických intervencí na ACI na kognitivní funkce. Vzájemně si odporující údaje o neuropsychologickém zlepšení či zhoršení po CAS nebo CEA mohou pramenit z faktu, že hodnocené soubory byly heterogenní z hlediska hemodynamického účinku stenózy ACI. Články, které referovaly o kognitivním zlepšení u nemocných se symptomatickou stenózou ACI po CEA, ale jen u podskupiny se sníženou CVR, byly již publikovány [33,41].

Na datech Silvestriniho et al lze také ukázat, že neuropsychologický deficit a hemodynamické postižení lze vysledovat i u nemocných s asymptomatickou stenózou ACI, bez zjevného nálezu ischemie na MR a bez klinických příznaků cévního onemocnění [40]. I tento výsledek by svědčil spíše pro to, že kognitivní dysfunkce je svázána spíše s porušenou hemodynamikou než se strukturálním poškozením. Ve studii Bakker et al byla

provedena single voxel MR spektroskopie se stanovením koncentrace metabolitů v centru semiovale [16]. V této studii byla prokázána zvýšená koncentrace laktátu v centru semiovale u pacientů s okluzí karotidy po ipsilaterální TIA. Byl také prokázán signifikantní vztah mezi přítomností laktátu a sníženou CVR.

Studie zabývající se kognitivním deficitem u stenózy ACI, které do protokolu zahrnují i vyšetření CVR, jsou sice nepočtené a na malém souboru pacientů, ale jejich design je podstatně komplexnější než u většiny zde citovaných prací. Mohlo by to být právě u nemocných s asymptomatickou stenózou ACI, kde by v budoucnu kognitivní vyšetření v kombinaci s vyšetřením CVR mohlo představovat potenciálně významný faktor při indikaci k terapeutickému výkonu.

Literatura nabízí o vztahu kognitivního postižení a mozkové hemodynamiky zatím jen velmi omezené množství informací. Podobné souvislosti však byly už popsány u příbuzných onemocnění. Například u nemocných s akutním iktem koreloval kognitivní deficit lépe s objemem tkáně s hypoperfuzí měřeným na perfuzní MR než s objemem infarktu měřeným v difuzně váženém obraze. Oproti tomu nebyl podán přesvědčivý důkaz o korelaci mezi kognitivním postižením a počtem lakunárních infarktů v bílé hmotě [42]. Z uvedeného se zdá, že důkazy, které dávají do souvislosti kognitivní deficit s poruchou regionální perfuze a postižením tkáňového metabolismu, jsou přesvědčivější než ty, jež poruchy kognitivních funkcí vztahují ke strukturálním ischemickým lézím, způsobeným embolizací.

Závěr

Stenóza ACI je nezávislý rizikový faktor pro poškození kognitivních funkcí. Hlavní mechanismy, které jsou považovány za nejpravděpodobnější příčinu vzniku kognitivního deficitu, jsou embolizace a hypoperfuze.

Z dosavadní literatury není jasné, zda léčebná intervence na krkavici dokáže kognitivní funkce zásadně změnit, ať už ve smyslu zlepšení nebo zhoršení. Podle výsledků dosavadních studií není významný rozdíl mezi CAS a CEA stran vlivu na kognitivní funkce po intervenci. Současná úroveň důkazu o kognitivním postižení u onemocnění vnitřní krkavice není dostatečná na to, aby měla vliv na indikace léčby.

Literatura

- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK Jr et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1992; 23(12): 1752–1760.
- Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, Holloway R, Benavente O, Cohen SN et al. Carotid endarterectomy – an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005; 65(6): 794–801.
- Hachinski V, Munoz DG. Cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease: cause, effect or epiphenomenon? *Ann NY Acad Sci* 1997; 826: 1–6.
- Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, Hogan DB, MacKnight C, McDowell I. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Vascular Cognitive Impairment Investigators of the Canadian Study of Health and Aging. Neurology* 2000; 54(2): 447–451.
- Sonková Z, Svátová K, Kemlink D, Kalina M, Sebesta P, Sonka K. Sleep apnea in carotid stenosis. *Neuro Endocrinol Lett* 2009; 30(1): 61–66.
- Tatemichi TK, Desmond DW, Stern Y, Paik M, Sano M, Bagiella E. Cognitive impairment after stroke: frequency, patterns, and relationship to functional abilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57(2): 202–207.
- Desmond DW, Moroney JT, Sano M, Stern Y. Incidence of dementia after ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33(9): 2254–2260.
- Johnston SC, O'Meara ES, Manolio TA, Lefkowitz D, O'Leary DH, Goldstein S et al. Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease. *Ann Intern Med* 2004; 140(4): 237–247.
- Mathiesen EB, Waterloo K, Joakimsen O, Bakke SJ, Jacobsen EA, Banaa KH. Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: The Tromsø Study. *Neurology* 2004; 62(5): 695–701.
- Bakker FC, Klijn CJ, Jennekens-Schinkel A, van der Tweel I, Tulleken CA, Kappelle LJ. Cognitive impairment in patients with carotid artery occlusion and ipsilateral transient ischemic attacks. *J Neurol* 2003; 250(11): 1340–1347.
- Bakker FC, Klijn CJ, Jennekens-Schinkel A, Kappelle LJ. Cognitive disorders in patients with occlusive disease of the carotid artery: a systematic review of the literature. *J Neurol* 2000; 247(9): 669–676.
- Kelly MP, Kaszniak AW, Garron DC. Neurobehavioral impairment patterns in carotid disease and Alzheimer disease. *Intern J Clin Neuropsychol* 1986; 8(4): 163–169.
- Younkin D, Hungerbuhler JP, O'Connor M, Goldberg H, Burke A, Kushner M et al. Superficial temporal middle cerebral artery anastomosis: effects on vascular, neurologic, and neuropsychological functions. *Neurology* 1985; 35(4): 462–469.
- Iddon JL, Sahakian BJ, Kirkpatrick PJ. Uncomplicated carotid endarterectomy is not associated with neuropsychological impairment. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 56(4): 781–787.
- van den Burg W, Saan RJ, Van Zomeren AH, Boontje AH, Haaxma R, Wichmann TE. Carotid endarterectomy: does it improve cognitive or motor functioning? *Psychol Med* 1985; 15(2): 341–346.
- Bakker FC, Klijn CJ, Jennekens-Schinkel A, van der Tweel I, van der Grond J, van Huffelen AC et al. Cognitive impairment is related to cerebral lactate in patients with carotid artery occlusion and ipsilateral transient ischemic attacks. *Stroke* 2003; 34(6): 1419–1424.
- Heyer EJ, Adams DC, Solomon RA, Todd JG, Quest DO, McMahon DJ et al. Neuropsychometric changes in patients after carotid endarterectomy. *Stroke* 1998; 29(6): 1110–1115.
- Heyer EJ, Sharma R, Rampersad A, Winfree CJ, Mack WJ, Solomon RA et al. A controlled prospective study of neuropsychological dysfunction following carotid endarterectomy. *Arch Neurol* 2002; 59(2): 217–222.
- De Rango P, Caso V, Leys D, Paciaroni M, Lenti M, Cao P. The role of carotid artery stenting and carotid endarterectomy in cognitive performance: a systematic review. *Stroke* 2008; 39(11): 3116–3127.
- Crawley F, Stygall J, Lunn S, Harrison M, Brown MM, Newman S. Comparison of microembolism detected by transcranial Doppler and neuropsychological sequelae of carotid surgery and percutaneous transluminal angioplasty. *Stroke* 2000; 31(6): 1329–1334.
- Sivaguru A, Gaines PA, Beard J, Venables GS. Neuropsychological outcome after carotid angioplasty: a randomised control trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66 (Suppl): 262.
- Witt K, Borsch K, Daniels C, Walluscheck K, Alfke K, Jansen O et al. Neuropsychological consequences of endarterectomy and endovascular angioplasty with stent placement for treatment of symptomatic carotid stenosis. A prospective randomized study. *J Neurol* 2007; 254(11): 1524–1532.
- Antonelli Incalzi R, Gemma A, Landi F, Pagano F, Capparella O, Snider F, Manni R, et al. Neuropsychologic effects of carotid endarterectomy. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997; 19(6): 785–794.
- Lehrner J, Willfort A, Milekush I, Guttmann G, Minar E, Ahmadi R et al. Neuropsychological outcome 6 months after unilateral carotid stenting. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005; 27(7): 859–866.
- Moftakhar R, Turk AS, Niemann DB, Hussain S, Rajpal S, Cook T et al. Effects of carotid or vertebral stent placement on cerebral perfusion and cognition. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26(7): 1772–1780.
- Grunwald IQ, Suppran T, Politi M, Struffert T, Falkai P, Krick C et al. Cognitive changes after carotid artery stenting. *Neuroradiology* 2006; 48(5): 319–323.
- Xu G, Liu X, Meyer JS, Yin Q, Zhang R. Cognitive performance after carotid angioplasty and stenting with brain protection devices. *Neurol Res* 2007; 29(3): 251–255.
- Mocco J, Wilson DA, Komotar RJ, Zurica J, Mack WJ, Halazun HJ et al. Predictors of neurocognitive decline after carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2006; 58(5): 844–850.
- Braekken SK, Reinvang I, Russell D, Brucher R, Svennevig JL. Association between intraoperative cerebral microembolic signals and postoperative neuropsychological deficit: comparison between patients with cardiac valve replacement and patients with coronary artery bypass grafting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65(4): 573–576.
- Sylivris S, Levi C, Matalanis G, Rosalion A, Buxton BF, Mitchell A et al. Pattern and significance of cerebral microemboli during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(5): 1674–1678.
- Connolly ES Jr, Winfree CJ, Rampersad A, Sharma R, Mack WJ, Mocco J et al. Serum S100B protein levels are correlated with subclinical neurocognitive declines after carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2001; 49(5): 1076–1082.
- Heyer EJ, DeLaPaz R, Halazun HJ, Rampersad A, Sciacca R, Zurica J et al. Neuropsychological dysfunction in the absence of structural evidence for cerebral ischemia after uncomplicated carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2006; 58(3): 474–480.

33. Kishikawa K, Kamouchi M, Okada Y, Inoue T, Ibayashi S, Iida M. Effects of carotid endarterectomy on cerebral blood flow and neuropsychological test performance in patients with high-grade carotid stenosis. *J Neurol Sci* 2003; 213(1-2): 19-24.
34. Purandare N, Burns A, Daly KJ, Hardicre J, Morris J, Macfarlane G et al. Cerebral emboli as a potential cause of Alzheimer's disease and vascular dementia: case-control study. *BMJ* 2006; 332(7550): 1119-1124.
35. Naylor AR, Merrick MV, Gillespie I, Sandercock PAG, Warlow CP, Cull RE et al. Prevalence of impaired cerebrovascular reserve in patients with symptomatic carotid artery disease. *Br J Surg* 1994; 81(1): 45-48.
36. Nielsen H, Hojer-Pedersen E, Gulliksen G, Haase J, Enevoldsen E. Reversible ischemic neurological deficit and minor strokes before and after EC/IC bypass surgery: a neuropsychological study. *Acta Neurol Scand* 1986; 73(6): 615-618.
37. Binder LM, Tanabe CT, Waller FT, Wooster NE. Behavioral effects of superficial temporal artery to middle cerebral artery bypass surgery: preliminary report. *Neurology* 1982; 32(4): 422-424.
38. Drinkwater JE, Thompson SK, Lumley JS. Cerebral function before and after extra-intracranial carotid bypass. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47(9): 1041-1043.
39. Sasoh M, Ogasawara K, Kuroda K, Okuguchi T, Terasaki K, Yamada K et al. Effects of EC-IC bypass surgery on cognitive impairment in patients with hemodynamic cerebral ischemia. *Surg Neurol* 2003; 59(6): 455-460.
40. Silvestrini M, Paolino I, Vernieri F, Pedone C, Baruffaldi R, Gobbi B et al. Cerebral hemodynamics and cognitive performance in patients with asymptomatic carotid stenosis. *Neurology* 2009; 72(12): 1062-1068.
41. Fearn SJ, Hutchinson S, Riding G, Hill-Wilson G, Wesnes K, McCollum CN. Carotid endarterectomy improves cognitive function in patients with exhausted cerebrovascular reserve. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26(5): 529-536.
42. Kwan LT, Reed BR, Eberling JL, Schuff N, Tanabe J, Norman D et al. Effects of subcortical cerebral infarction on cortical glucose metabolism and cognitive function. *Arch Neurol* 1999; 56(7): 809-814.

XIII. ČESKÝ a VIII. ČESKO-SLOVENSKÝ SJEZD SPÁNKOVÉHO LÉKAŘSTVÍ na téma Spánek a civilizační choroby

je pořádán při příležitosti 10. výročí založení České společnosti pro výzkum spánku a spánkové medicíny
Český Krumlov 20. – 22. října 2011 ■ <http://kongres.mww.cz>

V rámci našich snah státi se civilizovanými jsme mnohé obětovali svému pohodlí. Zkracujeme vzdálenosti a navyšujeme rychlost transportu, ale díky novým možnostem se nám dostává jen větší uspěchanosti a z toho pramenícího stresu. V marné touze osedlat čas našimi potřebami, které s novými možnostmi geometrickou řadou narůstají, zjišťujeme, že se nám času stále více nedostává. Na každém kroku a v každém okamžiku se snažíme šetřit fyzickou námahu, ale vůbec se tím nestáváme zdatnějšími. Navykli jsme si naši potravu činit hojnou kvantitou i kvalitou, všudypřítomnou, ale naše těla tímto blahobytem trpí. Vyřešili jsme během posledních staletí léčbu řady nemocí, a tak se výrazně prodloužil věk dožití, ale tím se lidstvo zaplavuje řadou nemocí stáří, dříve nepoznaných. Se všemi těmito změnami je bezpodmínečně spjat nový životní styl. Organizmus je vystaven novým podmínkám prostředí, a tak dochází k poruchám jeho regulace. Organizmus je regulován časově z jedné třetiny délky života ve spánku, ale bude tomu tak určitě větší měrou, neboť právě ve spánku není organizmus zatěžován tělesným a duševním výdejem. Pojďme se společně zamyslet nad problematikou civilizačních nemocí ve spojitosti se spánkem, v říjnu 2011, tedy v Rožmberském roce, přímo v sídle šlechtického rodu, který zde před 400 lety ukončil své tehdejší takřka 400 let trvající panování a pokusme se posoudit změny, jež od té doby nastaly a promítly se do problematiky zdraví a nemoci. Jak by se totiž dalo vytušit z indicií zejména z posledních let panování rodu Rožmberků, život na jejich dvoře by bylo možno vnímat jako jednu z kolébek civilizačních nemocí.

MUDr. Pavel Dohnal

Hlavní témata sjezdu

Spánek a kardiovaskulární choroby
Nespavost, úzkostné poruchy, deprese
Spánek, poruchy výživy a metabolismu
Spánek a CHOPN
Spánek a kvalita života
Poruchy circadiánní rytmicity
Spánek, stáří a neurodegenerativní nemoci

Kongresový výbor

Předseda: prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.
Místopředsedkyně: MUDr. Jana Vyskočilová
Vědecký sekretář: MUDr. Miroslav Morán
Členové:
doc. MUDr. Petr Smolík, CSc.
prof. MUDr. Soňa Nevšimalová, DrSc.
MUDr. Miroslav Lánský
MUDr. Pavel Dohnal

Příloha 8

Urbanová, B., Tomek, A., Hort, J. Antihypertenziva v prevenci Alzheimerovy choroby.
Causa Subita 2011; 14(4), 150–152.

Antihypertenziva v prevenci Alzheimerovy choroby

¹MUDr. Barbora Urbanová, ¹Prim. MUDr. Aleš Tomek, ^{1,2}Doc. MUDr. Jakub Hort, Ph.D.

¹Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha, ²Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u Svaté Anny, Brno

Souhrn: V posledních letech se kromě léčby Alzheimerovy choroby upíná pozornost i k její prevenci. Některé rizikové faktory Alzheimerovy choroby jsou neovlivnitelné (věk, ženské pohlaví, genotyp ApoE4), ale jiné je možno ovlivnit (mimo jiné také hypertenze, diabetes, ischemická choroba srdeční, nízké vzdělání, úrazy hlavy). Nejstudovanějším z nich je arteriální hypertenze. Vlivem léčby hypertenze na incidenci demence se zabývalo několik intervenčních, převážně kardiologických studií. V případě nitrendipinu se kromě ovlivnění hypertenze diskutuje jeho možný přímý vliv na mozek, jelikož mechanismus jeho účinku je podobný účinku memantinu. Primární výsledky studií nepodaly důkaz o vlivu jiného antihypertenziva, ačkoli tyto výsledky jsou pravděpodobně dány nevhodným designem studií, neboť metaanalýzy svědčí pro velký význam léčby hypertenze v prevenci Alzheimerovy choroby.

Klíčová slova: Alzheimerova choroba, vaskulární rizikové faktory, hypertenze, antihypertenziva, nitrendipin

Úvod

Od objevu Alzheimerovy choroby (ACH) v roce 1906 bylo pátráno po její etiopatogenezi ve snaze objevit možnou léčbu tohoto devastujícího neurodegenerativního onemocnění. Kauzální terapie nebyla i přes usilovné snahy dosud objevena a pravděpodobnost, že se tak v dohledné době stane, je poměrně nízká. Velká pozornost proto byla zaměřena na studium rizikových faktorů, a tím i možnou prevenci. Některé rizikové faktory ACH jsou známy již dlouho. Z neovlivnitelných faktorů tu jsou vysoký věk, ženské pohlaví a genetika (byly identifikovány některé geny, jejichž mutace jsou zodpovědné za rozvoj familiální ACH, a geny, jejichž určité alely predisponují k časnějšímu rozvoji a horšímu průběhu choroby familiální i sporadické). Z ovlivnitelných rizikových faktorů jsou uváděny úrazy hlavy, nízké vzdělání, hypertenze, diabetes mellitus, ischemická choroba srdeční, ateroskleróza, hypercholesterolemie a další.

Poslední jmenované byly jakožto cévní rizikové faktory dříve připisovány pouze nebo hlavně vaskulární demenci, nicméně výzkumy posledních dvaceti let ukázaly, že tyto faktory hrají významnou roli také v rozvoji ACH. Z cévních rizikových faktorů byla snad největší pozornost věnována právě hypertenzi, neboť se jedná o onemocnění jednak velmi rozšířené, a jednak poměrně dobře farmakologicky ovlivnitelné. Případný průkaz pozitivního vlivu léčby hypertenze na rozvoj či tíži kognitivní poruchy by tak ovlivnil

velký počet osob s ACH a potenciálně by mohl zmírnit obrovské socio-ekonomické následky této choroby.

Význam hypertenze v rozvoji ACH

Dříve než byl studován vliv léčby hypertenze na ACH, byl samozřejmě zkoumán samotný vztah hypertenze a ACH. Jedním z důvodů k úvahám o možné korelaci těchto dvou jevů je ten, že vyskyt obou těchto onemocnění je u starší populace velmi běžný. Observační studie přinesly poznatek, že důležitá je přítomnost hypertenze ani ne tak v době již rozvinuté kognitivní poruchy, ale spíše anamnesticky (1). U starších osob (přibližně po 75 letech věku) totiž často přirozeně krevní tlak klesá, takže v okamžiku rozvoje demence již může být zachycena normo- či dokonce hypotenze. Důležitá je však přítomnost hypertenze v minulosti, přibližně během 10-20 let před rozvojem demence, která vede k hypertenzní angiopatii a následně horší mozkové perfuzi ve vyšším věku. Hypoperfuze je podle některých autorů vlastní příčinou rozvoje neurodegenerace v podobě známé amyloidové kaskády (2).

Přítomnost hypertenzní angiopatie se navíc negativně kombinuje s již zmíněným spontánním poklesem krevního tlaku, který je u starší populace běžný. Dochází tak k dalšímu poklesu mozkové perfuze. Navíc bylo zjištěno, že u osob, které později rozvinou demenci, nastává tento pokles dříve a je významnější než

u osob kognitivně intaktních (1). Krevní tlak je řízen centrálním nervovým systémem, jeho dysregulace může být tedy důsledkem cévního poškození mozku.

Vliv antihypertenziv na kognitivní poruchu

Po identifikaci hypertenze jako rizikového faktoru rozvoje ACH bylo výzkumné úsilí logicky koncentrováno na studium vlivu léčby hypertenze na kognitivní poruchu. Byla provedena řada epidemiologických studií zabývajících se vlivem antihypertenzní léčby na kognitivní poruchu. Hodnotitelných projektů, které zahrnují velký počet pacientů a poskytují tak nejdůležitější data, bylo během posledních 20 let provedeno celkem šest (3, 4, 5, 6, 7, 8). Posuzovaly účinek různých druhů antihypertenziv: beta blokátorů (atenolol), diuretik (hydrochlorothiazid, indapamid, amilorid), ACE inhibitorů (enalapril, perindopril), inhibitorů receptorů pro angiotensin II (candesartan), blokátorů kalciových kanálů (nitrendipin), nepřímých sympatolytik (reserpin). Zahrnuti byli pacienti různého stáří (od 60 až po více než 80 let) s hypertenzí bez předchozí cévní mozkové příhody či infarktu myokardu v anamnéze (pouze ve studii PROGRESS (6) pacienti v minulosti prodělali cévní mozkovou příhodu či TIA). Primárním cílem těchto studií bylo stanovení snížení rizika budoucí cévní mozkové příhody či koronární příhody nebo obou v závislosti na antihypertenzní léčbě. Kognitivní porucha byla

Nitresan[®] 10 mg, 20 mg nitrendipinum

Účinně snižuje krevní tlak.



Nitresan 10 mg, Nitresan 20 mg

Složení: Nitrendipinum 10 mg nebo 20 mg v 1 tabletě. **Indikační skupina:** Antihypertenzivum, vazodilatans, blokátor vápníkových kanálů. **Indikace:** Hypertenze. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na nitrendipin nebo pomocné látky, kardiogenní šok, stenóza aortální chlopně závažnějšího stupně, akutní IM, nestabilní angina pectoris, gravidita, laktace. Děti a dospívající do 18 let. **Nežádoucí účinky:** Palpitace, tachykardie, na počátku léčby záchvaty anginy pectoris, bolest hlavy, svědění, kopřivka, periferní edém. **Interakce:** Nitrendipin je metabolizován pomocí cytochromu P450 3A4. Rifampicin snižuje účinek nitrendipinu. Betablokátory nebo jiná antihypertenziva mohou zvyšovat antihypertenzní účinek nitrendipinu. Při současném užívání digoxinu nutno počítat se zvýšenými plazmatickými hladinami digoxinu. **Upozornění:** Grapefruitová šťáva zvyšuje antihypertenzní účinek a výskyt některých nežádoucích účinků nitrendipinu, proto se nemá pít během léčby. Přípravek je citlivý na světlo, proto je nutno uchovávat tablety v originálním balení. **Dávkování a způsob podání:** Přesné dávkování a délku léčby určí lékař. Dávkování je 10 mg 2x denně nebo 20 mg 1x denně, v případě nutnosti je možno postupně zvýšit dávku na 20 mg 2x denně. Nepřekračovat maximální denní dávku 40 mg nitrendipinu denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je třeba zahájit terapii dávkou 10 mg 1x denně. **Balení:** 30 a 100 tablet po 10 mg nebo 20 mg. **Datum poslední revize textu:** 16. 9. 2009. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznámte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce:** PRO.MED.CS Praha a. s., Telčská 1, 140 00 Praha 4, Česká republika.

011078246

ve všech těchto studiích až sekundárním sledovaným výstupem – ať již definována jako demence či pouhý pokles výkonnosti v neuropsychologických testech. Pět z těchto studií vliv léčby antihypertenziv na kognitivní poruchu neprokázalo. Studie Syst-Eur prokázala 55% pokles v incidenci demence (charakterizované testem MMSE) ve skupině léčené kalciovým blokátorem nitrendipinem oproti skupině léčené placebem (7).

Samozřejmě zde vyvstává otázka, jak je možné, že ze všech výše uvedených antihypertenziv byl prokázán vliv pouze u nitrendipinu. Jedním z možných vysvětlení je to, že nitrendipin působí na kognitivní poruchu jiným mechanismem, než snížením krevního tlaku. Nitrendipin pomocí blokády vstupu kalcia do nervové buňky vyvolává řadu nitrobuňkových pochodů zabraňujících v konečném důsledku apoptóze. Podobně účinkuje i memantin, jeden z uznávaných léků ve zpomalení progresu střední až těžké ACH (9). V mozku se váže na glutamátgerní NMDA receptory (jejichž nadměrná stimulace excitacním neurotransmiterem glutamátém je neurotoxická a je součástí etiopatogeneze ACH) a snižuje proloungovaný influx iontů kalcia do nervové buňky a spuštění pochodů buněčné smrti. Jak je vidět, mechanismy účinku nitrendipinu a memantinu jsou podobné.

Pro nalezení dalších možných vysvětlení zdánlivě negativních výsledků výše uvedených studií byl provedeno velké množství metaanalýz. Jedním z nalezených vysvětlení je například to, že v průběhu daného projektu byl vždy ze sledování ztracen poměrně vysoký počet osob, které se nedostavily na další kontroly. Je pravděpodobné, že většina těchto pacientů měla funkční postižení, v tomto případě kognitivní poruchu. Jejich ztráta a nevyhodnocení tedy přispěly k negativnímu výsledku studie (10). Zároveň nesmí být opomenuto, že v případě pacientů, kteří jsou vysoce cévně rizikováni, není možno v placebo skupinách základní

onemocnění (hypertenzi) vůbec neléčit. To znamená, že i osoby dostávající placebo, jsou v podstatě léčeny, pouze jiným lékem, než je předmětem studie. Tento nedostatek je vytýkán obecně většině placeboem kontrolovaných studií.

Další vysvětlení podává přímo jedna z výše uvedených studií, která provedla zároveň metaanalýzu svých vlastních výsledků. Jak již bylo řečeno, primárními cíli byl výskyt kardiovaskulárních či cerebrovaskulárních příhod, tedy závěr dobře hodnotitelný již po poměrně krátké době. Po dosažení těchto primárních cílů byly studie ukončeny. Pro uspokojivé hodnocení incidence demence je však zapotřebí mnohem delší doba. Výsledky metaanalýzy svědčí pro přínos antihypertenzní léčby ke snížení incidence demence (8).

Závěr

Je zřejmé, že hypertenze je významný rizikový faktor rozvoje ACH ve stáří. Logicky vyvstává otázka, zda tedy léčba hypertenze může přispět ke snížení incidence ACH. Studie s antihypertenziv, které byly na toto téma provedeny, dávají nejednoznačné výsledky. Vliv kalciového blokátoru nitrendipinu je nejspíše zprostředkovan jiným mechanismem než snížením krevního tlaku. Avšak ani účinnost ostatních antihypertenziv nelze, i přes primární výsledky studií, vyloučit, neboť podle provedených metaanalýz je vliv těchto léků na snížení incidence demence jednoznačně pozitivní.

Literatura

1. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347 (9009): 1141–5.
2. De la Torre JC, Mussivand T. Can disturbed brain microcirculation cause Alzheimer's disease? *Neurol Res* 1993; 15 (3): 146–53.

3. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ* 1996; 312 (7034): 801–5.

4. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991; 265 (24): 3255–64.

5. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B et al.; SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21(5): 875–86.

6. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S et al.; PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163 (9): 1069–75.

7. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352 (9137): 1347–51.

8. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C et al.; HYVET investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7 (8): 683–9.

9. Sakka P, Tsolaki M, Hort J, Hager K, Soininen H, López Pousa S, Li C, Schwam E. Effectiveness of open-label donepezil treatment in patients with Alzheimer's disease discontinuing memantine monotherapy. *Curr Med Res Opin* 2007; 23 (12): 3153–65.

10. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4): CD004034.

