

Univerzita Karlova
3. lékařská fakulta

Disertační práce

MUDr. David Šilhán

Změny na magnetické rezonanci mozku u Alzheimerovy nemoci

Changes in brain magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease

Školitel: prof. MUDr. Aleš Bartoš, Ph.D.

Praha 2022

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

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

V Praze, dne 2.1.2022

MUDr. David Šilhán

Podpis

Identifikační záznam:

ŠILHÁN, David. *Změny na magnetické rezonanci mozku u Alzheimerovy nemoci. [Changes in brain magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease]*. Praha, 2022. 56 stran, 1 příloha. Disertační práce. Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, Neurologická klinika 3. LF UK a FNKV, Školitel: prof. MUDr. Aleš Bartoš, Ph.D.

Klíčová slova: *Alzheimerova nemoc s pozdním začátkem, Alzheimerova nemoc s časným začátkem, parietální atrofie, Parietální Atrofický Skór (PAS), mediotemporální atrofie, Hippocampo-horn percentage (Hip-hop), magnetická rezonance mozku, vizuální škály mozkové atrofie*

Key words: *late-onset Alzheimer's disease, early-onset Alzheimer's disease, parietal atrophy, Parietal Atrophy Score (PAS), mediotemporal atrophy, Hippocampo-horn percentage (Hip-hop), brain magnetic resonance imaging, visual scales of brain atrophy*

Poděkování

Rád bych poděkoval svému školiteli prof. MUDr. Alešovi Bartošovi, Ph.D. a dále svým spolupracovníkům, kteří se podíleli na tvorbě vědeckých publikací, na jejichž podkladě tato disertační práce vznikla.

Seznam použitých zkratek

AN Alzheimerova nemoc

MMSE Mini-Mental State Examination (krátký test kognitivních funkcí)

MoCA Montreal Cognitive Assessment (Montrealský kognitivní test)

NIA-AA National Institute on Aging – Alzheimer's Association

MR magnetická rezonance

CT computed tomography (výpočetní tomografie)

T-tau celkový tau protein

P-tau fosforylovaný tau protein

A β 42 beta-amyloid 42

PET pozitronová emisní tomografie

FDG-PET fluorodeoxyglukózová pozitronová emisní tomografie

FDA U. S. Food and Drug Administration

PSP Progresivní supranukleární paralýza

MSA Multisystémová atrofie

FLAIR fluid attenuated inversion recovery

GCA scale Global Cortical Atrophy scale (Škála globální kortikální atrofie)

MTA scale Škála mediotemporální atrofie

PVH periventricular hyperintensities

DWMH deep white matter hyperintensities

DTI diffusion tensor imaging

fMR funkční magnetická rezonance

BOLD – blood oxygen level dependent

rs-fMR resting-state funkční magnetická rezonance

DMN default mode network

ASL arterial spin labeling

rCBF regional cerebral blood flow

Hip-hop Hippocampo-horn percentage

PAS Parietální atrofický skór

T1W-MPRAGE T1 vážený obraz Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo

IKEM Institut klinické a experimentální medicíny

ADNI Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

AN-PZ Alzheimerova nemoc s pozdním začátkem

AN-ČZ Alzheimerova nemoc s časným začátkem

S-KN starší kognitivně normální osoby

M-KN mladší kognitivně normální osoby

SCP sulcus cingularis posterior

PRE precuneus

PG parietální gyry

n.s. není signifikantní

n.d. není dostupné

IQR interkvartilové rozpětí

ROC receiver operating characteristic

AUC area under ROC curve

Obsah

1. Úvod	10
1.1. Alzheimerova nemoc (AN)	10
1.1.1. Základní charakteristika a etiopatogeneze	10
1.1.2. Klinický obraz, průběh a prognóza	10
1.1.3. Diagnostika pomocí biomarkerů	11
1.1.3.1. Magnetická rezonance (MR) mozku	12
1.1.3.2. Likvorové vyšetření	12
1.1.3.3. Pozitronová emisní tomografie	13
1.1.4. Terapie	14
1.2. Využití MR mozku v diagnostice AN	15
1.2.1. Klasická strukturální MR mozku u AN	15
1.2.2. Nálezy na strukturální MR mozku u dalších neurodegenerativních kognitivních poruch	16
1.2.3. Hodnocení mozkové atrofie na MR pomocí vizuálních škál	17
1.2.4. Známé vizuální škály k hodnocení mozkové atrofie na MR	18
1.2.5. Vizuální škála k hodnocení chronických vaskulárních změn na MR mozku	21
1.2.6. Kvantitativní metody hodnocení mozkové atrofie na MR	21
1.2.6.1. Manuální segmentace	21
1.2.6.2. Automatická segmentace	21
1.2.7. MR zobrazení tenzorů difuze (DTI) mozku	22
1.2.8. Resting – state funkční MR mozku	23
1.2.9. Arterial Spin Labeling (ASL) MR mozku	23
1.3. Východiska výzkumné práce	24
2. Hlavní cíle, hypotézy a otázky výzkumné práce	25
3. Metodika a pacienti	26
3.1. Vizuální škála mediotemporální atrofie na MR: Hippocampo-horn percentage (Hip-hop) (Studie 4 – Silhan et al 2021)	26
3.1.1. Stanovení ideálního řezu pro vyhodnocení Hip-hop	26
3.1.2. Jak vyhodnotit Hip-hop na ideálním řezu	27
3.2. Vizuální škála parietální atrofie na MR: Parietální atrofický skór (PAS) (Studie 1 – Silhan et al. 2018, Studie 2 – Silhan et al. 2020, Studie 3 – Silhan et al. 2019)	29

3.3. Pacienti, kontrolní jedinci a hodnotitelé MR snímků.....	31
3.3.1. Kognitivně normální osoby z české kohorty a charakteristika jejich MR (Studie 1 – Silhan et al. 2018).....	31
3.3.2. Vybrané MR snímky osob z české kohorty a charakteristika hodnotitelů (Studie 2 – Silhan et al. 2020).....	32
3.3.3. Pacienti s AN s pozdním začátkem a kognitivně normální osoby z české kohorty (Studie 3 – Silhan et al. 2019).....	32
3.3.4.1. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI).....	33
3.3.4.2. MR pacientů a kontrolních osob z databáze Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) (Studie 4 – Silhan et al. 2021).....	33
3.3.4.3. Charakteristiky hodnotitelů a posouzení reliability PAS a Hip-hop na datech z databáze ADNI (Studie 4 – Silhan et al. 2021).....	34
3.4. Statistické metody.....	34
4. Výsledky a diskuze.....	35
4.1. PAS u kognitivně normálních osob z české kohorty (Studie 1 – Silhan et al. 2018).....	35
4.2. Reliabilita PAS na vybraných MR pacientů z české kohorty (Studie 2 – Silhan et al. 2020).....	36
4.3. Srovnání PAS mezi pacienty s AN s pozdním začátkem a kontrolními osobami z české kohorty (Studie 3 – Silhan et al. 2019).....	37
4.4. Studie 4 – Silhan et al. 2021.....	39
4.4.1. Srovnání skóre PAS a Hip-hop mezi pacienty s AN a kognitivně normálními osobami z ADNI.....	39
4.4.2. Srovnání skóre PAS a Hip-hop mezi skupinou starších a mladších kognitivně normálních osob a mezi pacienty s AN s pozdním a časným začátkem z ADNI	40
4.4.3. Korelace PAS a Hip-hop s věkem u všech (starších i mladších) kognitivně normálních osob z ADNI.....	41
4.4.4. Senzitivita a specificita PAS a Hip-hop pro diagnózu AN s pozdním a časným začátkem podle dat z ADNI.....	41
4.4.5. Reliabilita PAS a Hip-hop podle dat z ADNI.....	43
4.5. Souhrnná diskuze.....	45
5. Hlavní závěry disertační práce.....	46
6. Souhrn / Summary.....	47
7. Literatura.....	48

8. Studie autora, které byly podkladem disertační práce.....	55
9. Příloha (Studie 1, Studie 2, Studie 3, Studie 4).....	56

1. Úvod

1.1. Alzheimerova nemoc

1.1.1. Základní charakteristika a etiopatogeneze

Alzheimerova nemoc (AN) je progresivní neurodegenerativní onemocnění mozku vedoucí k rozvoji kognitivního deficitu, nesoběstačnosti a v konečném důsledku úmrtí (Zvěřová et al. 2019). Je považována za vůbec nejčastější příčinu demence. Její incidence znatelně narůstá s věkem. Vzhledem k trendu stárnutí populace se jedná o velký medicínský a socioekonomický problém.

Za základní mechanismus vzniku onemocnění na neuronální úrovni je považováno extracelulární ukládání beta-amyloidových plak složených především z peptidů amyloidu beta-42, které jsou hydrofobní a fibrilogenní. Amyloidy beta vznikají štěpením amyloidového prekurzorového proteinu enzymy beta-sekretázou a gama-sekretázou (tzv. amyloidogenní cesta) (Murphy et al. 2010). Toxické oligomery beta-amyloidu pravděpodobně vedou k hyperfosforylaci tau proteinu a jeho intracelulárnímu ukládání do podoby neurofibrilárních klubek, které jsou dalším typickým histopatologickým znakem AN (Selkoe et al. 2016). Akumulovaný beta-amyloid je také zodpovědný za hyperaktivaci mikroglií, které pak mohou ničit neurony prostřednictvím produkce proinflammatorních cytokinů, exocytózou synapsí a šířením tau patologie (Hansen et al. 2018). Podle řady studií vede zejména akumulace patologických změn tau proteinu k neurodegeneraci a poklesu kognitivních funkcí (Alexandre et al. 2017, Spillantini et al. 2013).

1.1.2. Klinický obraz, průběh a prognóza

AN je z klinického hlediska charakterizována postupným a pomalým zhoršováním kognitivních funkcí. Nejčasteji a nejdříve bývá postižena krátkodobá paměť, následovat může zhoršení vizuospaciálních, exekutivních, fatických a gnostických funkcí (Förstl et al. 1999, McKhann et al. 1984).

Ke kvantifikaci kognitivní poruchy slouží řada kognitivních testů jako např.: Krátký test kognitivních funkcí (Mini-Mental State Examination - MMSE), Montrealský kognitivní test (Montreal Cognitive Assessment – MoCA) a další (Folstein et al. 1975, Nasreddine et al. 2005, Kopecek et al. 2017). Dle míry postižení můžeme rozlišovat

pacienty ve fázi mírné kognitivní poruchy (u AN často amnestická mírná kognitivní porucha), kteří jsou ještě soběstační a ve stádiu demence, u kterých už je soběstačnost omezena (Petersen et al. 2014). Soběstačnost lze hodnotit prostřednictvím dotazníků instrumentálních a základních denních aktivit, které většinou vyplňuje pečovatel.

Kromě poruchy kognitivních funkcí a zhoršení soběstačnosti se vyskytují u pacientů s AN také poruchy chování a nálady (deprese, v pozdějších stádiích i psychotické příznaky).

Náhly vznik, skokovitý nebo rychlý průběh kognitivní poruchy či abnormální neurologický náález na pacientovi nebývají typické pro AN a měly by vést ke zvážení jiné etiologie demence (McKhann et al. 2011). V terminálních stádiích vede AN k úplné ztrátě soběstačnosti, upoutání na lůžko a nakonec smrti často způsobené interní komorbiditou.

Vzácněji se můžeme setkávat i s atypickými variantami AN, které mohou mít odlišné klinické projevy i nálezy na zobrazovacích metodách. V počátečních fázích nemusí převládat postižení paměti, ale mohou být zasaženy jiné kognitivní domény jako např. zrakově-prostorové, exekutivní či fatické funkce. Tyto atypické varianty se častěji vyskytují u pacientů s AN s časným začátkem (pacienti mladší 65 let). U mladších pacientů roste i výskyt autosomálně dominantně dědičných forem AN, které jsou způsobeny mutacemi genů pro presenilin 1, presenilin 2 a amyloidový prekurzorový protein. Ty se dají detekovat genetickým vyšetřením.

1.1.3. Diagnostika pomocí biomarkerů

Koncept AN prodělal během posledních desetiletí znatelný vývoj. Dříve využívanou diagnostiku zejména na základě klinického obrazu výrazně obohacuje využití biomarkerů tohoto onemocnění. Biomarkery AN byly zařazeny do diagnostických kritérií National Institute on Aging – Alzheimer's Association (NIA-AA) v roce 2011 (McKhann et al. 2011). Ukázalo se, že řada z nich může být detekována u pacientů s AN již řadu let před vznikem prvních klinických příznaků v tzv. preklinickém stádiu. V průběhu dalších let se zejména ve vědecké sféře začínalo pomalu ustupovat z definice AN na podkladě klinického obrazu. Čím dál větší důraz byl kladen na charakteristiku pacientů na podkladě biomarkerů a diagnóza AN mohla být stanovena ve velmi časném preklinickém období, čehož se využívá v řadě studií zaměřených např. na biologickou léčbu. Tento vývoj měl vliv na vznik nejnovějších diagnostických kritérií AN z roku 2018 využívaných zejména ve výzkumné oblasti (Jack CR et al. 2018). V nich je AN definována jen na podkladě

biomarkerů ukládání beta-amyloidu a tau proteinu nezávisle na klinickém obrazu. Nutno však zdůraznit, že v běžné klinické praxi je tento postup v současné době neaplikovatelný a reálně se stále vychází z kritérií NIA-AA z roku 2011 (McKhann et al. 2011).

1.1.3.1. Magnetická rezonance mozku

Magnetická rezonance (MR) mozku je pravděpodobně nejvyužívanější pomocnou metodou při diagnostice AN a při diferenciální diagnostice jiných kognitivních poruch. Oproti dalším biomarkerům je MR mozku dostupná a neinvazivní metoda, která je bez radiační zátěže. Každý pacient s klinicky prokázanou kognitivní poruchou by měl mít zobrazovací vyšetření mozku v podobě MR nebo alespoň výpočetní tomografie (CT). V první řadě může toto vyšetření vyloučit potenciálně reverzibilní příčiny demence jako jsou mozkové nádory, subdurální hematom a normotenzní hydrocefalus (Harper et al. 2014). Navíc se MR mozku využívá při hodnocení chronických cévních změn a mozkové atrofie (Harper et al. 2014). Pro AN bývá již v časných stádiích typická zejména mediotemporální atrofie včetně hipokampu a také atrofie mediálních částí parietálního laloku (Harper et al. 2014, Jack et al. 2004, Fennema-Notestine et al. 2009). Ve vědecké sféře jsou využívány další techniky MR mozku jako je funkční MR, perfuzní MR a zobrazování difuzního tenzoru s traktografií.

1.1.3.2. Likvorové vyšetření

Vyšetření mozkomíšního moku je další možností, jak podpořit diagnózu AN. Jeho nevýhodou je invazivita, a proto by měl být jeho přínos v klinické praxi u konkrétního pacienta zvážen. V likvoru se detekují tři proteiny, které se podílí na etiopatogenezi AN: celkový tau protein (T-tau), fosforylovaný tau protein (P-tau) a beta-amyloid 42 (A β 42). Pro AN je typické zvýšení koncentrace T-tau, P-tau a snížení koncentrace A β 42 (Blennow et al. 2004, Blennow et al. 2001). Elevace T-tau značí míru neurodegenerace a neuronálního poškození, a proto bývá přítomná i u jiných onemocnění jako např. Creutzfeld-Jakobovy nemoci (15-50 násobné zvýšení oproti zdravým osobám) či akutního ischemického iktu (Hesse et al. 2000, Otto et al. 1997). U pacientů s AN bývá množství T-tau na 200-300 % normy zdravých osob (Blennow et al. 2001). P-tau bývá v likvoru také zvýšen a je v porovnání s T-tau více specifickým biomarkerem AN oproti jiným neurodegenerativním onemocněním (Blennow et al. 2004). P-tau odpovídá míře

fosforylace tau proteinu a tvorbě neurofibrilárních klubek v mozku. U Creutzfeld-Jakobovy nemoci či akutního iktu nebývá zvýšen jako T-tau (Riemenschneider et al. 2003, Hesse et al. 2001). A β 42 je u AN v likvoru typicky snížen přibližně na 50% normy zdravých osob, což odpovídá jeho zvýšené akumulaci do podoby beta-amyloidových plak v mozku (Motter et al. 1995, Blennow et al. 2004).

1.1.3.3. Pozitronová emisní tomografie (PET) mozku

Fluorodeoxyglukózová (FDG) PET mozku

FDG-PET mozku zobrazuje míru metabolismu glukózy v jednotlivých částech mozku. Jedná se o citlivé vyšetření, které je v některých případech schopné detekovat patologické změny dříve než strukturální magnetická rezonance. Jeho nevýhodou je určitá invazivita a radiační zátěž při aplikaci radionuklidu. Pro AN je typické snížení metabolismu v temporoparietálních asociačních oblastech bilaterálně a v oblasti zadního cingula a precuneu (Marcus et al. 2014). FDG-PET lze dobře využít v diferenciální diagnostice mezi AN, nemocí s Lewyho tělísky a frontotemporální lobární degenerací (Marcus et al. 2014). U nemoci s Lewyho tělísky bývá hypometabolismus přítomný zejména okcipitálně v oblasti vizuálního kortexu (Gilman et al. 2005). Pro frontotemporální lobární degeneraci je typické snížení metabolické aktivity v oblasti frontálních a předních temporálních laloků (Foster et al 2007).

Amyloidová PET mozku

Amyloidová PET mozku je schopna detekovat přítomnost beta-amyloidu prostřednictvím radionuklidů, které se na něj váží (např. Pittsburská substance B, fluorbetapir, flumetamol). Pro počínající AN je typická akumulace beta-amyloidových plak (pozitivní signál z PET) v oblasti precuneu, zadního cingula, orbitofrontálního kortexu a spodního temporálního kortexu (Wong et al. 2010, Clark et al. 2011). Následně se změny šíří dále do prefrontální, laterální temporální a parietální kůry (Marcus et al. 2014). Míra akumulace beta-amyloidu nekoreluje s mírou kognitivního postižení, a proto se nejedná o vhodnou metodu ke sledování progresu kognitivního deficitu (Engler et al. 2006). Negativita amyloidové PET mozku u pacienta s klinicky stanovenou kognitivní poruchou může diagnózu AN vyloučit (Marcus et al. 2014). Na druhou stranu bývá amyloidový PET pozitivní až u třetiny kognitivně normálních starších jedinců. Může se jednat o pacienty v preklinické fázi AN (Mintun et al. 2006).

Využití amyloidové PET mozku by mělo být v klinické praxi důkladně zváženo. Může být přínosné v případech diferenciálně diagnostických rozpaků, u pacientů s mírnou kognitivní poruchou nejasné etiologie, popř. u pacientů s kognitivní poruchou s časným začátkem (mladších 65 let) (Marcus et al. 2014). V lékových studiích lze prostřednictvím této metody sledovat efekt farmak na bázi monoklonálních protilátek proti beta-amyloidu (Rinne et al. 2010).

Tau PET mozku

Tau PET mozku detekuje tau patologii u pacientů s AN in vivo v obdobných regionech jako jsou tyto změny nalézány při histopatologickém vyšetření post mortem. Distribuce tedy převážně odpovídá stagingu dle Braaka, kde jako první bývá postižen entorhinální kortex a mediotemporální region (Cho et al. 2016, Braak et al. 2006). U pacientů s AN korelují nálezy na Tau PET s atrofií mozku na MR a s mírou kognitivního postižení (Cho et al. 2016). Jedná se o metodu vhodnou pro sledování progresu AN. V klinické praxi je Tau PET mozku zatím využíván jen omezeně.

1.1.4. Terapie

Farmakologická léčba AN v klinické praxi spočívá zejména v posílení cholinergní transmise prostřednictvím inhibitorů acetylcholinesterázy. Tento enzym je zodpovědný za rozklad acetylcholinu v oblasti synapse a jeho inhibicí dochází k navýšení cholinergního přenosu (Talesa et al. 2001). Mezi užívané preparáty z této skupiny patří: donepezil, galantamin a rivastigmin. Jsou využívány především v počátečních a středně pokročilých stádiích onemocnění. Jejich preskripce je v České republice vázána mimo jiné na výsledek Krátkého testu kognitivních funkcí (MMSE) (Birks et al. 2006). Jejich podávání má pozitivní efekt na kognitivní funkce, běžné aktivity denního života a zřejmě i na chování pacientů. K častým nežádoucím účinkům patří gastrointestinální problémy a nespavost (Winslow et al. 2014).

Při další progresi onemocnění se využívá v léčbě memantin, což je nekompetitivní antagonist glutamátových NMDA receptorů. Svým účinkem snižuje neuronální excitotoxicitu zprostředkovanou NMDA receptory, ale zároveň zachovává jejich fyziologickou funkci. Využívá se k léčbě pokročilých stádií AN. Nejprve se kombinuje s inhibitory acetylcholinesterázy a následně se využívá v monoterapii (Tariot et al. 2004).

U pacientů s AN se často stýkáme s poruchami nálady (depresí) a psychotickými projevy. V léčbě využíváme antidepresiva ze skupiny SSRI (citalopram, sertralin) a atypická antipsychotika (quetiapin, risperidon, tiaprid).

Výše uvedené léky jsou považovány za symptomatické. Tlumí příznaky onemocnění, ale pravděpodobně výrazněji neovlivňují celkovou prognózu pacientů s AN.

Již mnoho let probíhají lékové studie s cílem vytvořit preparát, který by modifikoval vlastní průběh onemocnění a tedy pozitivně ovlivňoval prognózu pacientů a prodlužoval jejich přežití. Dosud se vychází z amyloidové a tau teorie, které popisují etiopatogenezi vzniku AN. Je známo, že fibrilární klubka z tau proteinu a zejména beta-amyloidové plaky se v mozku hromadí již řadu let před vlastními klinickými projevy onemocnění. Ovlivnění jejich akumulace prostřednictvím farmak by mohlo vézt ke zpomalení a v ideálním případě zastavení progresu AN.

Hojně se studují preparáty na bázi monoklonálních protilátek proti beta-amyloidu a také tau proteinu. Využívá se i principu aktivní imunizace např. tau proteinem. Většina těchto léků však dosud neuspěla. Některé z nich byly schopny snížit akumulaci beta-amyloidních plak v mozku podle PET, ale neprokázal se u nich zjevný efekt na ovlivnění klinických příznaků a průběhu onemocnění (van Dyck et al. 2017). Četné neúspěchy vedly i ke zpochybňování beta-amyloidové a tau teorie (van Dyck et al. 2017). Prvním nadějným preparátem se stal aducanumab, který byl jako první schválen v roce 2021 FDA (U. S. Food and Drug Administration) k léčbě AN v USA. Aducanumab je monoklonální protilátka proti fibrilárním formám beta-amyloidu i jeho oligomerům. Je podáván v podobě infuzí a byl prokázán jeho efekt na snížení množství beta-amyloidních plak v mozku a také jeho vliv na klinický průběh AN (Schneider et al. 2020). Pravdou ovšem je, že jeho schválení doprovázela řada pochybností a ve vědecké komunitě není jednotný názor na jeho přínos v klinické praxi.

1.2. Využití MR mozku v diagnostice Alzheimerovy nemoci

1.2.1. Klasická strukturální MR mozku u Alzheimerovy nemoci

Hodnocení atrofie mozku prostřednictvím MR patří k základním diferenciativním diagnostickým postupům u AN. Využíváme zejména T1 a T2 vážené snímky. Již v časných stádiích onemocnění je typická symetrická mediotemporální atrofie hipokampů (Jack et al. 2004, Fennema-Notestine et al. 2009, Vemuri et al. 2010). U mladších pacientů

může být vyjádřena i atrofie mediálních částí parietálních laloků (Frisoni et al. 2007, Shiino et al. 2008, Lehman et al. 2012). V průběhu onemocnění atrofují další korové oblasti a mohou se rozšiřovat mozkové komory. Výjimečně může být akcentována i frontální atrofie u atypické frontální varianty AN, ta je však více typická pro frontotemporální lobární degeneraci (Kawakatsu et al. 2017, Rosen et al. 2002).

1.2.2 Nález na strukturální MR mozku u dalších neurodegenerativních kognitivních poruch

Frontotemporální lobární degenerace

Na rozdíl od AN bývá v časných stádiích patrna asymetrická atrofie frontálních a temporálních laloků většinou akcentovaná vlevo (Rosen et al. 2002, Frisoni et al. 1996). U behaviorální varianty je častá zejména asymetrická frontální atrofie (Rosen et al. 2002). U skupiny primárních progresivních afázií je typická asymetrická atrofie temporálních i frontálních laloků. Do skupiny primárních progresivních afázií řadíme sémantickou demenci, non-fluentní variantu a logopenickou variantu, která ale bývá často atypickou variantou AN. Pro sémantickou variantu bývá typická atrofie temporálního pólu (Gorno-Tempini et al. 2004). U non-fluentní varianty nacházíme atrofii fronto-inzulární (Gorno-Tempini et al. 2004). Pro logopenickou variantu bývá typická atrofie dorzálně temporokonvexně (gyrus temporalis superior a medius) (Gorno-Tempini et al. 2004).

Nemoc s Lewyho tělísky

Typické bývá zachování velikosti hipokampů a nepříliš výrazné atrofické změny v ostatních oblastech mozku (Burton et al. 2002).

Progresivní supranukleární paralýza (PSP)

Poměrně častým znakem je atrofie mezencefala dobře viditelná na sagitálních MR řezech (Boxer et al. 2006). Mozkový kmen pak může připomínat obraz kolibříka. Obvykle nacházíme i frontální atrofii (Brenneis et al. 2004).

Multisystémová atrofie (MSA)

Typická bývá atrofie mozečku, putamen a pontocerebellárních drah (Bhattacharya et al. 2002).

Kortikobazální degenerace

Bývá přítomna asymetrická atrofie v okolí sulcus centralis (Boxer et al. 2006, Tokumaru et al. 2009). U pacientů můžeme nacházet i atrofii bazálních ganglií (Boxer et al. 2006).

Nálezy na MR mozku u vaskulární kognitivní poruchy

K hodnocení cévních změn využíváme především MR sekvence FLAIR (fluid attenuated inversion recovery). Typické bývají hyperintenzity v hloubce bílé hmoty a v okolí postranních mozkových komor, které při progresi onemocnění splývají (Heiss et al. 2016).

1.2.3. Hodnocení mozkové atrofie na MR pomocí vizuálních škál

Vizuální škály řadíme mezi semi-kvantitativní postupy jak hodnotit atrofii mozkových struktur na MR. Jejich výhodou je jednoduchá aplikovatelnost prakticky na všech pracovištích disponujících MR. Nevyžadují specializovaný software a vyhodnocení bývá rychlé (Harper et al. 2015). Díky těmto vlastnostem mohou být vizuální škály využívány v běžné klinické praxi při diferenciální diagnostice kognitivních poruch (Harper et al. 2015). Jejich nevýhodou může být variabilita v hodnocení mezi různými hodnotiteli, a proto je vhodné, pokud je využívají kliničtí pracovníci se zkušeností. Velmi důležitou vlastností vizuálních škál je spolehlivost nebo tzv. reliabilita, která vyjadřuje míru shody mezi různými hodnotiteli (inter-rater agreement) a také mezi jednotlivými hodnoceními jednoho hodnotitele (intra-rater agreement) (Harper et al. 2015).

Vizuálních škály často pracují s ordinálními daty, a proto se ve většině případů vyjadřuje reliabilita prostřednictvím kappa statistiky (Cohen et al. 1968, Fleiss et al. 1973). Kappa může nabývat hodnot od -1 (absolutní neshoda) až po +1 (dokonalá shoda mezi hodnotiteli) (Fleiss et al. 1973). Hodnota 0 znamená, že míra shody odpovídá náhodě. Míra shody mezi hodnotiteli nebo hodnocením jednoho hodnotitele (inter-rater nebo intra-rater agreement) se dá kategorizovat jako shoda: mírná (0 - 0,20), uspokojivá (0,21 - 0,40), průměrná (0,41 - 0,60), značná (0,61 - 0,80) a téměř dokonalá shoda (0,81 - 1) (Landis et al. 1977).

1.2.4. Známé vizuální škály k hodnocení mozkové atrofie na MR

Škála globální kortikální atrofie (GCA scale, Pasquier scale)

Global Cortical Atrophy (GCA) škála (Pasquier scale) je vhodná pro orientační zhodnocení atrofie celého mozku u kognitivních poruch neurodegenerativní etiologie (Pasquier et al. 1996). Atrofie se skóruje ve 13 regionech. Hodnotí se dilatace sulků (frontálně, parietookcipitálně a temporálně) a dilatace mozkových komor (frontální, okcipitální, temporální roh postranní komory a třetí komora) v obou hemisférách. Každá oblast se skóruje stupněm 0 (bez atrofie), 1 (mírná atrofie), 2 (pokročilá atrofie) a 3 (těžká atrofie). Celkový skóre mozkové atrofie ze všech regionů může nabývat hodnot 0 – 39 (Pasquier et al. 1996). Hodnocení se provádí na axiálních nejlépe T2-FLAIR vážených MR snímcích. V původní práci dosahuje spolehlivost mezi dvěma hodnotiteli (inter-rater reliabilita) průměrné hodnoty kappa 0,48 (průměrná shoda). Spolehlivost mezi dvěma hodnoceními téhož hodnotitele (intra-rater reliabilita) dosahovala průměrné hodnoty kappa 0,65 (značná shoda) (Pasquier et al. 1996). Hlavní výhodou této škály je možnost posoudit atrofii rozsáhlých částí mozku. Může tak sloužit jako prvotní mapování, které detekuje atrofii určitého regionu. Ten může být následně ohodnocen podrobnější škálou vytvořenou pro danou oblast. Nevýhodou škály GCA je její složitost a delší doba potřebná k vyhodnocení, s čímž pravděpodobně souvisí i menší reliabilita v porovnání s ostatními škálami.

Škála mediotemporální atrofie (MTA scale, Scheltens scale)

Škála mediotemporální atrofie (MTA) se zaměřuje na tři struktury mediotemporální oblasti: šíři choroidální fisury, šíři temporálního rohu postranní komory a výšku hipokampu. Škála je rozdělena do 5 stupňů: stupeň 0 (normální velikost všech struktur), 1 (mírné rozšíření choroidální fisury, normální šířka temporálního rohu a výška hipokampu), 2 (mírné rozšíření temporálního rohu, progredující rozšíření choroidální fisury, normální výška hipokampu), 3 (mírný pokles výšky hipokampu, progredující rozšíření temporálního rohu, výrazné rozšíření choroidální fisury), 4 (výrazný pokles výšky hipokampu, výrazné rozšíření temporálního rohu, výrazné rozšíření choroidální fisury) (Scheltens et al. 1992, Scheltens et al. 1995). Hodnocení se provádí na jednom vybraném T1 váženém koronárním řezu v úrovni přední části pontu, který nejlépe zachycuje popisované struktury. V případě pravolevé asymetrie nálezu se započítává vyšší skóre (Scheltens et al. 1992). Hodnota 0 a 1 jsou ve škále MTA u osob do 85 let považovány za normu, nad 85 let je

normální i stupeň 2 (Ferreira et al. 2015). Vyšší hodnoty jsou patologický nález, který podporuje diagnózu AN. V původní studii byla senzitivita MTA hodnocení pro AN 81 % a specifická 67 % (Scheltens et al. 1992). Inter-rater shoda vyjádřená jako kappa byla pouze 0,44 a 0,51 pro dvě MR zobrazovací techniky (spin-echo a inversion recovery) na 0,6 T MR přístroji (Scheltens et al. 1995). Novější práce na výkonnějších MR prokazují shodu větší: inter-rater shoda vyjádřená jako Cohenovo kappa 0,72 - 0,84 a intra-rater shoda 0,83 - 0,94 (Harper et al. 2015). Škála MTA je spolehlivou a zřejmě neužívanější škálou především v diferenciální diagnostice AN a dalších kognitivních poruch.

Škála zadní atrofie (Posterior atrophy scale, Koedam scale)

Škála zadní atrofie podle E. Koedam a spol. je založená na posuzování čtyř struktur parietookcipitální oblasti ve třech rovinách (Koedam et al. 2011). V koronální a axiální rovině se hodnotí atrofie parietálních gyrů a šíře sulcus cingularis posterior. V sagitální rovině se posuzuje atrofie precuneu, rozšíření sulcus cingularis posterior a sulcus parietooccipitalis. Pro každou rovinu je stanoven stupeň: 0 (bez atrofie), 1 (mírné rozšíření sulků bez úbytku objemu gyrů), 2 (výrazné rozšíření sulků s úbytkem objemu gyrů), 3 (těžká, tzv. end-stage atrofie). V případě rozdílných nálezů v jednotlivých rovinách se udává nejtěžší stupeň atrofie. V původní studii se vyšší skóre objevuje u pacientů s AN v porovnání s kognitivně normálními jedinci a pacienty s dalšími typy demencí (Koedam et al. 2011). Výskyt atrofie v těchto oblastech je udáván do souvislosti s AN s časným začátkem u pacientů mladších 65 let (Koedam et al. 2011, Lehmann et al. 2012). Inter-rater shoda se pohybovala podle Cohenova kappa v původní studii mezi 0,65 - 0,84 a intra-rater shoda mezi 0,93 - 0,95 (Koedam et al. 2011). Výhodou této škály je poměrně dobrá spolehlivost. Její nevýhodou je složitost a časová náročnost pro běžnou klinickou praxi.

Škála temporální atrofie podle Galtona

Škála temporální atrofie podle Galtona posuzuje vedle Scheltensovy škály další tři oblasti v okolí hipokampu: přední temporální, mediotemporální bez hipokampu (gyrus parahippocampalis) a laterální temporální region (Galton et al. 2001). V případě přední temporální oblasti se hodnotí prostor mezi křídlem kosti klínové a přední částí temporálního laloku na posledním reprezentativním koronálním řezu před uzavřením laterální fisury. U mediotemporálního regionu (gyrus parahippocampalis) je hodnocena hloubka sulcus collateralis. V laterální temporální oblasti se pozornost zaměřuje na hloubku sulcus lateralis. Oba sulky jsou hodnoceny na stejném koronálním řezu jako

hipokampus. Každá struktura je skórována na škále 0 (normální nález) až 3 (těžká atrofie). Hodnocení se správně provádí na koronálních T1 vážených řezech. Inter-rater shoda byla podle Cohenova kappa v původní studii nízká a pohybovala se v jednotlivých oblastech mezi 0,36 - 0,49. Intra-rater shoda byla mezi 0,52 - 0,69 (Galton et al. 2001). Škála měla být využívána především v diferenciální diagnostice mezi frontotemporální lobární degenerací a AN. V běžné klinické praxi však velké uplatnění nenašla (Harper et al. 2015).

Škála frontotemporální atrofie podle Daviese a Kippse

Daviesova a Kippsova škála hodnotí atrofii na dvou definovaných T1 vážených koronárních řezech. První řez se nachází v úrovni temporálního pólu a je na něm posuzována frontální a přední temporální atrofie. Druhý řez je v úrovni corpus geniculatum laterale a hodnotí se na něm zadní temporální atrofie (Davies et al. 2006). Struktura daných oblastí se skóruje na pětistupňové škále od 0 (normální nález) po 4 (nejtěžší atrofie). Pro každý stupeň byla popsána konkrétní kritéria. Prostřednictvím tohoto hodnocení došla původní studie k několika závěrům ohledně distribuce atrofie u jednotlivých subtypů frontotemporální demence. Senzitivita škály pro pacienty s diagnostikovanou sémantickou demencí byla 100 %. V porovnání s ostatními subtypy se u nich vyskytovala především atrofie v předním temporálním laloku častěji vlevo. Pro jedince s progresivní nonfluentní afázií byla senzitivita 73 %. V této skupině byla typická atrofie zejména v zadní části temporálního laloku, ale také frontálně. Zároveň se u těchto pacientů prokázala největší pravolevá asymetrie nálezu s dominujícím postižením vlevo. U skupiny s behaviorální formou frontotemporální lobární degenerace byla senzitivita škály 53 %. Téměř polovina nemocných měla normální nález ve všech hodnocených oblastech. U těchto pacientů byla atrofie zjevná nejčastěji frontálně (Kipps et al. 2007). Inter-rater / intra-rater shoda vyjádřená pomocí Cohenova kappa byla u frontálního laloku 0,62/0,82, u přední části temporálního laloku 0,71/0,83 a u zadní části temporálního laloku 0,64/0,79 (Harper et al. 2015). Tato škála je poměrně spolehlivou a jednoduchou metodou pro diagnostiku jednotlivých subtypů frontotemporální lobární degenerace.

1.2.5. Vizuální škála k hodnocení chronických vaskulárních změn na MR mozku

Fazekasova škála

Tato škála nehodnotí mozkovou atrofii, ale hyperintenzity cévní etiologie na T2 vážených popř. FLAIR MR snímcích mozku. V původní práci byla rozdělena na dvě čtyř stupňové škály. Jedna hodnotila periventrikulární hyperintenzity (PVH, periventricular hyperintensities), druhá hyperintenzity v hloubi bílé hmoty mozkové (DWMH, deep white matter hyperintensities) (Fazekas et al. 1987). V současnosti je Fazekasova škála užívána pro hodnocení chronických cévně-ischemických změn. Podle tíže postižení v podobě hyperintenzit na T2 vážených (FLAIR) snímcích rozlišujeme 4 stupně: Fazekas 0 (žádná nebo jedna bodová léze), Fazekas 1 (více bodových lézí bez splývání), Fazekas 2 (počínající splývání lézí), Fazekas 3 (rozsáhlé splývání lézí). Splývání lézí alespoň ve dvou regionech a počínající splývání v dalších dvou oblastech je považováno za nález dostačující ke stanovení diagnózy nemoci malých cév (small vessel disease) jakožto příčiny vaskulární kognitivní poruchy (Harper et al. 2014).

1.2.6. Kvantitativní metody hodnocení mozkové atrofie na MR

1.2.6.1. Manuální segmentace

Tato metoda je nejpřesnější a je považována za zlatý standard v hodnocení velikosti mozkových struktur (Frisoni et al. 2011, Boccardi et al. 2011). V případě AN se nejčastěji provádí manuální segmentace hipokampu, která spočívá v ručním obkreslování této struktury dle daného segmentačního protokolu (Frisoni et al. 2011). Hlavní nevýhodou tohoto přístupu je velká časová náročnost a tudíž ho nelze aplikovat v běžné klinické praxi. Jednotlivé protokoly pro segmentaci mozkových struktur se mohou lišit, což omezuje možnost porovnávat výsledky mezi různými studiemi s různými segmentačními protokoly (Boccardi et al. 2011, Frisoni et al. 2011).

1.2.6.2. Automatická segmentace

K automatické segmentaci se využívají specializované metody jako je např. software FreeSurfer nebo tzv. Voxel-based morfometrie.

Software FreeSurfer je schopen vypočítat objemy mozkových struktur a kortikální tloušťku na MR (Fischl et al. 2012). Dokonce lze jeho pomocí segmentovat samotný hipokampus na jednotlivé subregiony, ze kterých je složen (deFlores et al. 2015). Hlavní

nevýhodou využití FreeSurferu je velká časová náročnost. Vyhodnocení jedné MR mozku může zabrat 10 – 30 hodin.

Voxel-based morfometrie spočívá v porovnávání MR snímků dvou skupin prostřednictvím speciální metodiky (např. mezi skupinou pacientů s AN a skupinou zdravých kontrol) (Ashburner et al. 2000). Srovnáním se získávají informace o velikosti jednotlivých mozkových regionů ve skupinách (Ashburner et al. 2000). Jedná se o automatizovaný a časově poměrně nenáročný přístup. Není však jednoznačný názor na využití tzv. single subject Voxel-based morfometrie a vhodnost její aplikace do běžné klinické praxe. V tomto případě se porovnává MR mozku jednoho pacienta se skupinou zdravých kontrol. Podle některých studií může v tomto případě vznikat množství falešně pozitivních výsledků (anatomická varianta v uspořádání šedé hmoty může být považována za patologickou atrofii) (Scarpazza et al. 2013, Scarpazza et al. 2015).

1.2.7. MR zobrazení tenzorů difuze (DTI) mozku

DTI (Diffusion Tensor Imaging) je MR technika, prostřednictvím které lze zkoumat mikrostrukturu bílé hmoty. Je založena na principu difuze molekul vody v mozkové tkáni paralelně podél axonů, což v zásadě odpovídá směru jednotlivých mozkových drah (Le Bihan et al. 2001). Jedním z hlavních specifických parametrů DTI je tzv. frakční anizotropie, což je relativní veličina nabývající hodnot v rozmezí -1 až +1. V neuspořádaném prostředí je difuze molekul vody izotropická. Se zvyšující se uspořádaností mozkové tkáně narůstá anizotropie. Pokles frakční anizotropie tedy znamená porušení mikrostruktury bílé hmoty (poškození axonů a myelinových pochev) (Alexander et al. 2007). Výsledky DTI lze vyjádřit nejen číselně pomocí specifických parametrů (frakční anizotropie, parametry difuzivity), ale i graficky ve 3D formátu s vizualizací jednotlivých mozkových drah (traktografie).

Řada studií prokazuje u pacientů s AN postižení mozkových drah (sníženou frakční anizotropií) v oblasti corpus callosum, fornixu, cingula a fasciculus longitudinalis superior (Douaud et al. 2010, Teipel et al. 2012). Nález na DTI koreluje s mírou kognitivního postižení (Nir et al. 2013, Kantarci et al. 2017). Prokázala se i asociace mezi DTI abnormitami a tau patologií (Kantarci et al. 2017). Dosud není jednoznačný názor na to, zda změny na úrovni mikrostruktury bílé hmoty u pacientů s AN předcházejí atrofii šedé hmoty a případně jakým mechanismem šedou hmotu ovlivňují.

1.2.8. Resting - state funkční MR mozku

Funkční magnetická rezonance (fMR) detekuje dynamické změny signálu způsobené kolísáním poměru oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu, který souvisí s neuronální aktivitou (BOLD – blood oxygen level dependent). Klasická fMR hodnotí tyto změny během určitého úkolu, který pacient provádí (tzv. task-fMR). To však může být u pacientů s kognitivní poruchou problematické. Resting-state fMR (rs-fMR) posuzuje naopak mozkovou aktivitu u pacienta, který je v klidu a žádný úkol neprovádí, což je pro klinickou praxi výhodné. Bylo nalezeno několik tzv. resting-state sítí funkční konektivity mezi jednotlivými mozkovými regiony. Z hlediska kognitivního výzkumu je asi nejvýznamnější tzv. default mode network (DMN). Tato funkční síť je aktivní během klidu a skládá se z mediálních částí frontálních laloků, mediálních (zadní cingulum, precuneus) a laterálních částí parietálních laloků a dolních částí temporálních laloků. Jednotlivé regiony jsou funkčně provázány (tzv. funkční konektivita).

U AN prokázala řada studií snížení funkční konektivity mezi zadním cingulem a mediální částí frontálního laloku a také mezi těmito oblastmi DMN a mediotemporálním regionem včetně hipokampu (Wang et al. 2006, Greicius et al. 2004, Zhang et al. 2010). Akumulace beta-amyloidu v oblastech DMN (zadní cingulum, precuneus, mediální frontální lalok) koreluje se snížením funkční konektivity v těchto regionech (Sperling et al. 2009).

1.2.9. Arterial Spin Labeling (ASL) MR mozku

Jedná se o MR techniku, která využívá krev jako endogenní kontrast. Nevyžaduje podání exogenní kontrastní látky, je neinvazivní a nepředstavuje pro pacienta radiační zátěž. Všechny tyto charakteristiky jsou výhodné pro klinickou praxi. ASL MR mozku umožňuje kvantitativní hodnocení a tvorbu map regionálního mozkového krevního průtoku (rCBF – regional Cerebral Blood Flow). Nevýhodou tohoto vyšetření je náchylnost k chybám u pacientů s aterosklerotickým onemocněním velkých mozkových tepen.

Předešlé studie u pacientů s AN detekovaly hypoperfuzi zejména v oblasti gyrus cingularis posterior, precuneu a také v asociačních oblastech parietálních a temporálních laloků (Aslup et al. 2000, Johnson et al. 2005, Asllani et al. 2008). Jedná se o obdobné regiony, kde je detekována patologie v případě pozitronové emisní tomografie (PET) (Ishii et al. 1997). Existují důkazy, že u pacientů s časnou AN může být přítomna naopak

hyperperfuze v oblasti hipokampů (Alsop et al. 2008). Mohlo by se jednat o kompenzační mechanismus (Alsop et al. 2008).

1.3 Východiska výzkumné práce

MR mozku je hlavní pomocnou vyšetřovací metodou při diagnostice AN a dalších příčin kognitivních poruch v klinické praxi. V první řadě umožňuje vyloučit strukturální léze, které mohou být příčinou demence (mozkový tumor, subdurální hematom, normotenzní hydrocefalus, cévní změny) (Harper et al. 2014).

Na MR lze hodnotit mozkovou atrofii, která má u pacientů s AN typický vzorec. U klasické AN s pozdním začátkem (pacienti starší 65 let) je v již v časných stádiích nejvíce typická symetrická atrofie mediotemporálních oblastí včetně hipokampů (Jack et al. 2004, Fennema-Notestine et al. 2009, Vemuri et al. 2010). U mladších pacientů s vzácnější AN s časným začátkem (mladší 65 let) může být mozková atrofie také akcentována v parietální oblasti (Ishii et al. 2005, Frisoni et al. 2007, Shiino et al. 2008, Lehman et al. 2012). S tím souvisí i častější výskyt atypických klinických forem, u kterých nemusí zpočátku dominovat porucha epizodické a prostorové paměti, jako je tomu u klasické varianty s pozdním začátkem (Laczó et al. 2006). V těchto případech mohou být postiženy jiné kognitivní domény, jako jsou zrakově-prostorové nebo exekutivní funkce (Van der flier et al. 2011, Koedam et al. 2010, Tellechea et al. 2018).

Mozková atrofie se dá na MR hodnotit kvantitativními metodami jako je manuální či automatická segmentace. Manuální segmentace (ruční obtahování jednotlivých struktur) je považována za zlatý standard a nejpřesnější metodu (Frisoni et al. 2011, Bocardi et al. 2011). Její nevýhodou je však dlouhá doba administrace. Automatická segmentace může být rychlejší, ale vyžaduje specializovaný software jako např. Voxel-based morfometrie (Ashburner et al. 2000). Z výše uvedeného vyplývá, že se nejedná o ideální metody pro běžnou klinickou praxi. Řešením může být semi-kvantitativní přístup hodnocení mozkové atrofie s využitím MR vizuálních škál. Ty k vyhodnocení atrofie nepotřebují specializovaný software, mohou být rychlé, jednoduché, a tím pádem pro klinickou praxi vhodnější (Harper et al. 2015). Nevýhodou může být určitá variabilita ve skórování mezi jednotlivými hodnotiteli, zejména těmi s menší zkušeností (Harper et al. 2015). To je důvod, proč je inter-rater reliabilita (míra shody mezi hodnoceními jednotlivých hodnotitelů) jednou z nejdůležitějších charakteristik vizuální škály. Pouze vizuální škály

s dobrou reliabilitou jsou využitelné pro spolehlivé vyhodnocení mozkové atrofie na MR v rámci vědeckých studií a v klinické praxi.

Scheltensova škála mediotemporální atrofie (MTA) je dosud pravděpodobně nejvíce využívanou MR vizuální škálou při diagnostice AN. Je založena na posuzování atrofie tří struktur mediotemporální oblasti (šíře choroidální fisury, šíře temporálního rohu postranní komory a výška hipokampu) na koronárním řezu v přední části pontu (Scheltens et al. 1992). Škála vyjadřuje atrofii mediotemporální oblasti v pěti stupních. Každý stupeň je definován typickými nálezy ve všech třech hodnocených strukturách. Pro běžnou klinickou praxi se jedná o poměrně složitý přístup vzhledem k tomu, jak je mediotemporální oblast malá a poměrně jednoduchá v uspořádání.

Škála zadní atrofie podle E. Koedam je založena na posuzování atrofie čtyř struktur parietookcipitální oblasti ve třech rovinách (koronální, axiální a sagitální) (Koedam et al. 2011). Škála vyjadřuje atrofii zejména parietální a částečně okcipitální oblasti ve čtyřech stupních. Podle původních studií, kde byla představena může být vhodná zejména při diagnostice atypických forem AN s časným začátkem (Koedam et al. 2011, Lehman et al. 2012). Především hodnocení ve všech třech rovinách je pro klinickou praxi časově dosti náročné.

2. Hlavní cíle, hypotézy a otázky výzkumné práce

- 1) Hlavním cílem výzkumné práce bylo vytvořit jednoduché, rychlé a spolehlivé vizuální škály pro hodnocení mediotemporální a parietální atrofie na MR mozku, které by byly vhodné pro diagnostiku AN v běžné klinické praxi.
- 2) Mediotemporální atrofie hipokampu na MR je pro AN typická a bývá přítomna již v časných stádiích onemocnění. Předpokládali jsme, že nová vizuální škála detekuje atrofii mediotemporální oblasti u pacientů s klasickou AN s pozdním začátkem. Prokáže tato škála akcentovanou mediotemporální atrofii i u pacientů s AN s časným začátkem?
- 3) Parietální atrofie na MR by mohla být pro AN typická také, ale spíše u mladších pacientů. Detekuje vizuální škála pro parietální lalok atrofii u pacientů s AN s časným, popř. pozdním začátkem?
- 4) Mediotemporální oblast pravděpodobně atrofuje s rostoucím věkem i u zdravých jedinců bez kognitivního deficitu.
- 5) Progreduje parietální atrofie v souvislosti s přirozeným stárnutím?

- 6) Jsou naše nově vytvořené vizuální škály spolehlivé? Mají dobrou intra-rater a inter-rater reliabilitu?
- 7) Vyžaduje užití našich škál větší praxi v daném oboru a zkušenosti s hodnocením atrofie na MR mozku?
- 8) Jaký efekt má učení a zkušenosti s našimi vizuálními škálami na výsledky reliability?

3. Metodika a pacienti

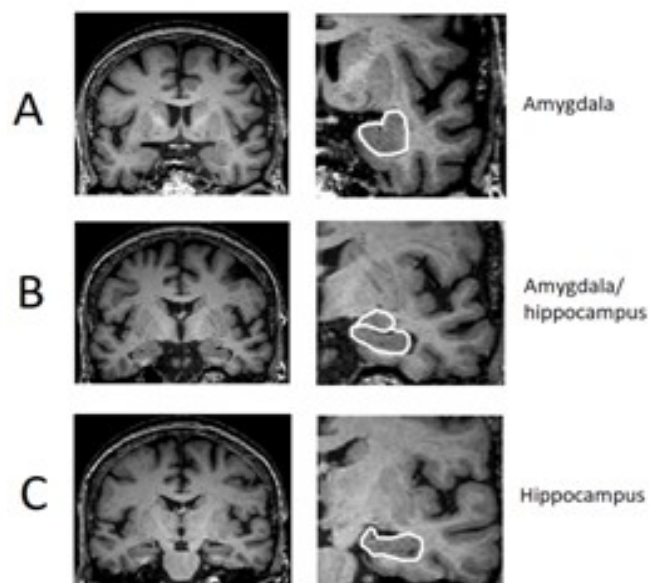
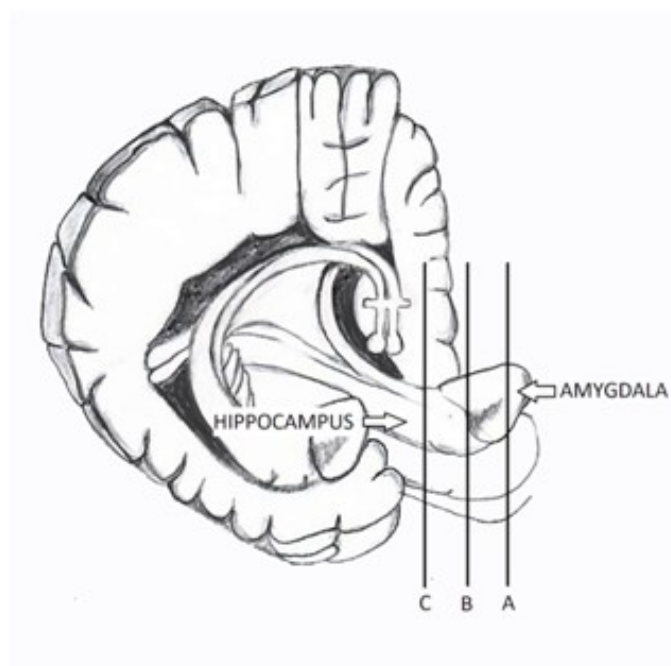
Předmětem disertační práce byl vývoj dvou nových vizuálních škál pro hodnocení mediotemporální a parietální atrofie na MR mozku, které by se mohly uplatnit při diagnostice AN v klinické praxi.

3.1. Vizuální škála mediotemporální atrofie na MR: Hippocampo-horn percentage (Hip-hop) (Studie 4 – Silhan et al. 2021)

Novou vizuální škálu mediotemporální atrofie jsme pojmenovali Hippocampo-horn percentage (Hip-hop). Hip-hop je definován jako poměr mezi plochou hipokampu a součtem plochy hipokampu a plochy temporálního rohu postranní komory na tzv. ideálním řezu, který je jednoduše dohledatelný. Ideální řez je první koronární řez v předozadním směru, na kterém se již zcela vytratila amygdala. Hip-hop se vyjadřuje v procentech zvlášť pro levý a pravý hipokampus a může teoreticky nabývat hodnot od 0 % (hipokampus není viditelný) – 100 % (zcela zachovalá struktura hipokampu). V praxi se Hip-hop pohybuje mezi 20 % - 90 %.

3.1.1. Stanovení ideálního řezu pro vyhodnocení Hip-hop

Při procházení MR koronárních snímků v předozadním směru nejprve nacházíme v mediotemporální oblasti ovoidní strukturu amygdaly. Ta se postupně zmenšuje v kraniálním směru. Hipokampus se poprvé objevuje na koronárním řezu s amygdalou latero-kaudálně. První koronární řez bez amygdaly je ideální řez pro stanovení Hip-hop. Dalšími typickými znaky ideálního řezu jsou dobře viditelná fisura hippocampalis (odděluje hipokampus od subicula) a fimbria hippocampi dotýkající se stropu temporálního rohu postranní komory. Na ideálním řezu bývá často viditelná i arteria basillaris.



Obrázek 1 Vizualizace postupu stanovení ideálního řezu C (hipokampem), A (řez amygdalou), B (řez amygdalou a hipokampem)
(Silhan et al. 2021, Zach et al. 2020)

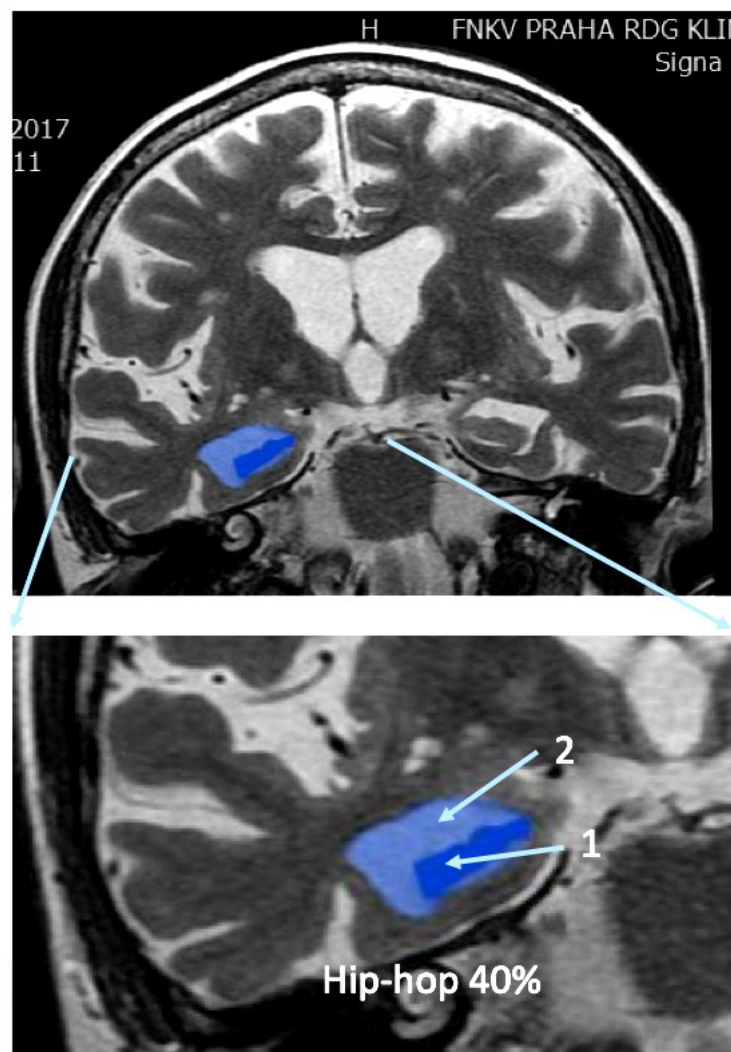


Obrázek 2 Detail ideálního řezu pro vyhodnocení Hip-hop
1 – fimbria hippocampi, 2 - alveus, 3 – gyrus parahippocampalis, 4 - subiculum, 5 - fissura hippocampalis, 6 - uncus parahippocampálního gyru
(Silhan et al. 2021, Zach et al. 2020)

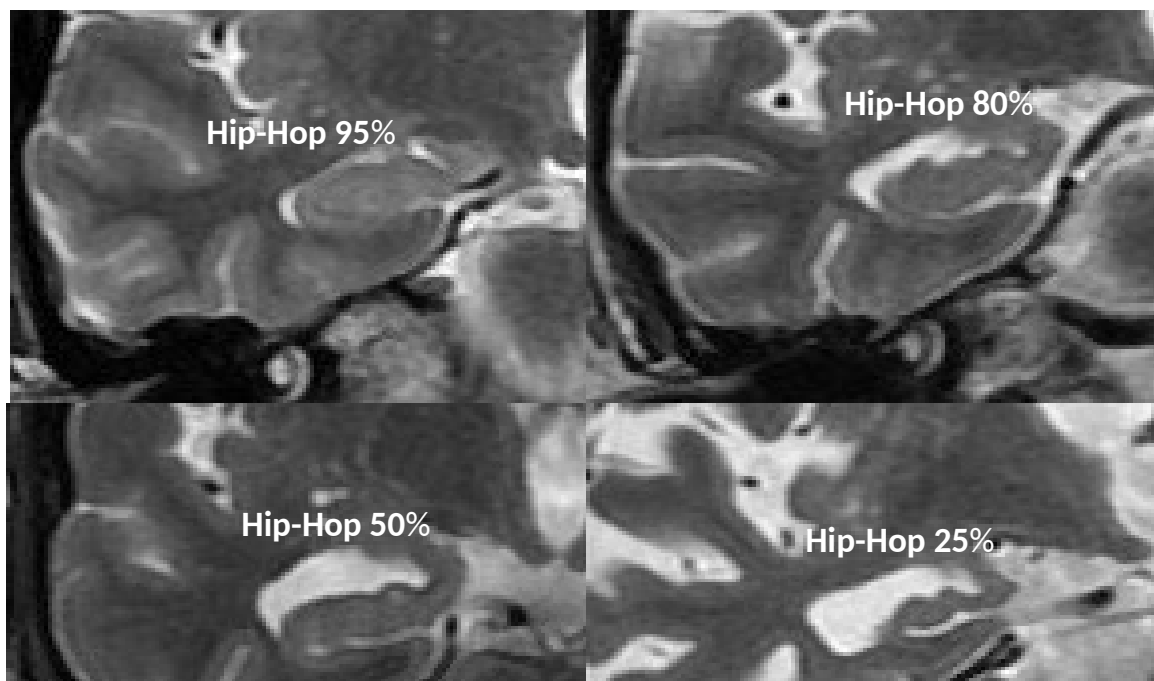
3.1.2. Jak vyhodnotit Hip-hop na ideálním řezu

Hip-hop udává procentuální poměr mezi plochou hipokampu a součtem plochy hipokampu a plochy temporálního rohu postranní komory. Stanovuje se prostým pohledem. U malých (atrofických) hipokampů je výhodné odhadovat kolikrát se tato struktura vejde do oblasti temporálního rohu. Hip-hop se většinou udává v desítkách

procent. V případě nejednoznačnosti i po pěti procentech. V klinické praxi vypadá zápis z jedné MR mozku takto: Hip-hop vpravo / Hip-hop vlevo (např. Hip-hop 70% / 80%).



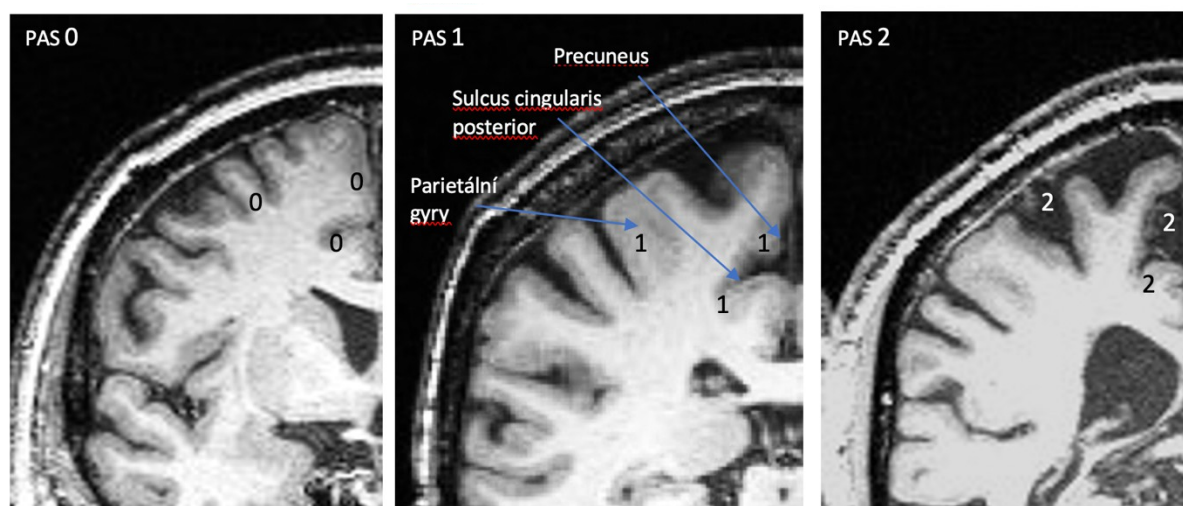
Obrázek 3 Stanovení Hip-hop v procentech na ideálním řezu. 1 – hipokampus, 2 – temporální roh postranní komory



Obrázek 4 Další příklady skórování Hip-hop

3.2. Vizuální škála parietální atrofie na MR mozku: Parietální atrofický skór (PAS) (Studie 1 – Silhan et al. 2018, Studie 2 – Silhan et al. 2020)

Novou vizuální škálu parietální atrofie jsme pojmenovali Parietální Atrofický Skór (PAS). Je založená na hodnocení atrofie tří struktur parietálního laloku prostým zrakem: sulcus cingularis posterior, precuneus a parietální gyry. Posuzování velikosti těchto struktur probíhá na sérii více koronárních řezů od řezu, kde se začínají objevovat mozečkové hemisféry ventrálně až po sulcus parietooccipitalis dorzálně, který tvoří hranici mezi parietálním a okcipitálním lalokem. Každá struktura se hodnotí zvlášť a může být skórována stupněm 0 (bez atrofie), 1 (hraniční nález) nebo 2 (významná atrofie). Pokud se atrofie dané struktury liší na jednotlivých koronárních řezech, tak skóre určuje převažující nález. Ze tří stupňů atrofie (pro každou strukturu jeden) se následně stanoví PAS pro každý parietální lalok zvlášť. PAS může nabývat hodnot: 0 (parietální lalok bez atrofie), 1 (hraniční atrofie parietálního laloku), 2 (významná atrofie parietálního laloku) (Obrázek 5). Kritéria pro stanovení PAS jsou uvedena v Tabulce 1. V klinické praxi se zapisuje výsledek skórování jako PAS vpravo / PAS vlevo (např. PAS 2 / 1). Z PAS pravého a levého parietálního laloku lze nakonec stanovit celkový PAS pro oba laloky tzv. PASglob., který může být: 0 (parietální laloky bez atrofie), 1 (hraniční atrofie parietálních laloků), 2 (významná atrofie jednoho parietálního laloku), 3 (významná atrofie obou parietálních laloků). Kritéria pro stanovení PASglob. jsou uvedena v Tabulce 2.



Obrázek 5 Příklady PAS pravého parietálního laloku. PAS 0 – bez atrofie, PAS 1 – hraniční nález, PAS 2 – významná atrofie laloku. PAS se stanovuje ze tří stupňů atrofie pro sulcus cingularis posterior, precuneus a parietální gyry (Silhan et al. 2020)

PAS pravého nebo levého parietálního laloku	podmínky
0 (lalok bez atrofie)	celkový součet stupňů atrofie tří struktur je 0 nebo 1
1 (hraniční nález)	nejsou splněny podmínky pro hodnocení PAS 0 nebo 2
2 (významná atrofie laloku)	a) precuneus je hodnocen stupněm 2 nebo b) parietální gyry jsou hodnoceny stupněm 2 nebo c) sulcus cingularis posterior je hodnocen stupněm 2 a zároveň je alespoň jedna další struktura hodnocena stupněm 1

Tabulka 1 Kritéria pro skórování PAS 0, 1 nebo 2 (Silhan et al. 2018)

PAS vpravo / PAS vlevo	PASglob.
0 / 0	0 bez atrofie
0 / 1 nebo 1 / 0	0 bez atrofie
1 / 1	1 hraniční nález
2 / 0 nebo 0 / 2	2 významná atrofie jednoho laloku
2 / 1 nebo 1 / 2	2 významná atrofie jednoho laloku
2 / 2	3 významná atrofie bilaterálně

Tabulka 2 Způsob stanovení PASglob. z PAS vpravo a vlevo (Silhan et al. 2018)

3.3. Pacienti, kontrolní jedinci a hodnotitelé MR snímků

3.3.1. Kognitivně normální osoby z české kohorty a charakteristika jejich MR (Studie 1 – Silhan et al. 2018)

PAS byl nejprve využit k posouzení parietální atrofie u 74 kognitivně normálních starších dobrovolníků, kteří byli vyšetřeni na 3T přístroji v Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) v letech 2007–2011. Jejich klinické charakteristiky byly následující: věk 66 ± 7 let, rozsah 48–87 let, 52 (70 %) žen, nejčastější středoškolské vzdělání s maturitou, 16 ± 3 let vzdělání v mládí, 61 (84 %) praváků, vyšetření kognitivních funkcí podle Mini-Mental State Examination (MMSE) s normálními skóry 29 ± 1 bod.

Na těchto osobách bylo porovnáno hodnocení parietální atrofie pomocí PAS a prostřednictvím škály Koedamové. Zároveň byl měřen čas potřebný k vyhodnocení parietální atrofie pomocí PAS u jednotlivých dobrovolníků.

Pro morfologické účely byly použity trojrozměrné MR obrazy T1W-MPRAGE (T1 vážený obraz Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo) v sagitální rovině na 3T přístroji Siemens Magnetom Trio (Siemens, Erlangen, Německo) s následujícími parametry: velikost voxelu: $0,85 \times 0,85 \times 0,85 \text{ mm}^3$; počet vrstev: 224; repetiční čas (TR) / echo čas (TE): 2 000 / 4,73 ms; inverzní čas (TI): 800 ms; sklápěcí úhel 10° a čas měření (TA): 10 min. Vlastní hodnocení bylo prováděno na MPR rekonstrukcích v koronární rovině s tloušťkou řezu 0,85 mm.

3.3.2. Vybrané MR snímky osob z české kohorty a charakteristika hodnotitelů (Studie 2 – Silhan et al. 2020)

25 kognitivně normálních osob s Krátkým testem kognitivních funkcí (MMSE) 29 ± 1 bod, věkovým rozmezím 48 – 76 let, 72 % žen bylo vybráno z české kohorty tak, aby byly

ve skupině rovnoměrně zastoupeny všechny čtyři stupně parietální atrofie na MR podle PASglob: 25% PASglob. 0 - normální velikost parietálních laloků, 25% PASglob. 1 - hraniční atrofie parietálních laloků, 25% PASglob. 2 - významná atrofie jednoho parietálního laloku, 25% PASglob. 3 - významná atrofie obou parietálních laloků.

Všech 25 MR posuzovali čtyři hodnotitelé s různými profesemi a odlišnými zkušenostmi k vyhodnocení reliability PAS. Hodnotitel 1 byl neuroanatom s desetiletou zkušeností v hodnocení atrofie mozku na MR. Hodnotitel 2 byl odborník na analýzu MR mozku s patnáctiletou zkušeností. Hodnotitel 3 byl student medicíny bez zkušeností s MR mozku, který se nejprve naučil, jak skórovat parietální atrofii pomocí PAS z naší první publikace (Silhan et al. 2018) a následně byl zaučen hodnotitelem 4 osobně během dvacetiminutové lekce. Hodnotitel 4 byl neurolog s tříletou zkušeností s MR mozku u kognitivních poruch, který vytvořil PAS. Hodnotitel 4 skóroval všech 25 MR mozku dvakrát s odstupem 3 měsíců. Pro morfologické účely byly použity stejné MR obrazy jako ve studii 1 (Silhan et al. 2018).

3.3.3. Pacienti s AN s pozdním začátkem a kognitivně normální osoby z české kohorty (Studie 3 – Silhan et al. 2019)

Dále byla škála PAS využita při porovnání parietální atrofie mezi skupinou 24 pacientů s AN s pozdním začátkem (podle kritérií National Institute on Aging and Alzheimer's Association - NIAA) a 26 kognitivně normálními osobami. Tyto skupiny byly vybrány z rozsáhlejší databáze tak, aby se nelišily věkem, pohlavím ani vzděláním (viz Tabulka 3). MR posuzoval neurolog tehdy s tříletou zkušeností v hodnocení atrofie mozku na MR a zároveň autor škály PAS. Pro morfologické účely byly použity stejné MR obrazy jako ve studii 1 a 2 viz výše.

Skupina	Počet jedinců	MMSE (body)	Věk (roky)	Délka vzdělání (roky)	Kategorie vzdělání (medián)	Pohlaví (počet žen)
AN	24	21 ± 3	74,1 ± 8,3	14,0 ± 2,9	středoškolské s maturitou	16 (66%)
KN	26	29 ± 1	73,0 ± 2,8	14,5 ± 3,2	středoškolské s maturitou	19 (73%)

Tabulka 3 Demografické charakteristiky a skóry Mini-Mental State Examination (MMSE) u pacientů s Alzheimerovou nemocí s pozdním začátkem (AN) a kontrolních jedinců (KN) spárovaných věkem, vzděláním a pohlavím

3.3.4.1. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)

MR mozku ze studie 4 byly získány z databáze Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), konkrétně ze studií ADNI-1, ADNI-GO a ADNI-2. Tato databáze byla založena v roce 2003 a vedena prof. Michaellem Weinerem. Primárním cílem ADNI bylo

posoudit, zda lze kombinovat MR mozku, PET, další biomarkery, klinické a neuropsychologické vyšetření za účelem měření progresu mírné kognitivní poruchy a časné AN.

3.3.4.2. MR pacientů s AN a kontrolních osob z databáze Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) (Studie 4 – Silhan et al. 2021)

Diagnózy AN byly stanoveny v Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) na základě neurologického vyšetření, kognitivních testů a s využitím biomarkerů AN. Z databáze ADNI byli vybráni pacienti v počátečním stádiu AN (MMSE 22 ± 4 body). Kognitivně normální osoby měly normální neurologické vyšetření a normální výsledky MMSE 29 ± 1 bod.

Byly vytvořeny 4 skupiny: 1) pacienti s AN s pozdním začátkem (starší 65 let), 2) starší kognitivně normální osoby, 3) pacienti s AN s časným začátkem (mladší 65 let), 4) mladší kognitivně normální osoby.

Pacienti s AN s pozdním a časným začátkem měli srovnatelnou míru postižení kognice podle skóre MMSE. Pacienti s AN s pozdním a časným začátkem byli v obou případech spárováni věkem s kognitivně normálními osobami. Podrobná charakteristika pacientů je uvedena v tabulce 4.

Nejprve byla porovnána parietální a mediotemporální atrofie pomocí PAS a Hip-hop mezi pacienty s AN s časným začátkem a mladšími kognitivně normálními osobami, pacienty s AN s pozdním začátkem a staršími kognitivně normálními osobami.

Následně byla porovnána atrofie mezi staršími a mladšími kognitivně normálními osobami, pacienty s AN s pozdním a časným začátkem. 94% procent pacientů bylo vyšetřeno na 1,5 T přístroji Siemens SonataVision s tloušťkou řezu 1,2 mm. K hodnocení byly využity T1 vážené snímky.

	AN-PZ	S-KN	AN-PZ vs. S-KN	AN-ČZ	M-KN	AN-ČZ vs. M-KN
Počet jedinců	32	36	n.d.	26	21	n.d.
Průměrný věk (roky)	80	80	n.s.	63	64	n.s.
MMSE (body)	22 ± 4	29 ± 1	p < 0.001	22 ± 4	29 ± 1	p < 0.001
Pohlaví (muž/žena)	19/13	14/22	n.d.	14/12	11/10	n.d.

Tabulka 4 Charakteristika pacientů z databáze ADNI

AN-PZ Alzheimerova nemoc s pozdním začátkem, AN-ČZ Alzheimerova nemoc s časným začátkem, S-KN starší kognitivně normální osoby, M-KN mladší kognitivně normální osoby, MMSE Krátký test kognitivní funkcí, n.s. není signifikantní, n.d. není dostupné

3.3.4.3. Charakteristiky hodnotitelů a posouzení reliability PAS a Hip-hop na datech z databáze ADNI

(Studie 4 – Silhan et al. 2021)

Hodnotitel 3 byl v době hodnocení lékař s tříletou zkušeností v posuzování mozkové atrofie na MR pomocí vizuálních škál. Tato lékařka hodnotila nejprve všechny MR pro posouzení inter-rater shody s hodnotitelem 4. Následně s odstupem 6 týdnů od prvního hodnocení vyhodnotila 40 MR mozku (z každé skupiny 10 MR) k posouzení intra-rater shody. Tato lékařka byla zaslepena pro diagnózy a věk osob, skórování hodnotitele 4 a svoje první hodnocení.

Hodnotitel 4 byl neurolog s šestiletou zkušeností v posuzování atrofie na MR mozku pomocí vizuálních škál. Tento neurolog byl zároveň autor škály PAS a hodnotil všechny vybrané MR z ADNI dvakrát s odstupem dvou let ke stanovení intra-rater reliability. Tento hodnotitel byl zaslepen pro diagnózy a věk osob, skórování hodnotitele 3 a svoje první hodnocení.

3.4. Statistické metody

Statistické analýzy byly provedeny v softwarech Statistica a Medcalc. Spearmanův korelační koeficient byl využit pro vyhodnocení závislosti PAS a Hip-hop na věku. Reliabilita (intra- a inter-rater agreement) PAS a Hip-hop byla posouzena prostřednictvím kappa statistiky, která se využívá při testování shody u ordinálních dat. Stupeň shody (vážená kappa hodnota) byla definována podle Landise a Kocha jako shoda: mírná (0 - 0,20), uspokojivá (0,21 - 0,40), průměrná (0,41 - 0,60), značná (0,61 - 0,80) a téměř dokonalá (0,81 - 1) (Landis et al. 1977). Neparametrický Mann-Whitney U test byl využit pro srovnání PAS a Hip-hop skóre mezi skupinami. Pomocí Receiver Operating

Characteristics (ROC) analýzy byla stanovena specificita a senzitivita vizuálních škál pro diagnózu AN s časným a pozdním začátkem.

4. Výsledky a diskuze

4.1. PAS u kognitivně normálních osob z české kohorty (Studie 1 – Silhan et al. 2018)

PAS koreloval velmi mírně a pozitivně s věkem vpravo $r = 0,3$ ($p < 0,05$), vlevo nesignifikantní, bilaterálně $r = 0,2$ (nesignifikantní). Rozdíl mezi pravou a levou hemisférou v PAS skórech nebyl nalezen. PAS nesouvisel s dalšími faktory – počet let vzdělání, MMSE, dominance ruky, pohlaví.

Byla prokázána statisticky velmi významná korelace mezi hodnocením atrofie parietálního laloku pomocí PAS a prostřednictvím škály Koedamové vlevo ($r = 0,75$, $p = 0,00001$) i vpravo ($r = 0,63$, $p = 0,008$). Posouzení parietální atrofie vpravo i vlevo prostřednictvím PAS trvalo po krátkém zacvičení 1 ± 25 minuty.

Na vzorku 74 kognitivně normálních osob s věkovým rozmezím 48 - 76 let bylo prokázáno, že celkový PAS obou hemisfér je na věku prakticky nezávislý. Tento výsledek znamená, že při skórování pomocí PAS není nutné zohledňovat věk vyšetřované osoby a není třeba stanovovat normy pro jednotlivé věkové kategorie. Stejně tak není v běžné klinické praxi při využití PAS potřebné zohledňovat pohlaví a vzdělání pacientů, protože se neprokázala jejich souvislost s parietální atrofií detekovanou prostřednictvím PAS. Překvapivým výsledkem studie bylo, že řada kognitivně normálních osob v mladším věku měla významnou parietální atrofií bilaterálně. Naopak řada osob ve vyšším věku neměla parietální atrofií vůbec. Vzhledem k nevýznamnému vlivu věkových změn se může jednat o dlouhodobou charakteristiku dané osoby z předchozího života, a to včetně stavu od narození. Je také možné, že je parietální atrofie ovlivněna i jinou patologií, která nezpůsobuje zhoršení kognitivních funkcí.

Jednodušší PAS koreloval statisticky velmi významně se složitější škálou Koedamové, která hodnotí čtyři struktury parietálního laloku ve třech rovinách (Koedam et al. 2011). PAS vychází ze skórování tří struktur pouze v jedné koronální rovině a jeho vyhodnocení zabere přibližně jen kolem jedné minuty. Díky těmto vlastnostem je PAS vhodná vizuální škála pro běžnou klinickou praxi.

4.2. Reliabilita PAS na vybraných MR mozku u pacientů z české kohorty (Studie 2 – Silhan et al. 2020)

Intra-rater shoda neurologa byla téměř dokonalá (vážená kappa byla 0,9 v obou hemisférách). Inter-rater shoda byla průměrná až téměř dokonalá (vážená kappa se pohybovala mezi 0,43 – 0,86) (viz tabulka 5).

	vážená kappa vpravo / vlevo		
hodnotitel	neurolog	student medicíny	MR analytik
neuroanatom	0,75 / 0,62	0,58 / 0,58	0,43 / 0,51
MR analytik	0,60 / 0,71	0,44 / 0,67	
student medicíny	0,82 / 0,86		
neurolog	0,90 / 0,90		

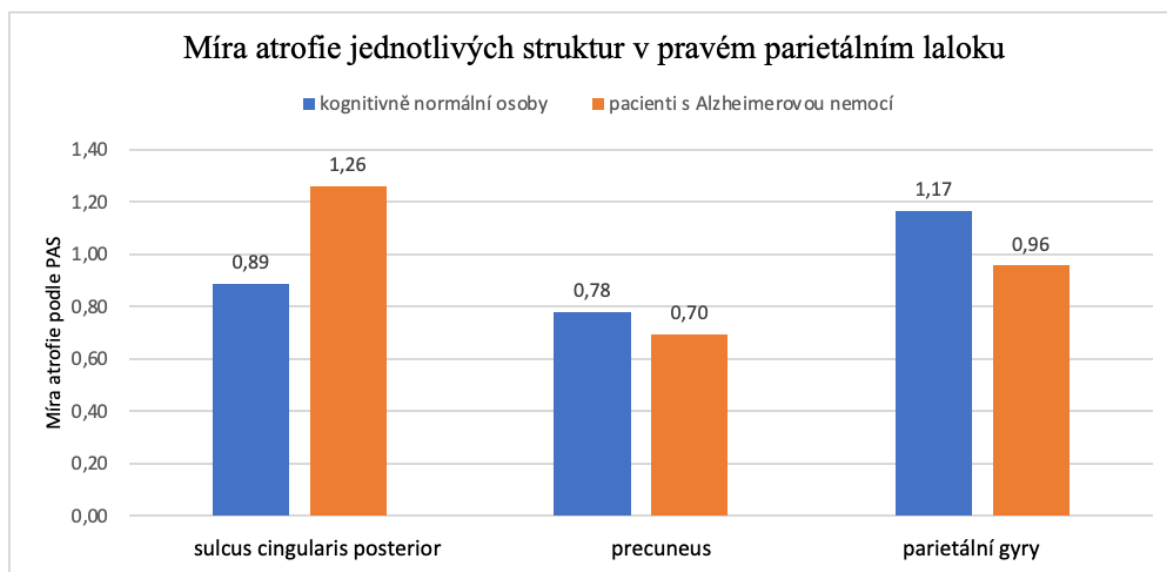
Tabulka 5 Inter-rater a intra-rater shoda (vyjádřená jako vážená kappa) v pravém a levém parietálním laloku mezi 4 hodnotiteli, kteří použili PAS k posouzení parietální atrofie na MR
(Silhan et al. 2020)

PAS měl téměř dokonalou intra-rater a průměrnou až téměř dokonalou inter-rater reliabilitu podle klasifikace Landise a spol. navzdory odlišným specializacím, zkušenostem a tréninku jednotlivých hodnotitelů (Landis et al. 1977). Nejlepší shoda byla překvapivě mezi neurologem a studentkou medicíny, která dosud neměla žádné zkušenosti s hodnocením atrofie na MR mozku. Na druhou stranu se pouze tato studentka učila principy skórování PAS z naší první publikace (Silhan et al. 2018). Navíc byla během 20 minut zaučena ve skórování přímo autorem škály (neurologem). Efekt učení by tedy mohl být pro správné hodnocení parietální atrofie pomocí PAS důležitější než profesní zkušenost.

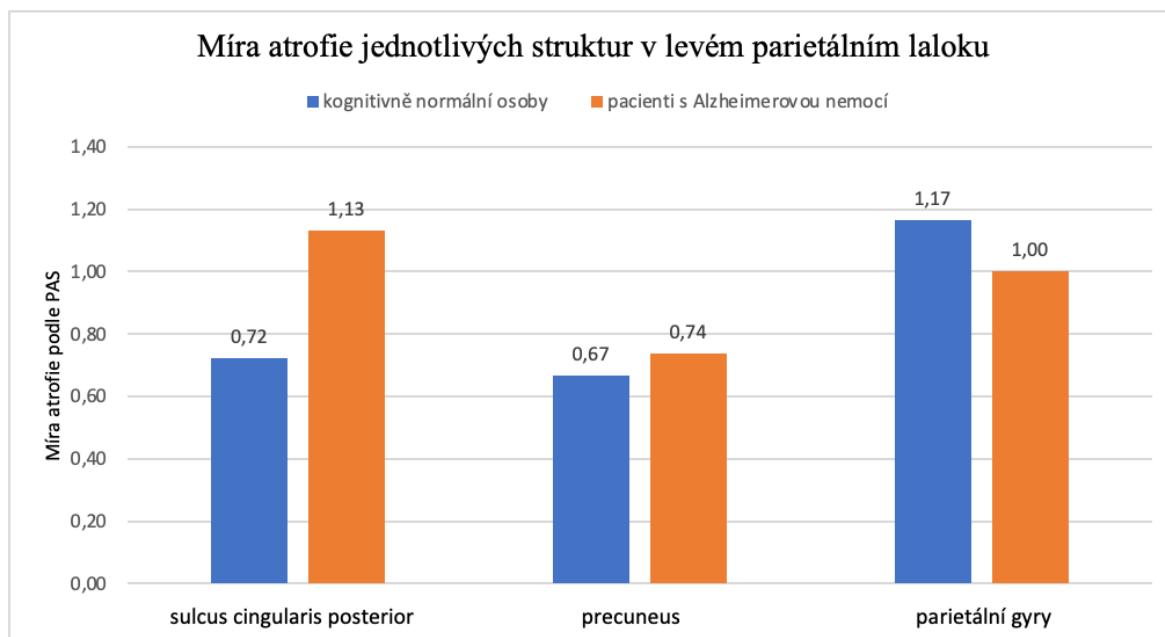
Škála PAS měla srovnatelné výsledky reliability se škálou Koedamové i přes velké profesní odlišnosti mezi jednotlivými hodnotiteli v naší studii (Koedam et al. 2011). Zároveň jsme v naší první práci prokázali velmi významnou korelaci mezi oběma škálami (Silhan et al. 2018). PAS je oproti škále Koedamové jednodušší a tedy i lépe aplikovatelný v běžné klinické praxi.

4.3. Srovnání PAS mezi pacienty s AN s pozdním začátkem a kontrolními osobami z české kohorty (Studie 3 – Silhan et al. 2019)

Rozdíl v PAS nebyl mezi pacienty s AN s pozdním začátkem a kontrolními osobami statisticky významný v pravém ani v levém parietálním laloku. Signifikantní nebyly ani rozdíly ve velikosti jednotlivých struktur (sulcus cingularis posterior, parietální gyry, precuneus) vpravo i vlevo (ve všech případech $p > 0,05$) (Graf 1 a 2).



Graf 1 Porovnání míry atrofie jednotlivých struktur hodnocených v rámci PAS v pravém parietálním laloku mezi pacienty s AN s pozdním začátkem a kognitivně normálními osobami z české kohorty (Silhan et al. 2019)



Graf 2 Porovnání míry atrofie jednotlivých struktur hodnocených v rámci PAS v levém parietálním laloku mezi pacienty s AN s pozdním začátkem a kognitivně normálními osobami z české kohorty (Silhan et al. 2019)

Z výsledků vyplývá, že parietální atrofie hodnocená prostřednictvím PAS není typická pro pacienty s AN s pozdním začátkem ve stádiu mírné demence. Ani v jedné ze tří hodnocených struktur nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi skupinami. K obdobným závěrům ohledně parietální atrofie u AN s pozdním začátkem dospěly i některé studie využívající kvantitativních metod (Ishii et al. 2005, Shiino et al. 2008). Podobně i původní studie představující škálu Koedamové neprokázala u pacientů s AN s pozdním začátkem více vyjádřenou parietální atrofii (Koedam et al. 2011). Ta byla popsána u mladších pacientů s AN (Koedam et al. 2011).

Zajímavé bylo, že někteří pacienti s AN s pozdním začátkem neměli parietální atrofii vyjádřenou vůbec. Naopak někteří kognitivně normální jedinci měli významnou parietální atrofii podle PAS bilaterálně. Tyto výsledky podporují skutečnost, že PAS není vhodnou vizuální škálou pro diagnostiku AN s pozdním začátkem. Význam by mohl mít při diagnostice AN s časným začátkem, jak naznačují některé dosavadní studie (Koedam et al. 2011, Ishii et al. 2005, Shiino et al. 2008).

4.4. Studie 4 – Silhan et al. 2021

4.4.1. Srovnání skóre PAS a Hip-hop mezi pacienty s AN a kognitivně normálními osobami z ADNI

Pacienti s AN s časným začátkem měli v porovnání s kognitivně normálními osobami bilaterálně signifikantně výraznější mediotemporální atrofii podle Hip-hop a parietální atrofii podle PAS (Tabulka 6).

Pacienti s AN s pozdním začátkem měli v porovnání s kognitivně normálními jedinci bilaterálně signifikantně více vyjádřenou mediotemporální atrofii podle Hip-hop. V parietální atrofii podle PAS nebyl mezi těmito skupinami nalezen signifikantní rozdíl (Tabulka 6).

	S-KN	AN-PZ	AN-PZ vs S-KN	M-KN	AN-ČZ	AN-ČZ vs M-KN
	Medián (IQR)	Medián (IQR)	p hodnota	Medián (IQR)	Medián (IQR)	p hodnota
Hip-hop vpravo	78% (20%)	40% (30%)	$p < 0,000001$	90% (10%)	70% (40%)	$p < 0,0001$
Hip-hop vlevo	80% (20%)	38% (28%)	$p < 0,000001$	80% (10%)	80% (30%)	$p < 0,01$
SCP vpravo	1 (2)	0 (1)	n.s.	0 (1)	1 (1)	$p < 0,001$
PRE vpravo	0,5 (1)	0 (1)	n.s.	1 (1)	1 (1)	n.s.
PG vpravo	1 (1)	1 (1)	$p < 0,05$	1 (1)	2 (1)	$p < 0,01$
PAS vpravo	1 (1)	1 (2)	n.s.	1 (2)	2 (0)	$p < 0,01$
SCP vlevo	1 (2)	0 (1)	$p < 0,01$	0 (0)	1 (1)	$p < 0,0001$
PRE vlevo	0,5 (1)	0 (1)	n.s.	1 (1)	1 (1)	$p < 0,01$
PG vlevo	1 (1)	1 (1)	n.s.	1 (1)	2 (1)	$p < 0,01$
PAS vlevo	1 (1)	0,5 (2)	$p = 0,05$	1 (2)	2 (1)	$p < 0,001$

Tabulka 6 Srovnání skóre PAS a Hip-hop mezi pacienty s AN a kognitivně normálními osobami (Silhan et al. 2021)

AN-PZ Alzheimerova nemoc s pozdním začátkem, **AN-ČZ** Alzheimerova nemoc s časným začátkem, **S-KN** starší kognitivně normální osoby, **M-KN** mladší kognitivně normální osoby, **SCP** sulcus cingularis posterior, **PRE** precuneus, **PG** parietální gyry **n.s.** není signifikantní, **IQR** interkvartilové rozpětí

4.4.2. Srovnání skóre PAS a Hip-hop mezi skupinou starších a mladších kognitivně normálních osob a mezi pacienty s AN s pozdním a časným začátkem z ADNI

Starší kognitivně normální jedinci měli podle Hip-hop v porovnání s mladšími kognitivně normálními osobami signifikantně více atrofovanou mediotemporální oblast bilaterálně. Parietální laloky byly podle PAS mezi těmito skupinami srovnatelné bez signifikantního rozdílu (Tabulka 7).

Pacienti s AN s pozdním začátkem měli podle Hip-hop v porovnání s pacienty s AN s časným začátkem signifikantně výraznější mediotemporální atrofii bilaterálně. Pacienti s

AN s časným začátkem měli podle PAS v porovnání se staršími pacienty s AN signifikantně více vyjádřenou parietální atrofii bilaterálně (Tabulka 7).

	S-KN	M-KN	S-KN vs M-KN	AN-PZ	AN-ČZ	AN-PZ vs AN-ČZ
	Medián n (IQR)	Medián (IQR)	p hodnota	Medián (IQR)	Medián (IQR)	p hodnota
Hip-hop vpravo	78% (20%)	90% (10%)	$p < 0,001$	40% (30%)	70% (40%)	$p < 0,0001$
Hip-hop vlevo	80% (20%)	80% (10%)	$p < 0,01$	38% (28%)	80% (30%)	$p < 0,00001$
PAS vpravo	1 (1)	1 (2)	n.s.	1 (2)	2 (0)	$p < 0,001$
PAS vlevo	1 (1)	1 (2)	n.s.	0,5 (2)	2 (1)	$p < 0,001$

Tabulka 7 Srovnání skóre Hip-hop a PAS mezi skupinou starších a mladších kognitivně normálních osob a mezi pacienty s AN s pozdním a časným začátkem (Silhan et al. 2021)

AN-PZ Alzheimerova nemoc s pozdním začátkem, **AN-ČZ** Alzheimerova nemoc s časným začátkem, **S-KN** starší kognitivně normální osoby, **M-KN** mladší kognitivně normální osoby,

n.s. není signifikantní, **IQR** interkvartilové rozpětí

4.4.3. Korelace PAS a Hip-hop s věkem u všech (starších i mladších) kognitivně normálních osob z ADNI

Byla prokázána statisticky významná negativní korelace mezi Hip-hop a věkem vlevo ($r = -0,34$, $p < 0,01$) a také vpravo ($r = -0,43$, $p < 0,001$). Korelace mezi PAS a věkem nebyla signifikantní vlevo ($r = 0,22$, $p = 0,07$) ani vpravo ($r = 0,11$, $p = 0,40$).

4.4.4. Senzitivita a specificita PAS a Hip-hop pro diagnózu AN s pozdním a časným začátkem podle dat z ADNI

Hip-hop měl vysokou senzitivitu i specificitu pro diagnózu AN s pozdním začátkem. Specificita Hip-hop pro diagnózu AN s časným začátkem byla také vysoká, ale senzitivita byla nižší (Tabulka 8).

PAS měl dobrou senzitivitu i specificitu pro diagnózu AN s časným začátkem. Specificita PAS pro diagnózu AN s pozdním začátkem byla také docela dobrá, ale senzitivita byla nízká (Tabulka 8).

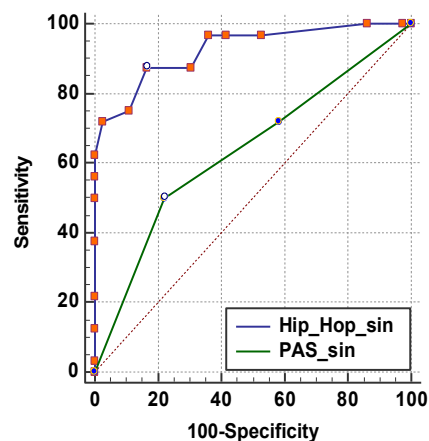
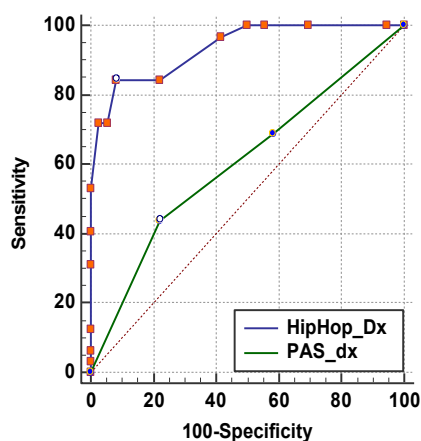
Hip-hop je signifikantně lepší vizuální škála pro diagnostiku AN s pozdním začátkem než PAS podle srovnání ploch pod ROC (Receiver Operating Characteristic) křivkami (Graf 3A, 3B, Tabulka 9). Pro diagnostiku AN s časným začátkem jsou škály PAS a Hip-hop srovnatelné (Graf 4A, 4B, Tabulka 9).

	S-KN vs AN-PZ			M-KN vs AN-ČZ		
	Cut-off	Senzitivita	Specifická	Cut-off	Senzitivita	Specifická
Hip-Hop vlevo	$\leq 60 \%$	88%	83%	$\leq 75 \%$	62%	91%
Hip-Hop vpravo	$\leq 60 \%$	84%	92%	$\leq 70 \%$	58%	100%
PAS vlevo	$= 0$	50%	78%	> 1	73%	71%
PAS vpravo	$= 0$	44%	78%	> 1	77%	62%

Tabulka 8 Senzitivita a specifická PAS a Hip-hop pro diagnózu AN s pozdním a časným začátkem (Silhan et al. 2021)

AN-PZ Alzheimerova nemoc s pozdním začátkem, AN-ČZ Alzheimerova nemoc s časným začátkem, S-KN starší kognitivně normální osoby, M-KN mladší kognitivně normální osoby

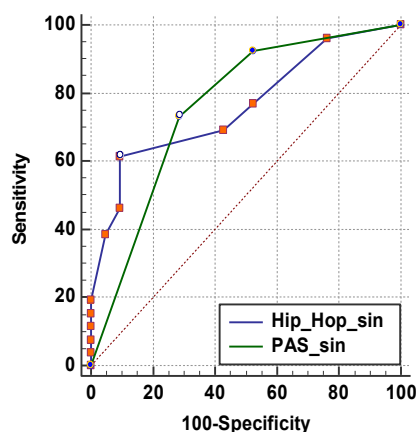
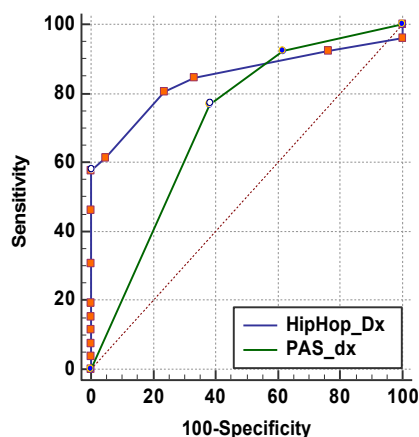
AN s pozdním začátkem



raf 3A Srovnání ROC křivek Hip-hop a PAS vpravo **Graf 3B** Srovnání ROC křivek Hip-hop a PAS vlevo

ROC Receiver Operating Characteristics

AN s časným začátkem



Graf 4A Srovnání ROC křivek Hip-hop a PAS vpravo **Graf 4B** Srovnání ROC křivek Hip-hop a PAS vlevo

ROC Receiver Operating Characteristics
(Silhan et al. 2021)

		Hip-hop vpravo	PAS vpravo	Srovnání AUC	Hip-hop vlevo	PAS vlevo	Srovnání
S-KN vs AN-PZ	AUC	0,93	0,60	$p < 0,0001$	0,93	0,63	$p < 0,0001$
M-KN vs AN-ČZ	AUC	0,85	0,71	n.s.	0,76	0,76	n.s.

Tabulka 9 Srovnání AUC PAS a Hip-hop u AN s pozdním a časným začátkem (Silhan et al. 2021)

AN-PZ Alzheimerova nemoc s pozdním začátkem, **AN-ČZ** Alzheimerova nemoc s časným začátkem, **S-KN** starší kognitivně normální osoby, **M-KN** mladší kognitivně normální osoby, **n.s.** není signifikantní, **AUC** Area Under ROC Curve, **ROC** Receiver Operating Characteristics

4.4.5. Reliabilita PAS a Hip-hop podle dat z ADNI

Intra-rater shoda neurologa a lékařky byla v Hip-hop a PAS ve všech případech téměř dokonalá. Inter-rater shoda byla mezi neurologem a lékařkou v Hip-hop a PAS také téměř dokonalá ve všech případech. Vážené kappa hodnoty jsou znázorněny v tabulce 10.

	vážená kappa hodnota pro Hip-hop vpravo/vlevo	vážená kappa hodnota pro PAS vpravo/vlevo	vážená kappa hodnota pro Hip-hop vpravo/vlevo	vážená kappa hodnota pro PAS vpravo/vlevo
hodnotitel	neurolog 1. hodnocení	neurolog 1. hodnocení	lékařka 2. hodnocení	lékařka 2. hodnocení
neurolog 2. hodnocení	0,97 / 0,96	0,95 / 0,97	n.d.	n.d.
lékařka 1. hodnocení	0,94 / 0,93	0,90 / 0,96	0,94 / 0,91	0,91 / 0,90

Tabulka 10 Intra-rater a inter-rater shoda v PAS a Hip-hop vyjádřená jako vážená kappa hodnota (Silhan et al. 2021)

n.d. není dostupné

Naše výsledky z porovnání skupin prostřednictvím PAS a Hip-hop potvrzují závěry některých předešlých studií, že mediotemporální atrofie je typická pro AN s pozdním i časným začátkem, ale méně vyjádřená u těchto mladších pacientů (Ishii et al. 2005, Shiino et al. 2008, Frisoni et al. 2007). Parietální atrofie je více typická pro AN s časným začátkem (Ishii et al. 2005, Shiino et al. 2008, Frisoni et al. 2007, Karas et al. 2007, Koedam et al. 2011). U AN s pozdním začátkem parietální atrofie většinou vyjádřena nebývá, což jsme již prokázali v naší třetí studii (Silhan et al. 2019).

Mediotemporální atrofie hodnocená pomocí Hip-hop je podle výsledku korelace s věkem a podle srovnání starší a mladší kognitivně normální skupiny více akcentována u starších kognitivně normálních osob. Závislost Hip-hop na věku je nutné zohledňovat v průběhu hodnocení mediotemporální atrofie v klinické praxi. Určitá míra atrofie této oblasti může být u starších pacientů ještě normální a nemusí poukazovat na patologický proces související s rozvojem AN. Důležité je, že kontrolní skupiny kognitivně normálních osob (starší i mladší) byly spárovány věkem se skupinami pacientů s AN s pozdním a časným začátkem. Naše výsledky by tedy neměly být tímto fenoménem ovlivněny.

Parietální atrofie hodnocená pomocí PAS nebyla rozdílná mezi staršími a mladšími kognitivně normálními jedinci. Stejně tak ani korelace PAS s věkem nebyla statisticky významná. K podobným závěrům dospěla i naše první studie, kde nebyla prokázána signifikantní korelace celkového PAS obou laloků s věkem (Silhan et al. 2018). Při hodnocení v klinické praxi tedy není nutné zohledňovat věk pacienta, který by neměl mít na míru atrofie parietální oblasti významný vliv.

Je nutné zmínit některé limitace této studie. Diagnózy AN nebyly verifikovány histopatologickým vyšetřením. Na druhou stranu byly diagnózy stanoveny na základě klinického vyšetření, kognitivního testování a s podporou nových biomarkerů AN.

V kohortě z ADNI není známá četnost atypických forem AN, které mohou mít odlišné vzorce atrofie.

Ve studii jsme prokázali, že naše jednoduché MR vizuální škály PAS a Hip-hop jsou velmi spolehlivé s téměř dokonalou intra-rater i inter-rater reliabilitou. Tyto výsledky jsou dokonce lepší než výsledky reliability PAS z naší druhé studie, kde byla inter-rater shoda průměrná až téměř dokonalá (Silhan et al. 2020). Vysvětlením tohoto zlepšení by mohl být efekt učení. Oba hodnotitelé (neurolog i lékařka) se také účastnili skórování při vyhodnocení spolehlivosti PAS v naší druhé studii a získali tím více zkušeností s touto vizuální škálou (Silhan et al. 2020).

4.5. Souhrnná diskuze

Hip-hop je schopný podpořit diagnózu AN s pozdním i časným začátkem (Silhan et al. 2021). PAS může podpořit zejména diagnózu AN s časným začátkem (Silhan et al. 2021). Hip-hop je v porovnání s PAS lepší vizuální škála pro diagnostiku AN s pozdním začátkem, protože parietální atrofie je u těchto pacientů zanedbatelná a srovnatelná s normálními osobami (Silhan et al. 2021, Silhan et al. 2019). PAS a Hip-hop jsou srovnatelně účinné vizuální škály pro diagnostiku AN s časným začátkem (Silhan et al. 2021). Jedním z hlavních uplatnění PAS by mohla být diferenciální diagnostika mezi frontotemporální lobární degenerací (FTLD) a AN s časným začátkem. Mediotemporální atrofie bývá typická pro obě tyto demence postihující mladší pacienty. Parietální atrofie však není typická pro FTLD, u které jsou častěji postiženy frontální a temporokonvexní oblasti (Galton et al. 2001, Thompson et al. 2003, Boccardi et al. 2003, Rohrer et al. 2012, Bocchetta et al. 2018).

Odlišné vzorce atrofie na MR mozku u pacientů s AN s časným a pozdním nástupem zřejmě souvisí i s odlišnými klinickými projevy. U pacientů s AN s pozdním začátkem bývá většinou nejvíce postižena krátkodobá epizodická paměť (více akcentovaná mediotemporální atrofie). Atypické klinické varianty s časným postižením jiných kognitivních domén např. zrakově-prostorových funkcí jsou častější u AN s časným začátkem (více akcentovaná parietální atrofie) (Van der Flier et al. 2011, Koedam et al. 2010, Tellechea et al. 2018).

V porovnání se škálou Koedamové je PAS jednodušší (hodnocení atrofie tří struktur v jedné koronální rovině u PAS ve srovnání se skórováním čtyř struktur ve třech rovinách u škály Koedamové) (Koedam et al. 2011, Silhan et al. 2018). Navíc měl PAS výrazně lepší výsledky inter-rater shody (vážená kappa hodnota se pohybovala mezi 0,90 - 0,96 u

PAS v porovnání s 0,65 - 0,84 u škály Koedamové) (Silhan et al. 2021, Koedam et al. 2011). Intra-rater shoda byla u obou škál téměř dokonalá. Je nutné přiznat, že se jedná o srovnání reliability z rozdílných studií s jinými daty a hodnotiteli (hodnotitelé v naší studii Silhan et al. 2021 měli již zkušenosti se skórováním PAS ze studie Silhan et al. 2020).

Obdobně je Hip-hop jednodušší pro posouzení mediotemporální atrofie než hojně využívaná a citovaná Scheltensova škála MTA (Silhan et al. 2021, Scheltens et al. 1992). Principem Hip-hop je prostý vizuální odhad relativní velikosti hipokampů nejčastěji v desítkách procent na jednom koronálním řezu (Silhan et al. 2021). U Scheltensovy škály je nutné posuzovat velikost tří struktur (výšku hipokampu, šířku temporálního rohu a šířku choroidální fisury) a poměrně složitě určovat celkový stupeň atrofie mediotemporální oblasti na škále 0 – 4. Při srovnání reliability mezi rozdílnými studii měl Hip-hop zjevně lepší výsledky inter-rater shody (vážená kappa hodnota se pohybovala mezi 0,93 - 0,94 u Hip-hop v porovnání s 0,72 - 0,84 u Scheltensovy škály) (Silhan et al. 2021, Harper et al. 2015). Intra-rater shoda byla u obou škál téměř dokonalá.

Další výhodou je, že skórování pomocí PAS i Hip-hop probíhá pouze v koronárních řezech, což může ušetřit čas při vyšetření jednoho pacienta oběma škálami. Na základě našich dosažených výsledků lze považovat Hip-hop a PAS za vhodné MR vizuální škály pro diferenciální diagnostiku neurodegenerativních kognitivních poruch, zejména AN v běžné klinické praxi.

5. Hlavní závěry disertační práce

Odpovědi na naše hlavní cíle, hypotézy a otázky výzkumné práce jsou následující:

- 1) Vytvořili jsme jednoduché, rychlé a velmi spolehlivé vizuální škály pro hodnocení mediotemporální (Hip-hop) a parietální (PAS) atrofie na MR mozku, které mohou být využívány při diagnostice AN v běžné klinické praxi.
- 2) Mediotemporální atrofie detekovaná pomocí Hip-hop je typická již pro počáteční stádia AN nemoci s pozdním i časným začátkem.
- 3) Parietální atrofie detekovaná pomocí PAS je typická již pro počáteční stádia AN s časným začátkem. U AN s pozdním začátkem nebývá v počátečních stádiích přítomna.
- 4) Atrofie mediotemporální oblasti detekována pomocí Hip-hop se zvyrazňuje i v průběhu normálního stárnutí.

- 5) Parietální atrofie detekovaná pomocí PAS v průběhu přirozeného stárnutí téměř neprogreduje.
- 6) Hip-hop a PAS jsou velmi spolehlivé MR vizuální škály s téměř dokonalou intra-rater i inter-rater reliabilitou.
- 7) Po krátkém zaškolení může prostřednictvím PAS spolehlivě posuzovat parietální atrofii i hodnotitel s minimálními zkušenostmi s hodnocením mozkové atrofie na MR.
- 8) Zkušenosti se skórováním PAS zvyšují inter-rater reliabilitu mezi hodnotiteli.

6. Souhrn

Vyvinuli jsme jednodušší a spolehlivější alternativy známých vizuálních škál pro hodnocení parietální a mediotemporální atrofie na MR mozku, které by mohly být využitelné pro diagnostiku AN v klinické praxi.

Náš Parietální Atrofický Skór (PAS) je založen na hodnocení atrofie 3 struktur (sulcus cingularis posterior, precuneus a parietální gyry) na sekvenci koronálních řezů parietálním lalokem.

Nová škála Hippocampo-horn percentage (Hip-hop) spočívá ve vizuálním odhadu poměru mezi plochou hipokampu a součtem plochy hipokampu a plochy temporálního rohu postranní komory na jednom ideálním koronálním řezu (vyjádřeno v procentech).

Prostřednictvím těchto vizuálních škál jsme na datech z české kohorty a zejména na MR mozku z mezinárodní databáze Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) prokázali, že mediotemporální atrofie detekovaná pomocí Hip-hop je typická pro celé věkové spektrum pacientů s AN. Parietální atrofie hodnocená prostřednictvím PAS bývá typická jen u pacientů s AN s časným začátkem.

6. Summary

We have developed simpler and more reliable alternatives to known visual scales for the evaluation of parietal and mediotemporal atrophy on brain MRI, which could be useful for the diagnosis of Alzheimer's disease (AD) in clinical practice.

Our Parietal Atrophy Score (PAS) is based on the evaluation of atrophy of 3 structures (sulcus cingularis posterior, precuneus and parietal gyri) on the sequence of coronal slices of the parietal lobe.

The new scale Hippocampo-horn percentage (Hip-hop) is based on visually estimating the ratio between the hippocampal area and the sum of the hippocampal area and the temporal horn area of the lateral ventricle in one ideal coronal slice (expressed as a percentage).

Using these visual scales, we demonstrated on data from the Czech cohort and especially on brain MR from the international database Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) that mediotemporal atrophy detected by Hip-hop is typical of the entire age spectrum of patients with AD. Parietal atrophy assessed by PAS is typical only in patients with early-onset AD.

7. Literatura

Alexander AL, Lee JE, Lazar M, et al. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics* 2007; 4(3):316-329.

Alexandre Bejanin, Daniel R Schonhaut, Renaud La Joie et al. Tau pathology and neurodegeneration contribute to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Brain* 2017 Dec; 140 (12):3286–3300.

Alsop DC, Casement M, de Bazelaire C et al. Hippocampal hyperperfusion in Alzheimer's disease. *NeuroImage* 2008; (42):1267–74.

Alsop DC, Detre JA, Grossman M. Assessment of cerebral blood flow in Alzheimer's disease by spin-labeled magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 2000; (47): 93–100.

Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry the methods. *Neuroimage* 2000 Jun;11(6): 805-21.

Asslani I, Habeck C, Scarmeas N et al. Multivariate and univariate analysis of continuous arterial spin labeling perfusion MRI in Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008; (28):725–36.

Bhattacharya K, Saadia D, Eisenkraft B et al. Brain magnetic resonance imaging in multiple-system atrophy and Parkinson disease: a diagnostic algorithm. *Arch Neurol*. 2002 May; 59(5):835-42.

Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD005593.

Blennow K, Vanmechelen E, Hampel H. CSF total tau, Ab42 and phosphorylated tau protein as biomarkers for Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 2001; (24): 87–97.

Blennow K. Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. *NeuroRx*. 2004;1(2):213-225.

Boccardi M, Laakso MP, Bresciani L et al. The MRI pattern of frontal and temporal brain atrophy in fronto-temporal dementia. *Neurobiolog Aging*.2003; (1): 95-103.

Boccardi, Marina et al. "Survey of protocols for the manual segmentation of the hippocampus: preparatory steps towards a joint EADC-ADNI harmonized protocol." *Journal of Alzheimer's disease* 2011; (26): 61-75.

Bocchetta M, Iglesias JE, Scelsi MA et al. Hippocampal Subfield Volumetry: Differential Pattern of Atrophy in Different Forms of Genetic Frontotemporal Dementia. *J Alzheimers Dis*. 2018; (64): 497-504.

Boxer AL, Geschwind MD, Belfor N et al. Patterns of Brain Atrophy That Differentiate Corticobasal Degeneration Syndrome From Progressive Supranuclear Palsy. *Arch Neurol*. 2006; 63(1):81–86.

Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T et al. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol*. 2006;112(4):389-404.

Brenneis C, Seppi K, Schocke M et al. Voxel based morphometry reveals a distinct pattern of frontal atrophy in progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2004 Feb; 75(2):246-9.

Burton EJ, Karas G, Paling SM et al. Patterns of cerebral atrophy in dementia with Lewy bodies using voxel-based morphometry. *Neuroimage* 2002 Oct;17(2):618-30.

Cho H, Choi JY, Hwang MS, et al. Tau PET in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology* 2016 Jul; 87(4): 375-83.

Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ et al. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA*. 2011;(305):275–283.

Cohen J. Weighted kappa: Nominal scale agreement provision for scaled disagreement or partial credit. *Psychological Bulletin* 1968; 70(4): 213–220.

Davies RR, Kipps CM, Mitchell J et al. Progression in frontotemporal dementia: identifying a benign behavioral variant by magnetic resonance imaging. *Arch Neurol*. 2006; 63(11):1627-31.

de Flores R, La Joie R, Landeau B et al. Effects of age and Alzheimer's disease on hippocampal subfields: comparison between manual and FreeSurfer volumetry. *Human Brain Mapping*. 2015 Feb; 36(2):463-474.

Douaud G, Jbabdi S, Behrens TE et al. DTI measures in crossing-fibre areas: increased diffusion anisotropy reveals early white matter alteration in MCI and mild Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2011 Apr; 55(3):880-90.

Engler H, Forsberg A, Almkvist O et al. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain* 2006;(129): 2856–2866.

Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 1987; 149(2): 351-6.

Fennema-Notestine C, McEvoy LK, Hagler DJ Jr et al. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Structural neuroimaging in the detection and prognosis of pre-clinical and early AD. *Behav Neurol.* 2009 (21): 3–12.

Ferreira D, Cavallin L, Larsson EM et al. Practical cut- offs for visual rating scales of medial temporal, frontal and posterior atrophy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Intern Med* 2015; (278): 277–290.

Fischl B. FreeSurfer. *Neuroimage* 2012; 62(2):774-781.

Fleiss JL, Cohen J. The Equivalence of Weighted Kappa and the Intraclass Correlation Coefficient as Measures of Reliability. *Educational and Psychological Measurement* 1973; 33(3):613-619.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State", a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;(12):189–98.

Förstl H, Kurz A. Clinical features of Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1999;249(6):288-90.

Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM et al. FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 2007; (130):2616–2635.

Frisoni GB, Beltramello A, Geroldi C et al. Brain atrophy in frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996 Aug; 61(2):157-65.

Frisoni GB, Jack CR. Harmonization of magnetic resonance-based manual hippocampal segmentation: a mandatory step for wide clinical use. *Alzheimers Dement.* 2011 Mar; 7(2):171-4.

Frisoni GB, Pievani M, Testa C et al. The topography of grey matter involvement in early and late onset Alzheimer's disease. *Brain* 2007; (130): 720–730.

Galton CJ, Gomez-Anson B, Antoun N et al. Temporal lobe rating scale: application to Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 Feb; 70(2):165-73.

Galton CJ, Patterson K, Graham K et al. Differing patterns of temporal atrophy in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neurology.* 2001; (57): 216 – 225.

Gilman S, Koeppe RA, Little R et al. Differentiation of Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies utilizing positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose and neuropsychological testing. *Exp Neurol.* 2005;191(Suppl 1):S95–S103.

Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol.* 2004; (55): 335-346.

- Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL et al. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(13):4637–42.
- Hansen DV, Hanson JE, Sheng M. Microglia in Alzheimer's disease. *J Cell Biol*. 2018;217(2):459-472.
- Harper L, Barkhof F, Scheltens P et al. An algorithmic approach to structural imaging in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(6): 692-8.
- Harper L, Barkhof F, Fox NC et al. Using visual rating to diagnose dementia: a critical evaluation of MRI atrophy scales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015 Nov; 86(11):1225-33.
- Heiss WD, Rosenberg GA, Thiel A et al. Neuroimaging in vascular cognitive impairment: a state-of-the-art review. *BMC Med*. 2016; 14(1):174.
- Hesse C, Rosengren L, Andreasen N et al. Transient increase in CSF total tau but not phospho-tau after acute stroke. *Neurosci Lett* 2001; (297): 187–190.
- Hesse C, Rosengren L, Vanmechelen E et al. Cerebrospinal fluid markers for Alzheimer's disease evaluated after acute ischemic stroke. *J Alzheimers Dis* 2000; (2): 199–206.
- Ishii K, Kawachi T, Sasaki H et al. Voxel-based morphometric comparison between early- and late-onset mild Alzheimer's disease and assessment of diagnostic performance of Z score images. *Am J Neuroradiol* 2005; (26): 333–340.
- Ishii K, Sasaki M, Yamaji S et al. Demonstration of decreased posterior cingulate perfusion in mild Alzheimer's disease by means of $H_2^{15}O$ positron emission tomography. *Eur J Nucl Med*. 1997; (24):670–3.
- Jack CR, Bennett DA, Blennow K et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535-562.
- Jack CR, Shiung MM, Gunter JL et al. Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology* 2004; 62(4): 591-600.
- Jack CR, Shiung MM, Gunter JL et al. Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology* 2004; 62(4): 591-600.
- Johnson NA, Jahng G-H, Welner MW et al. Pattern of cerebral hypoperfusion in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment measured with arterial spin-labeling MR imaging: initial experience. *Radiology* 2005; (234) :851–9.
- Kantarci K, Murray ME, Schwarz CG et al. White-matter integrity on DTI and the pathologic staging of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2017; (56): 172-179.
- Karas G, Scheltens P, Rombouts S et al. Precuneus atrophy in early-onset Alzheimer's disease: a morphometric structural MRI study. *Neuroradiology*. 2007; (12): 967-76.
- Kawakatsu S, Kobayashi R, Hayashi H. Typical and atypical appearance of early-onset Alzheimer's disease: a clinical, neuroimaging and neuropathological study. *Neuropathol*. 2017;37(2):150–73.

Kipps CM, Davies RR, Mitchell J et al. Clinical significance of lobar atrophy in frontotemporal dementia: application of an MRI visual rating scale. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007; 23(5):334-42.

Koedam EL, Lehmann M, van der Flier WM et al. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *Eur Radiol*. 2011; 21(12): 2618-25.

Koedam, E, Lauffer V, Vlies A et al. Early-Versus Late-Onset Alzheimer's Disease: More than Age Alone. *Journal of Alzheimer's disease* 2010; (19): 1401-1408.

Kopecek M, Bezdicek O, Sulc Z et al. Montreal Cognitive Assessment and Mini-Mental State Examination reliable change indices in healthy older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 2017 Aug;32(8):868-875.

Laczó J, Hort J, Vlček K et al. Spatial memory impairment in Alzheimer's disease is detectable even in patients with mild cognitive disorder. *Česká a Slovenská neurologie a neurochirurgie* 2006; (69): 431-437.

Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977 Mar; 33(1):159-74.

Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C et al. Diffusion tensor imaging: Concepts and applications. *J. Magn. Reson. Imaging* 2001; (13): 534-546.

Lehmann M, Koedam EL, Barnes J et al. Posterior cerebral atrophy in the absence of medial temporal lobe atrophy in pathologically-confirmed Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2012 Mar;33(3):627.e1-627.e12.

Lehmann M, Koedam EL, Barnes J et al. Posterior cerebral atrophy in the absence of medial temporal lobe atrophy in pathologically-confirmed Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2012; 33(3):627.e1-.e12.

Marcus C, Mena E, Subramaniam RM. Brain PET in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Clin Nucl Med*. 2014;39(10):e413-e426.

McKhann G, Drachman D, Folstein M et al. 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 Jul;34(7):939-44.

McKhann, Guy M 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." *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 2011 7(3): 263-269.

Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI et al. [11C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer's disease. *Neurology* 2006 Aug; 67(3): 446-52.

Montembeault M, Brambati SM, Gorno-Tempini ML et al. Clinical, Anatomical, and Pathological Features in the Three Variants of Primary Progressive Aphasia: A Review. *Front Neurol*. 2018 Aug; (9):692.

Motter R, Vigo-Pelfrey C, Kholodenko D et al. Reduction of β -amyloid peptide₄₂ in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1995; (38): 643–648.
Murphy MP, LeVine H 3rd. Alzheimer's disease and the amyloid-beta peptide. *J Alzheimers Dis*. 2010;19(1):311-323.

Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005 , (53): 695-699.

Nir TM, Jahanshad N, Villalon-Reina JE et al. Effectiveness of regional DTI measures in distinguishing Alzheimer's disease, MCI, and normal aging. *Neuroimage Clin*. 2013; (3):180-195.

Otto M, Wiltfang J, Tumani H et al. Elevated levels of tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurosci Lett* 1997; (225): 210–212.

Pasquier F, Leys D, Weerts JG et al. Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *Eur Neurol*. 1996; 36(5):268-72.

Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C et al. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Intern Med*. 2014;275(3):214-228.

Riemenschneider M, Wagenpfeil S, Vanderstichele H et al. Phospho-tau/total tau ratio in cerebrospinal fluid discriminates Creutzfeldt-Jakob disease from other dementias. *Mol Psychiatry* 2003; (8): 343–347.

Rinne JO, Brooks DJ, Rossor MN et al. ¹¹C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid-beta load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *Lancet Neurol*. 2010 Apr; 9(4):363-72.

Rohrer JD. Structural brain imaging in frontotemporal dementia. *Biochim Biophys Acta*. 2012; (3): 325-32.

Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Goldman WP et al. Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Neurology* 2002 Jan;58(2): 198-208.

Scarpazza C, Sartori G, De Simone MS et al. When the single matters more than the group: very high false positive rates in single case Voxel Based Morphometry. *Neuroimage* 2013 Apr;70:175-88.

Scarpazza C, Tognin S, Frisciata S et al. False positive rates in Voxel-based Morphometry studies of the human brain: should we be worried? *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 May; (52):49-55.

Scheltens P, Launer LJ, Barkhof F et al. Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: interobserver reliability. *J Neurol*. 1995; 242(9):557-60.

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.

Schneider L. A resurrection of aducanumab for Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2020 Feb;19(2):111-112.

Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med.* 2016 Jun 1;8(6):595-608.

Shiino A, Watanabe T, Kitagawa T et al. Different atrophic patterns in early- and late-onset Alzheimer's disease and evaluation of clinical utility of a method of regional z-score analysis using voxel-based morphometry. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; (26):175–186.

Silhan D, Bartos A, Mrzilkova J et al. The Parietal Atrophy Score on Brain Magnetic Resonance Imaging is a Reliable Visual Scale. *Curr Alzheimer Res.* 2020;17(6):534-539

Silhan D, Ibrahim I, Tintera J et al. Magnetic resonance imaging showing parietal atrophy of the brain in late-onset Alzheimer's disease. *Cesk Slov Neurol N.* 2019; 82(1): 91-95.

Silhan D, Ibrahim I, Tintera J et al. Parietal atrophy score on magnetic resonance imaging of the brain in normally aging people. *Cesk Slov Neurol N* 2018; 81(4): 414-419.

Silhan D, Pashkovska O, Bartos A. Hippocampo-horn percentage and Parietal Atrophy Score for easy visual assessment of brain atrophy on magnetic resonance imaging in early- and late-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2021; 84(3):1259-1266.

Sperling RA, LaViolette PS, O'Keefe K et al. Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia. *Neuron.* 2009;63(2):178.

Spillantini MG, Goedert M. Tau pathology and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013 Jun;12(6):609-22.

Talesa VN. Acetylcholinesterase in Alzheimer's disease. *Mech Ageing Dev.* 2001;122(16):1961-9.

Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT et al. Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(3):317–324.

Teipel, Stefan J. et al. Anatomical MRI and DTI in the Diagnosis of Alzheimer's Disease: A European Multicenter Study. *J Alzheimers Dis* 2012 Jan; S33 – S47.

Tellechea P, Pujol N, Esteve-Belloch P et al. Early- and late-onset Alzheimer disease: Are they the same entity? *Neurologia.* 2018; (4): 244-253.

Thompson SA, Patterson K, Hodges JR. Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia: Behavioral-cognitive implications. *Neurology.* 2003; (61): 1196–1203.

- Tokumaru AM, Saito Y, Murayama S et al. Imaging-pathologic correlation in corticobasal degeneration. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009 Nov; 30(10):1884-92.
- Van der Flier WM, Pijnenburg YA, Fox NC et al. Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: the case of the missing APOE ϵ 4 allele. *Lancet Neurol.* 2011; (3): 280-288.
- van Dyck CH. Anti-Amyloid- β Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise. *Biol Psychiatry* 2018; 83(4):311-319.
- Vemuri P, Jack CR. Role of structural MRI in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy* 2010; 2(4): 23.
- Wang L, Zang Y, He Y et al. Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: evidence from resting state fMRI. *NeuroImage* 2006; 31(2):496–504.
- Winslow BT, Onysko MK, Stob CM et al. Treatment of Alzheimer's disease. *Am Fam Physician* 2011 Jun; 83(12):1403-12.
- Wong DF, Rosenberg PB, Zhou Y et al. In vivo imaging of amyloid deposition in Alzheimer's disease using the radioligand 18F-AV-45 (florbetapir [corrected] F 18). *J Nucl Med.* 2010 Jun; 51(6):913-20.
- Zach P, Bartoš A, Lagutina A et al. Easy Identification of Optimal Coronal Slice on Brain Magnetic Resonance Imaging to Measure Hippocampal Area in Alzheimer's Disease Patients. *Biomed Res Int.* 2020 Sep; 5894021.
- Zhang H-Y, Wang S-J, Liu B et al. Resting brain connectivity changes during the progress of Alzheimer's disease. *Radiology* 2010; 256(2): 598–606.
- Zvěřová M. Clinical aspects of Alzheimer's disease. *Clin Biochem.* 2019; (72): 3-6.

8. Studie autora, které byly podkladem disertační práce:

Studie 1 Silhan D, Ibrahim I, Tintera J, Bartos A. Parietal atrophy score on magnetic resonance imaging of the brain in normally aging people. *Cesk Slov Neurol N* 2018; 81(4): 414-419.

IF 0,68

Studie 2 Silhan D, Bartos A, Mrzilkova J, Pashkovska O, Ibrahim I, Tintera J. The Parietal Atrophy Score on Brain Magnetic Resonance Imaging is a Reliable Visual Scale. *Curr Alzheimer Res.* 2020; 17(6): 534-539. **IF 3,23**

Studie 3 Silhan D, Ibrahim I, Tintera J, Bartos A. Magnetic resonance imaging showing parietal atrophy of the brain in late-onset Alzheimer's disease. *Cesk Slov Neurol N* 2019; 82(1): 91-95. **IF 0,29**

Studie 4 Silhan D, Pashkovska O, Bartos A. Hippocampo-horn percentage and Parietal Atrophy Score for easy visual assessment of brain atrophy on magnetic resonance imaging in early- and late-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2021; 84(3):1259-1266. **IF 4,58**

9. Příloha (Studie 1, Studie 2, Studie 3, Studie 4)