

Univerzita Karlova
2. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



Význam brain-derived neurotrophic factor (BDNF) genetického polymorfismu a hladin BDNF pro predikci, diagnostiku a monitoraci kognitivního deficitu u neurodegenerativních onemocnění

The impact of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphism and BDNF levels for prediction, diagnosis and follow-up of cognitive deficit in neurodegenerative diseases

Mgr. et Mgr. Kateřina Čechová

Praha 2020

Disertační práce byla vypracována v rámci prezenčního studia doktorského studijního programu Neurovědy na Neurologické klinice 2. LF UK a FN Motol.

Školitel: prof. MUDr. Jakub Hort, Ph.D.,
Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol

Oponenti:

Obhajoba se bude konat před komisí pro obhajoby oborové rady Neurovědy dne

..... v odhod.

..... Předsedou komise pro obhajobu disertační práce byl jmenován:

Předseda oborové rady a garant doktorského studijního programu:

prof. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.,
Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol

Děkan fakulty: prof. MUDr. Vladimír Komárek, CSc.

Tato práce vznikla za podpory grantu Grantové agentury Univerzity Karlovy (GA UK) č. 176317.

S disertační prací je možno se seznámit na Oddělení Ph.D. studia děkanátu 2. LF UK, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 (tel. 224 435 836).

Obsah

1	Úvod do problematiky	6
2	Hypotézy a cíle disertační práce	9
3	Materiál a metodika	10
3.1	Výzkumný soubor	10
3.2	Neuropsychologické vyšetření	11
3.3	Vyšetření prostorové orientace	11
3.4	Stanovení genetických polymorfismů v genech pro <i>APOE</i> a <i>BDNF</i>	12
3.5	Vyšetření magnetickou rezonancí a analýza dat	13
3.6	Statistická analýza výzkumné studie 1	13
3.7	Statistická analýza výzkumné studie 2	14
4	Výsledky	15
4.1	Výsledky studie 1	15
4.1.1	Demografické charakteristiky	15
4.1.2	Kognitivní domény	15
4.1.3	MRI charakteristiky	16
4.2	Výsledky studie 2	17
4.2.1	Demografické a neuropsychologické charakteristiky	17
4.2.2	Prostorová orientace	18
4.2.3	MRI charakteristiky a jejich asociace s prostorovou orientací	20
5	Diskuse	21
6	Závěr	24
7	Použitá literatura	25
8	Seznam publikací	29
8.1	Původní vědecké práce <i>in extenso</i> , které jsou podkladem disertace	29
8.2	Přehledové články vztahující se k tématu disertace	30
8.3	Původní vědecké práce <i>in extenso</i> bez vztahu k tématu disertace	30
8.1	Přehledové články bez vztahu k tématu disertace	30
8.2	Monografie	31
8.3	Kapitoly v knize	31

Abstrakt

Alzheimerova nemoc (AN) je pomalu progredující neurodegenerativní onemocnění mozku charakterizované extracelulární akumulací senilních plak a intracelulárními neurofibrilárními tangles. Vedle těchto typických změn je AN velmi heterogenní onemocnění, a to zejména věkem nástupu, prvních klinických obtíží a rychlostí progresu. Klíčovými modulátory této variability jsou genetické polymorfismy. Jedním z nich je polymorfismus v genu pro Brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*), neurotrofin podílející se na formování synaptické plasticity v oblasti hipokampu a mediálního temporálního laloku, tedy oblastí primárně postižených u AN. Cílem disertační práce bylo prozkoumat vliv polymorfismu *BDNF* Val66Met, společně s hlavním genetickým rizikovým faktorem sporadické AN, Apolipoproteinem E (*APOE*), na kognitivní funkce a strukturální změny mozku. Prokázali jsme, že kombinace rizikových alel *BDNF* Met a *APOE* ϵ 4 je spojena s výraznějším narušením epizodické paměti, egocentrické orientace v prostoru a menšími objemy struktur mediálního temporálního laloku u jedinců ve stádiu amnestické mírné kognitivní poruchy (aMCI), a allocentrické orientace u jedinců bez kognitivního deficitu.

Tato zjištění naznačují, že nositelé kombinace *BDNF* Met a *APOE* ϵ 4 mají vyšší riziko progresu do těžších stádií AN, a současně podporují význam stanovení těchto polymorfismů jako klinicky relevantních genetických markerů pro identifikaci bezpříznakových jedinců ve zvýšeném riziku rozvoje AN.

Klíčová slova

Alzheimerova nemoc, Apolipoprotein E, Brain-derived neurotrophic factor, epizodická paměť, hipokampus, mírná kognitivní poruchy, prostorová orientace

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a slowly progressing neurodegenerative disease characterized by an extracellular accumulation of senile plaques and intracellular neurofibrillary tangles. Apart from these hallmarks, AD is very heterogeneous, especially in the age of onset and the rate of progression. Genetic polymorphisms are key modulators influencing these factors. One of them is a polymorphism for the Brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*), a neurotrophin involved in the synaptic plasticity in the hippocampus and medial temporal lobe structures, areas primarily affected in AD. The aim of the thesis was to investigate the effect of *BDNF* Va66Met polymorphism together with the main genetic risk factor for sporadic AD, Apolipoprotein E (*APOE*) polymorphism, on cognitive functions and structural brain changes. We have shown that the combination of risk alleles *BDNF* Met and *APOE* ϵ 4 is associated with more severe impairment in episodic memory, egocentric orientation and smaller volumes of medial temporal lobe structures in individuals with amnesic mild cognitive impairment (aMCI), and allocentric orientation in cognitively unimpaired individuals compared to non-carriers.

These findings suggest that carriers of the combination of *BDNF* Met and *APOE* ϵ 4 have a higher risk of progression to more severe disease stages, and thus supporting the importance of these polymorphisms as clinically relevant genetic markers for identifying asymptomatic individuals at increased risk of developing AD.

Key words

Alzheimer's disease, Apolipoprotein E, Brain-derived neurotrophic factor, episodic memory, hippocampus, mild cognitive impairment, spatial navigation

1 Úvod do problematiky

Alzheimerova nemoc (AN) je neurodegenerativní onemocnění mozku charakteristické odumíráním neuronů v mediotemporálních oblastech mozku v důsledku extracelulární akumulace senilních plak obsahující patologickou formu proteinu beta amyloidu ($A\beta$) a intracelulárních neurofibrilárních tangles sestávajících z hyperfosforylovaného protieny tau (Hort, Glosová, et al., 2007). Tyto patofyziologické změny předchází nástupu prvních klinických obtíží přibližně o 20-25 let (Bateman et al., 2012). Toto období je označováno jako preklinická fáze. Na ni v kontinuu navazuje prodromální fáze nemoci, za kterou je považován syndrom tzv. mírné kognitivní poruchy (MCI; Mild Cognitive Impairment), kdy je již přítomno narušení kognice, měřeno standardizovanými neuropsychologickými testy, ale jedinec je ještě zcela soběstačný (Albert et al., 2011). Teprve ve chvíli, kdy jsou změny v kognici a chování natolik závažné, že pacient ztrácí svou soběstačnost, diagnostikujeme syndrom demence (McKhann et al., 2011).

AN je ve svém projevu velmi heterogenní onemocnění lišící se věkem nástupu prvních klinických obtíží a rychlostí progresu. Ukazuje se, že hlavními modifikátory těchto dvou faktorů jsou genetické polymorfismy v genech pro apolipoprotein E (*APOE*) a brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*). Alela *APOE* $\epsilon 4$ představuje nejsilnější genetický rizikový faktor pro rozvoj sporadické AN (Saunders et al., 1996), snižuje věk nástupu u svých nositelů (Corder et al., 1993) a zároveň u těchto jedinců vede k rychlejší progresi kognitivního deficitu (Caselli et al., 2009). Riziko nástupu onemocnění se zvyšuje s počtem rizikových alel, u heterozygotů (*APOE* $\epsilon 3/\epsilon 4$) je riziko rozvoje 3 - 4x vyšší v porovnání s jedinci, kteří nejsou nositeli $\epsilon 4$ alely a dokonce až 10-12x vyšší u homozygotů (*APOE* $\epsilon 4/\epsilon 4$) (Corder et al., 1993). *BDNF* je neurotrofin dobře známý pro svou roli v synaptické plasticitě (Deinhardt & Chao, 2014), neurogenezi (Li et al., 2009) a dlouhodobé potenciaci (Panja & Bramham, 2014) v oblasti hipokampu a entorhinálního kortexu, tedy v oblastech klíčových pro tvorbu nové paměťové stopy (Alvarez & Squire, 1994) a prostorové reprezentace okolního světa (Laczó et al., 2017). V důsledku jednonukleotidového polymorfismu v genu pro *BDNF* dochází na kodónu 66 k substituci aminokyseliny valine (Val) za methionine (Met), tzv. *BDNF* Val66Met polymorfismus (rs6265), který mění sekreci zralého peptidu. Tato změna souvisí s kognitivními deficitem mezi jejími nositeli (Egan et al., 2003). Nositelé *BDNF* Met alely mají sníženou expresi *BDNF* proteinu a vzhledem k roli *BDNF* v neuronální plasticitě a přežívání neuronů jsou tak vystaveni vyššímu riziku postižení kognitivních funkcí spojených s funkcí hipokampu

a mediálního temporálního laloku, což jsou oblasti primárně postižené při AN (Miranda et al., 2019).

V případě jejich narušení dochází k poruchám v oblasti konsolidace paměťové stopy (Alvarez & Squire, 1994), proto se u pacientů s AN typicky setkáváme s narušením učení nových informací (hipokampální amnézie), přestože starší vzpomínky zůstávají dlouho ušetřeny. Testování poruch paměti je součástí mezinárodních doporučení pro diagnostiku časných stádií AN (Albert et al., 2011). Vedle paměti získalo v posledních letech pozornost testování prostorové orientace pro svůj potenciál jako slibného časného kognitivního markeru AN vzhledem k tomu, že oblasti klíčové pro správné fungování prostorové orientace jsou postiženy v časných fázích AN (Coughlan et al., 2018). Egocentrická orientace je strategie, při které jsou prostorové informace o místech, objektech, vzdálenostech a úhlech kódovány z pozice navigátora, a je spojena s funkcí dolního parietálního kortexu (Maguire et al., 1998), včetně oblasti precunea (Weniger et al., 2011) a zadního cingulárního kortexu (Shine et al., 2016). Allocentrická orientace je strategie, při které jsou místa a objekty vzájemně kódovány nezávisle na poloze navigátora, aby vytvořily prostorový referenční rámec zaměřený na svět a zevní orientační body v prostoru (Laczó et al., 2017), a je závislá na funkci hipokampu (Maguire et al., 1998) a souvisejících struktur mediálního temporálního laloku, včetně entorhinální kůry (Ekstrom et al., 2003). U jedinců bylo již v preklinickém stádiu AN pozorováno narušení allocentrické orientace, zatímco narušení obou typů orientačních strategií bylo pozorováno u jedinců ve stádiu amnestické MCI (aMCI), kteří jsou ve zvýšeném riziku konverze do stádia demence (Hort et al., 2007; Laczó et al., 2009, 2012). Výkony v testech prostorové orientace většinou nelze vysvětlit výkony v jiných kognitivních testech, proto byla navržena jako samostatná kognitivní doména (Laczó et al., 2017).

Výkony v oblasti paměti i prostorové orientaci jsou ovlivněny genetickými polymorfismy v genech pro *APOE* a *BDNF*. U nositelů rizikové alely *APOE* $\epsilon 4$ byl opakovaně pozorován výraznější pokles výkonu v oblasti paměti během fyziologického stárnutí, který se navíc horšil s počtem $\epsilon 4$ alel (Caselli et al., 2009; Rawle et al., 2018). Narušení paměti ve vztahu s alelou *APOE* $\epsilon 4$ bylo pozorováno i u jedinců ve stádiu MCI, kdy paměťový deficit byl výraznější ve srovnání s jinými variantami *APOE* (Farlow et al., 2004). Přesto některé studie negativní vliv alely *APOE* $\epsilon 4$ na kognici nepotvrdily (Cohen et al., 2001; Small et al., 1998). Negativní vliv *BDNF* Met polymorfismu na oblast paměti byl pozorován opakovaně. Mnoho studií prokázalo vztah mezi variantou *BDNF*

Met a horším výkonem v oblasti deklarativní paměti, zejména epizodické, u kognitivně zdravých mladších jedinců (Egan et al., 2003; Ho et al., 2006; Schofield et al., 2009). U kognitivně zdravých jedinců je pak deficit v epizodické paměti u *BDNF* Met nositelů v průběhu stárnutí akcentován (Kennedy et al., 2015). Přesto, že evidencí podporujících negativní vliv Met alely na deklarativní paměť existuje mnoho, některé studie kognitivně zdravých starších jedinců vztah mezi výkonem v oblasti epizodické paměti a polymorfismem v genu pro *BDNF* nepotvrdily (Karnik et al., 2010; Strauss et al., 2004). V případě prostorové orientace jsou nálezy více konzistentní. Horší výkon v oblasti allocentrické orientace byl pozorován u kognitivně zdravých starších dospělých, nositelů alely *APOE* ϵ 4 (Bertheau-Pavy et al., 2007). Allocentrická orientace je velmi brzy narušena u jedinců ve stádiu MCI, tento deficit je ale potencován ve vztahu k alele ϵ 4. U nositelů ϵ 4 ve stádiu syndromu aMCI je méně přesná egocentrická a allocentrická orientace ve srovnání s aMCI bez přítomnosti alely ϵ 4 (Laczó et al., 2010, 2011). Deficit v oblasti prostorové orientace je horší ve vztahu k vyššímu počtu alel ϵ 4, kdy zejména oblast egocentrické orientace je výrazněji narušena u homozygotů ve srovnání s heterozygoty a jedinci bez ϵ 4. Egocentrická orientace bývá narušena v pozdějších stádiích AN, proto je pravděpodobné, že její narušení u ϵ 4 homozygotů svědčí pro pokročilejší patofyziologické změny a s tím i vyšší pravděpodobnost konverze do syndromu demence (Laczó et al., 2014). Ve vztahu k *BDNF* polymorfismu byla publikována pouze jedna studie, testující výkon ve virtuální úloze prostorové orientace. Kognitivně zdraví mladí dospělí, kteří byli nositelé *BDNF* Met, využívali v úloze častěji egocentrickou reakční strategii, která souvisí s funkcí nucleus caudatus, než allocentrickou orientační strategii, která je závislá na hipokampu. Toto zjištění podporuje předchozí výsledky ukazující, že Met alela je spojena s horším výkonem během úloh, které jsou závislé na hipokampu (Banner et al., 2011).

V první studii jsme se zaměřili na vliv *APOE* a *BDNF* na výkon ve standardně užívaných testech kognitivních funkcí a jejich vliv na strukturální změny v oblastech relevantních pro paměť, konkrétně na objem hipokampů a tloušťku entorhinální a parahipokampální kůry u jedinců ve stádiu aMCI. Ve druhé práci jsme studovali vliv kombinace *APOE* a *BDNF* na prostorovou orientaci, která se zdá být citlivější kognitivní doménou ve vztahu k časným patofyziologickým změnám v oblasti struktur mediálního temporálního laloku nežli standardně testované kognitivní funkce u jedinců ve stádiu aMCI a jedinců bez kognitivního deficitu. Společně s tím jsme ověřovali vliv rizikové

kombinace *APOE* a *BDNF* na strukturální změny v oblastech mozku klíčových pro prostorovou orientaci.

2 Hypotézy a cíle disertační práce

Empirická část disertační práce měla dva základní cíle:

Cíl studie I: Určit vztah mezi polymorfismy v genech pro *APOE* a *BDNF*, kognitivními doménami a strukturálními změnami mozku u pacientů ve zvýšeném riziku rozvoje Alzheimerovy nemoci.

Hypotézy studie 1:

- Nositelé rizikové kombinace *APOE* $\epsilon 4$ /*BDNF* Met budou dosahovat výrazně horšího výsledku v oblasti paměti ve srovnání s nositeli pouze jednoho nebo žádného rizikového polymorfismu.
- Kombinace *APOE* $\epsilon 4$ /*BDNF* Met bude souviset s výraznější strukturálními změnami v oblastech mozku klíčových pro paměťové funkce, konkrétně s objemem hipokampů a tloušťkou entorhinální a parahipokampální kůry.

Cíl studie II: Určit vztah mezi polymorfismy v genech pro *APOE* a *BDNF* a prostorovou orientací u starších jedinců bez kognitivního deficitu a u pacientů ve zvýšeném riziku rozvoje Alzheimerovy nemoci.

Hypotézy studie 2:

- Účastníci ve stádiu syndromu aMCI s vysoce rizikovou kombinací alel *APOE* $\epsilon 4$ a *BDNF* Met budou dosahovat nejméně přesného výkonu v prostorové orientaci v allocentrické i egocentrické navigační úloze. Kombinace obou vysoce rizikových alel bude také souviset s nejhorsím výkonem v oblasti verbální paměti, zejména u účastníků s aMCI
- Účastníci bez kognitivního deficitu s rizikovou kombinací alel *APOE* $\epsilon 4$ a *BDNF* Met budou dosahovat nejméně přesného výkonu v prostorové orientaci v allocentrické navigační úloze.
- Účastníci s rizikovou kombinací *APOE* $\epsilon 4$ /*BDNF* Met, zejména ti ve stádiu aMCI, budou mít nejvýraznější atrofii v oblastech mozku klíčových pro prostorovou

orientaci a méně přesný výkon v prostorové orientaci bude souviset s nižšími objemy těchto oblastí mozku, zejména u účastníků ve stádiu syndromu aMCI.

3 Materiál a metodika

3.1 Výzkumný soubor

Všichni účastníci splňovali vstupní kritéria pro zařazení do České studie stárnutí mozku (CBAS; Czech Brain Aging Study). CBAS je longitudinální multicentrická studie zaměřující se na neuroepidemiologické charakteristiky stárnutí mozku v České republice. Do Kognitivního centra Neurologické klinicky Fakultní nemocnice Motol a 2. lékařské fakulty Univerzity Kalovy jsou jedinci referováni od praktického lékaře, psychiatra nebo neurologa pro kognitivní stížnosti referovanými subjektivně nebo jejich blízkým okolím. Studie CBAS je detailně popsána v samostatné publikaci (Sheardova et al., 2019).

Všichni pacienti zahrnuti do studie absolvovali standardní protokol studie CBAS zahrnující klinické neurologické vyšetření, laboratorní vyšetření krve (včetně stanovení polymorfismů v genech pro *APOE* a *BDNF*) a komplexní neuropsychologické vyšetření v termínu ne delším než dva měsíce od vyšetření magnetické rezonance (MRI). Do studie nebyli zařazeni jedinci s vyšší mírou depresivních symptomů (dosahující ≥ 6 bodů na 15 položkové Geriatrické škále deprese [GDS-15]), se středními až závažnými vaskulárními změnami na MRI (Fazekasovo skóre > 2 body) nebo jiným primárním neurologickým nebo psychiatrickým onemocněním. Na základě genetického polymorfismu v genech pro *APOE* a *BDNF* byli účastníci studie rozděleni do 4 skupin ($\epsilon 4^- BDNF^{Val/Val}$, $\epsilon 4^- BDNF^{Met}$, $\epsilon 4^+ BDNF^{Val/Val}$, $\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$). Všichni účastníci zařazení do studie podepsali informovaný souhlas schválený etickou komisí Fakultní nemocnice Motol. Detailní demografické charakteristiky jsou popsány v Tabulce 1.

Tabulka 1 Demografické charakteristiky výzkumného souboru; střední hodnota (SD)

Proměnné	$\epsilon 4^- BDNF^{Val/Val}$	$\epsilon 4^- BDNF^{Met}$	$\epsilon 4^+ BDNF^{Val/Val}$	$\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$	p-hodnoty	Velikost účinku
Výzkumný soubor studie 1						
Počet účastníků (%)	37 (34 %)	19 (18 %)	35 (33 %)	16 (15 %)	<0,01	13,04 ^a
Žena/Muž	18/19	8/11	15/20	8/8	0,93	0,01 ^a
Věk v letech; rozpětí	75,6 (6,4); 63-89	69,6 (8,0)*; 55-81	69,9 (6,8)*; 55-81	72,4 (5,7); 65-84	<0,01	0,12 ^b
Vzdělání v letech	15,0 (4,0)	14,0 (3,4)	14,0 (3,1)	15,6 (3,2)	0,36	0,03 ^b

MMSE skór	26,2 (2,3)	26,9 (2,5)	26,3 (3,2)	25,2 (2,3)	0,32	0,03 ^b
GDS-15 skór	3,0 (1,6)	2,7 (1,5)	2,6 (1,6)	2,8 (1,2)	0,82	0,01 ^b
Výzkumný soubor studie 2 - aMCI						
Počet účastníků (%)	29 (25 %)	11 (9 %)	52 (45 %)	24 (21 %)	<0,001	30,28 ^a
Žena/Muž	10/19	5/6	24/28	16/8	0,132	0,22 ^a
aMCI _{sd} /aMCI _{md}	5/24	4/7	16/36	6/18	0,511	0,14 ^b
Věk v letech; rozpětí	72,14 (5,23); 59-85	71,91 (8,87); 51-86	70,10 (6,97); 52-84	72,67 (6,29); 62-85	0,356	0,03 ^b
Vzdělání v letech	15,76 (3,80)	14,18 (2,96)	15,02 (3,09)	13,54 (3,36)	0,098	0,05 ^b
MMSE skór	26,90 (2,30)	27,91 (1,22)	27,12 (2,24)	26,08 (2,04)	0,099	0,05 ^b
GDS-15 skór	2,52 (1,95)	2,80 (1,55)	2,60 (1,94)	2,38 (1,41)	0,928	0,00 ^b
Výzkumný soubor studie 2 – bez kognitivního deficitu						
Počet účastníků (%)	27 (38 %)	15 (21 %)	18 (25 %)	11 (15 %)	0,049	7,82 ^a
Žena/Muž	16/11	13/2	9/9	10/1	0,035	0,35 ^a
Věk v letech; rozpětí	68,44 (6,39); 54-86	64,87 (8,08); 52-82	65,61 (7,30); 52-82	66,55 (5,56); 55-74	0,364	0,05 ^b
Vzdělání v letech	16,93 (2,62)	17,07 (2,87)	16,17 (2,26)	15,00 (2,83)	0,162	0,07 ^b
MMSE skór	29,04 (1,09)	28,80 (1,37)	29,06 (0,97)	28,91 (1,38)	0,911	0,01 ^b
GDS-15 skór	2,67 (3,28)	3,27 (3,61)	2,53 (2,32)	2,10 (1,51)	0,782	0,02 ^b

Poznámky. Hodnoty jsou prezentovány ve středních hodnotách (SD) s výjimkou pohlaví a věkového rozpětí. * $p < 0,05$ ve srovnání se skupinou ϵ^4 *BDNF*^{Val/Val}. ^aVelikost účinku je prezentována pomocí Cramerova V (χ^2 test). ^bVelikost účinku je prezentována pomocí parciální e^2 (jednosměrná ANOVA). Vysvětlivky: SD, standard deviation (směrodatná odchylka); ϵ^4 *BDNF*^{Val/Val}, *APOE* ϵ^3/ϵ^3 , *BDNF* homozygoti pro Valin; ϵ^4 *BDNF*^{Met}, *APOE* ϵ^3/ϵ^3 , *BDNF* Val/Met nositelé; ϵ^4 *BDNF*^{Val/Val}, *APOE* ϵ^3/ϵ^4 , *BDNF* homozygoti pro Valin; ϵ^4 *BDNF*^{Met}, *APOE* ϵ^3/ϵ^4 , *BDNF* Val/Met nositelé. aMCI_{sd}, jednodoménová amnestická mírná kognitivní porucha; aMCI_{md}, multidoménová amnestická mírná kognitivní porucha; MMSE, Mini-Mental State Examination; GDS-15; 15ti položková Geriatrická škála deprese.

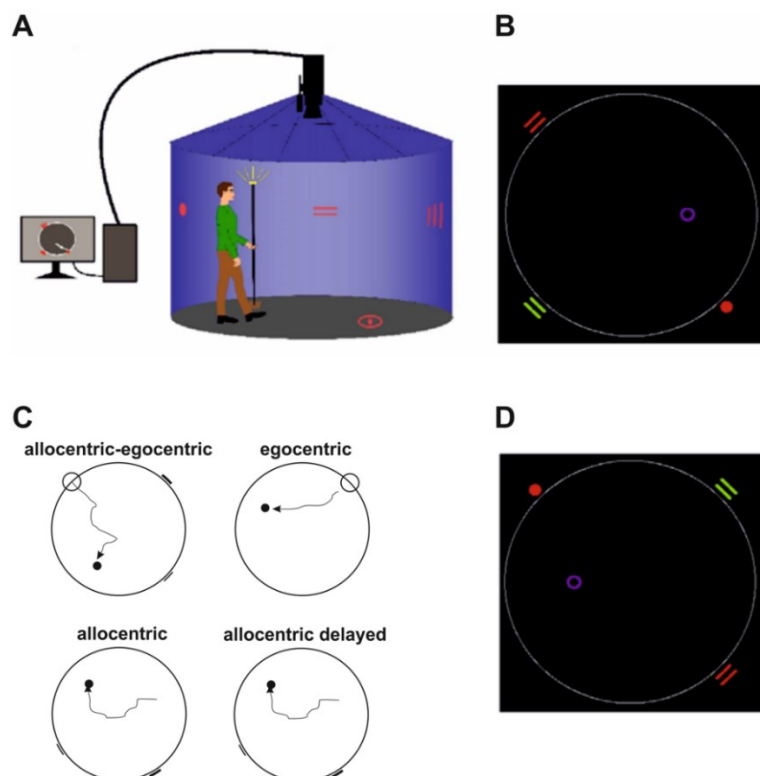
3.2 Neuropsychologické vyšetření

Všichni účastníci zařazení do studie podstoupili vyšetření komplexní standardizovanou neuropsychologickou baterií Kognitivního centra. Součástí vyšetření byl klinický rozhovor s neuropsychologem pro zjištění subjektivních obtíží a zhodnocení vstupních kritérií pro zařazení do studie CBAS, administrace vybraných dotazníků a neuropsychologická baterie.

3.3 Vyšetření prostorové orientace

K vyšetření allocentrické i egocentrické orientační strategie v reálném prostředí byla použita Blue Velvet Aréna (BVA), což je lidská varianta Morrisova vodního bludiště, plně uzavřena kruhovitá aréna s průměrem 2,8 m a výškou 2,9 m pokryta tmavě modrým sametem pro dostatečné zatemnění (Obrázek 1A). Účastníci měli za úkol lokalizovat neviditelný cíl na podlaze arény ve čtyřech odlišných úlohách ve vztahu

k pozici startu (egocentrický typ orientace) a ve vztahu k pozici dvou orientačních bodů nezávisle na pozici startu (allocentrický typ orientace) (Obrázek 1A a 1B).



Obrázek 1 *Lidská varianta Morrisova vodního bludiště. (A) Zařízení Blue Velvet Aréna (BVA). (B) Schéma úkolu zobrazující pohled shora na arénu (velký bílý kruh) s počátečním bodem (červený vyplněný kruh), orientačními značkami (červené a zelené čáry) a cíl (fialový kruh). (C) Schéma čtyř jednotlivých úloh: allocentricko-egocentrická (zácviková úloha; navržena pro užití výchozího bodu a dvě orientační značky k orientaci), egocentrická (navržena pro užití výchozího bodu k orientaci); allocentrická (navržena pro užití dvou orientačních značek k orientaci); allocentrická s oddálením (identická s allocentrickou úlohou administrovaná s 30minutovým oddálením). (D) Pohled shora na arénu, rotovaný o 180 stupňů od předchozího pokusu zobrazeného na obrázku B. (Upraveno dle Laczó et al., 2020)*

3.4 Stanovení genetických polymorfismů v genech pro APOE a BDNF

Pro stanovení genetického polymorfismu v genu pro *APOE* byla izolována DNA z krevních vzorků a polymorfismus byl vyšetřen dle protokolu Idaho-tech (LunaProbes Genotyping Apolipoprotein [ApoE] Multiplexed Assay) pro analýzu křivky tání s vysokým rozlišením (HRM; high-resolution melting analysis) (Hixson & Vernier, 1990; Laczó et al., 2011). Pro stanovení genetického polymorfismu rs6265 (G196A) v genu pro *BDNF* byla vyvinuta HRM analýza. Produkt polymerázové řetězové reakce (PCR; polymerase chain reaction) s 59 páry bází byl amplifikován následující primery: sekvence předního (*forward*) primeru BDNFLSF1:5'-GCT TGA CAT CAT TGG CTG ACA CTT-3' a zadního (*reverse*) primeru BDNFLSR1 5'GTC CTC ATC CAA CAG CTC TTC TAT-3'.

3.5 Vyšetření magnetickou rezonancí a analýza dat

Vyšetření magnetickou rezonancí (MRI; magnetic resonance imaging) bylo provedeno na přístroji o síle magnetického pole 1,5 Tesla (Siemens, Erlangen, Germany). Užity byly T1 vážené trojrozměrné sekvence gradientního echa MPRAGE (magnetization-prepared rapid acquisition with gradient echo) s parametry TR/TE/TI = 2000/3.08/1100 ms, sklápěcí úhel 15°, 192 snímků, tloušťka řezu 1 mm (Laczó et al., 2015). Jednotlivé snímky byly individuálně zkontrolovány pro zhodnocení dostatečné technické kvality a za účelem vyloučení pacientů s radiologickými nálezy, které by mohly ovlivňovat výsledky studie (např. kortikální infarkt, tumory, subdurální hematom nebo hydrocefalus). Freesurfer, sada nástrojů ke zpracování MRI dat, (verze 5.3; <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) byla použita k výpočtu volumetrických sekvencí vybraných oblastí mozku a přibližného celkového intrakraniálního objemu (eTIV; estimated total intracranial volume).

3.6 Statistická analýza výzkumné studie 1

Kognitivní kompozitní skóry (pracovní paměť a pozornost, verbální paměť s oddáleným vybavením, verbální paměť s okamžitým vybavením, exekutivní funkce, řeč a jazyk a vizuospeciální funkce) byly vypočítány převodem hrubých skóru na z-skór každého neuropsychologického testu.

Pro výpočet rozdílů v demografických charakteristikách mezi skupinami (věk, vzdělání v letech, MMSE skór) jsme použili výpočet pomocí jednorozměrné analýzy rozptylu (ANOVA; one-way analysis of variance) s post hoc Tukey HSD (honestly significant differences) testem. Chí-kvadrátový (χ^2) test byl užit k výpočtu rozdílů ve frekvenci jedinců ve skupinách a frekvenci pohlaví mezi skupinami.

Dvě separátní analýzy byly provedeny za účelem zjištění vztahů mezi polymorfismy v genech pro *APOE* a *BDNF* a (1) kognitivní výkonností a (2) objemem a kortikální tloušťkou vybraných mozkových struktur. (1) Pro určení vztahu mezi kombinací *APOE/BDNF* a kognitivními doménami jsme použili jednorozměrnou analýzu kovariance (ANCOVA; one-way analysis of covariance). (2) Určení vztahu mezi kombinací *APOE/BDNF* s objemy hipokampů a tloušťkami parahipokampálního kortexu a entorhinálního kortexu jsme použili podobný jednorozměrný ANCOVA model, kde každá mozková struktura byla použita jako závislá proměnná (místo kognitivní domény). V post hoc analýze jsme porovnali data kognitivních kompozitních skóru a mozkových struktur nositelů kombinace $\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$ s ostatními kombinacemi polymorfismů: $\epsilon 4^-$

$BDNF^{Val/Val}$, $\epsilon 4^{-} BDNF^{Met}$, $\epsilon 4^{+} BDNF^{Val/Val}$. Velikost účinku je vyjádřena pomocí Cohenova d . Jako statisticky signifikantní byla stanovena hodnota $p < 0,05$. Všechny analýzy byly provedeny za pomoci statistického softwaru R (Rstudio Team, 2016).

3.7 Statistická analýza výzkumné studie 2

Analýza dat byla provedena separátně pro skupinu účastníků s aMCI a účastníků bez kognitivního deficitu. Dosažené skóry v neuropsychologických testech, úlohách prostorové orientace a výsledky MRI analýz byly standardizovány převodem na z-skóry. Ke zhodnocení rozdílů v demografických charakteristikách (věk, vzdělání v letech, GDS-15 skór, MMSE skór a kompozitní kognitivní skóry), jsme použili ANOVA a post hoc Šidák test. χ^2 test byl užit k výpočtu rozdílů ve frekvenci pohlaví mezi skupinami.

Pro analýzy výkonů v prostorové orientaci byly skóry ze všech pokusů v jednotlivých úlohách zadány do lineárního smíšeného regresního modelu (Singer & Willett, 2009). Závislou proměnnou byla chyba ve vzdálenosti v každé úloze prostorové orientace a nezávislou proměnnou byla výzkumná skupina dle polymorfismu ($\epsilon 4^{-} BDNF^{Val/Val}$, $\epsilon 4^{-} BDNF^{Met}$, $\epsilon 4^{+} BDNF^{Val/Val}$ a $\epsilon 4^{+} BDNF^{Met}$). Podobný postup byl zvolen u jednorozměrné ANOVA, kde bylo naším hlavním cílem zhodnotit rozdíl mezi skupinami a rozdíl ve výkonech v prostorové orientaci mezi jednotlivými skupinami ($\epsilon 4^{-} BDNF^{Val/Val}$, $\epsilon 4^{-} BDNF^{Met}$, $\epsilon 4^{+} BDNF^{Val/Val}$ a $\epsilon 4^{+} BDNF^{Met}$), které byly zhodnoceny post hoc Šidákovým testem. Dále jsme vypočítali vztah mezi jednotlivými pokusy v úlohách prostorové orientace (pokus 1-8 pro egocentrickou a allocentrickou úlohu a pokusy 1-2 pro allocentrickou úlohu s oddálením) pro zhodnocení efektu učení a také interakci mezi skupinami a jednotlivými pokusy pro zhodnocení odlišného efektu učení mezi studovanými skupinami.

Pro určení vztahu mezi výkony v prostorové orientaci v egocentrické, allocentrické a allocentrické úloze s oddálením s vybranými mozkovými oblastmi jsme vypočítali Pearsonův korelační koeficient. Pro vyrovnání se s problémem vícečetných porovnání jsme použili Bonferroniho korekci, p hodnota poté byla stanovena na 0,005 (0,05/10). Následná vícerozměrná lineární regresní analýza byla použita k vyhodnocení vztahu mezi výkonem prostorové orientace v jednotlivých úlohách a vybranými mozkovými objemy, s kontrolou pro věk, pohlaví, vzdělání a výzkumnou skupinu.

Statistická významnost byla stanovena na hladině $p < 0,05$. Velikosti účinku byly vypočítány pomocí Cramerova V pro χ^2 test a parciální η^2 pro jednorozměrnou ANOVA, MANCOVA a lineární smíšené regresní analýzy (Tabachnick & Fidell, 2007).

Všechny analýzy byly provedeny pomocí softwaru IBM SPSS 25.0.

4 Výsledky

4.1 Výsledky studie 1

4.1.1 Demografické charakteristiky

Do studie bylo zahrnuto celkem 107 jedinců s aMCI, kteří byli na základě přítomnosti polymorfismů rozděleni do čtyř výzkumných skupin. Ve skupinách $\epsilon 4^- BDNF^{Val/Val}$ a $\epsilon 4^+ BDNF^{Val/Val}$ bylo signifikantně více účastníků než ve skupinách $\epsilon 4^- BDNF^{Met}$ a $\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$. Nepozorovali jsme mezi *APOE/BDNF* skupinami rozdíl v letech vzdělání, pohlaví, MMSE a GDS-15 skóru. Ovšem věk mezi skupinami se lišil ($F[3] = 4,84$, $p = 0,003$, $\eta^2=0,12$), post hoc analýza ukázala, že účastníci s kombinací polymorfismu $\epsilon 4^- BDNF^{Val/Val}$ byli signifikantně starší než účastníci ve skupině $\epsilon 4^- BDNF^{Met}$ ($p = 0,002$) a $\epsilon 4^+ BDNF^{Val/Val}$ ($p = 0,012$). Výsledky jsou prezentovány v Tabulce 1.

4.1.2 Kognitivní domény

Porovnali jsme kognitivní kompozitní skóry mezi čtyřmi výzkumnými skupinami s odlišnou kombinací polymorfismů v genech pro *APOE* a *BDNF*. Výzkumné skupiny se mezi sebou nelišily v globální kognitivní výkonnosti měřeno pomocí MMSE ($p = 0,31$). Přesto, že globální kognitivní výkonnost byla mezi skupinami srovnatelná, lišily se výzkumné skupiny ve skóru paměti s oddáleným vybavením ($F[3] = 5,23$, $p = 0,002$, $\eta^2 = 0,15$), s tím, že nejvíce riziková skupina $\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$ dosahovala nejhoršího výsledku. Tato skupina měla horší výsledek o 1,1 směrodatné odchylky (SD; standard deviation) od skupiny $\epsilon 4^- BDNF^{Met}$ ($p < 0,001$). Zároveň měla skupina $\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$ horší výsledek o 0,8 SD než skupina $\epsilon 4^- BDNF^{Val/Val}$ ($p = 0,002$). Rozdíl ve výkonu v paměti s oddáleným vybavením mezi skupinami $\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$ a $\epsilon 4^+ BDNF^{Val/Val}$ téměř dosáhl statistické významnosti ($p = 0,053$), kdy $\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$ opět měli nižší skóru. Výkon v paměti s okamžitým vybavením se mezi skupinami rovněž významně lišil ($F[3] = 4,68$, $p = 0,004$, $\eta^2 = 0,14$), kdy, $\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$ dosáhli nejnižšího skóru. Skupina $\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$ měla horší výsledek o 0,9 SD než skupina $\epsilon 4^- BDNF^{Met}$ ($p < 0,001$) a hůře o 0,8 SD než skupina $\epsilon 4^- BDNF^{Val/Val}$ ($p = 0,002$). V porovnání se skupinou $\epsilon 4^+ BDNF^{Val/Val}$ opět nejrizikovější skupina $\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$ dosahovala horšího výsledku, ale ten nedosahoval signifikantní úrovně ($p = 0,070$). Mezi skupinami byl pozorován signifikantní rozdíl v kompozitním

skóru pro exekutivní funkce ($F[3] = 4,95$, $p = 0,003$, $\eta^2=0,07$), ale při post hoc analýzách jsme nepozorovali žádné významné rozdíly mezi skupinami. Mezi kompozitními skóry v ostatních kognitivních doménách, tedy pracovní paměti a pozornosti, řeči a jazyku a vizuospeciálních funkcích, jsme nepozorovali žádné rozdíly. Výsledky jsou prezentovány v Tabulce 2

Tabulka 2 Charakteristiky výkonů v kognitivních doménách mezi výzkumnými skupinami; střední hodnota (SD) a velikost účinku (Cohenovo d) v rozdílech v kognitivních doménách ve vztahu k nositelům $\epsilon 4^+$ $BDNF^{Met}$

Proměnné	Kognitivní domény (z-skór); střední hodnota (SD)				Cohenovo d (95 % KI) vs $\epsilon 4^+$ $BDNF^{Met}$		
	$\epsilon 4^- BDNF^{Val/Val}$ (n=37)	$\epsilon 4^- BDNF^{Met}$ (n=19)	$\epsilon 4^+ BDNF^{Val/Val}$ (n=35)	$\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$ (n=16)	$\epsilon 4^- BDNF^{Val/Val}$ (n=37)	$\epsilon 4^- BDNF^{Met}$ (n=19)	$\epsilon 4^+ BDNF^{Val/Val}$ (n=35)
Pracovní paměť a pozornost	-0,212 (0,793)	0,243 (0,660)	0,027 (0,883)	0,212 (0,562)	0,18 (-0,32, 0,60)	0,02 (-0,47, 0,50)	0,13 (-0,60, 0,39)
Paměť s okamžitým vybavením	-0,069 (0,900)	0,443 (0,749)	-0,335 (1,085)	-0,531 (0,885)	0,75 (-1,17, -0,13)**	1,11 (-1,43, -0,33)***	0,49 (-0,09, 0,88)
Paměť s oddáleným vybavením	0,062 (0,830)	0,431 (0,623)	-0,166 (0,940)	-0,631 (0,951)	0,98 (-1,33, -0,32)**	1,34 (-1,61, -0,51)***	0,58 (-0,02, 1,09)
Exekutivní funkce	-0,357 (0,860)	0,332 (0,652)	0,127 (0,864)	0,143 (0,700)	0,06 (-0,45, 0,55)	0,27 (-0,76, 0,33)	0,06 (-0,45, 0,55)
Řeč a jazyk	-0,232 (0,953)	0,288 (0,778)	-0,004 (0,811)	0,316 (0,678)	0,33 (-0,24, 0,84)	0,20 (-0,44, 0,81)	0,44 (-0,88, 0,14)
Vizuospeciální funkce	-0,253 (0,951)	0,337 (0,671)	0,124 (0,737)	-0,109 (0,976)	0,26 (-0,79, 0,32)	0,56 (-1,18, 0,14)	0,27 (-0,30, 0,73)

Poznámky. * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ a *** $p < 0,001$ ve srovnání se skupinou $\epsilon 4^+$ $BDNF^{Met}$; hodnoty jsou adjustovány pro věk, pohlaví a vzdělání. Vysvětlivky: SD, standard deviation (směrodatná odchylka); KI, konfidenční interval; $\epsilon 4^- BDNF^{Val/Val}$, $APOE \epsilon 3/\epsilon 3$, $BDNF$ homozygoti pro Valin; $\epsilon 4^- BDNF^{Met}$, $APOE \epsilon 3/\epsilon 3$, $BDNF$ Val/Met nositelé; $\epsilon 4^+ BDNF^{Val/Val}$, $APOE \epsilon 3/\epsilon 4$, $BDNF$ homozygoti pro Valin; $\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$, $APOE \epsilon 3/\epsilon 4$, $BDNF$ Val/Met nositelé

4.1.3 MRI charakteristiky

Pomocí testu ANCOVA s kovariáty věku, pohlaví a vzdělání, jsme zjistili významný rozdíl v objemu pravého hipokampu mezi výzkumnými skupinami ($F[3] = 4,88$, $p = 0,004$, $\eta^2=0,12$). V post hoc analýze se ukázalo, že skupina $\epsilon 4^- BDNF^{Met}$ měla signifikantně větší objem pravého hipokampu ve srovnání s rizikovou skupinou $\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$ ($p = 0,032$). Nepodařilo se ale prokázat žádný rozdíl mezi skupinami v objemu levého hipokampu nebo entorhinální a parahipokampální kortikální tloušťce. Výsledky jsou prezentovány v Tabulce 3.

Tabulka 3 MRI charakteristiky výzkumných skupin; střední hodnota (SD) a velikost účinku (Cohenovo d) v rozdílech ve volumetrii mozkových struktur ve vztahu k nositelům $\epsilon 4^+$ $BDNF^{Met}$

Mozkové struktury; střední hodnota (SD)	Cohenovo d (95 % KI) vs $\epsilon 4^+$ $BDNF^{Met}$
---	---

Proměnné	$\epsilon 4^- BDNF^{Val/Val}$	$\epsilon 4^- BDNF^{Met}$	$\epsilon 4^+ BDNF^{Val/Val}$	$\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$	$\epsilon 4^- BDNF^{Val/Val}$	$\epsilon 4^- BDNF^{Met}$	$\epsilon 4^+ BDNF^{Val/Val}$
	(n=37)	(n=19)	(n=35)	(n=16)	(n=37)	(n=19)	(n=35)
Levý hipokampus (mm ³)	3228,7 (652,3)	3726,2 (720,0)	3347,8 (754,7)	3209,5 (724,0)	0,05 (-490,30, 425,03)	0,63 (-1138,26, 187,24)	0,23 (-358,63, 669,51)
Pravý hipokampus (mm ³)	3168,7 (736,4)	3925,7 (745,7)	3457,3 (754,1)	3278,0 (798,7)	0,08 (-432,83, 532,04)	0,73 (-1394,63, 123,94)*	0,30 (-303,15, 701,72)
Parahipokampální kortex (levý)	2,6 (0,4)	2,7 (0,3)	2,5 (0,3)	2,5 (0,3)	0,25 (-0,39, 0,19)	0,42 (-0,41, 0,14)	0,29 (-0,15, 0,34)
Parahipokampální kortex (pravý)	2,5 (0,3)	2,7 (0,3)	2,6 (0,3)	2,5 (0,2)	0,17 (-0,17, 0,28)	0,40 (-0,33, 0,12)	0,61 (-0,04, 0,33)
Entorhinální kortex (levý)	2,9 (0,6)	3,1 (0,5)	2,8 (0,4)	2,8 (0,2)	0,32 (-0,53, 0,21)	0,40 (-0,64, 0,23)	0,24 (-0,21, 0,40)
Entorhinální kortex (pravý)	2,9 (0,5)	3,3 (0,4)	3,0 (0,4)	3,1 (0,4)	0,51 (-0,11, 0,56)	0,15 (-0,47, 0,33)	0,02 (-0,31, 0,32)

Poznámky. * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ a *** $p < 0,001$ ve srovnání se skupinou $\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$; hodnoty jsou adjustovány pro věk, pohlaví a vzdělání. Vysvětlivky: SD, standard deviation (směrodatná odchylka); KI, konfidenční interval; $\epsilon 4^- BDNF^{Val/Val}$, *APOE* $\epsilon 3/\epsilon 3$, *BDNF* homozygoti pro Valin; $\epsilon 4^- BDNF^{Met}$, *APOE* $\epsilon 3/\epsilon 3$, *BDNF* Val/Met nositelé; $\epsilon 4^+ BDNF^{Val/Val}$, *APOE* $\epsilon 3/\epsilon 4$, *BDNF* homozygoti pro Valin; $\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$, *APOE* $\epsilon 3/\epsilon 4$, *BDNF* Val/Met nositelé

4.2 Výsledky studie 2

4.2.1 Demografické a neuropsychologické charakteristiky

Účastníci ve stádiu syndromu aMCI

Mezi výzkumnými skupinami účastníků ve stádiu syndromu aMCI jsme nepozorovali signifikantní rozdíly ve věku, pohlaví, vzdělání, četnosti podtypů aMCI, depresivní symptomatice (měřeno pomocí GDS-15) ani v globální kognitivní výkonnosti (měřeno pomocí MMSE). Skupiny se významně lišily ve výkonu v oblasti verbální paměti ($F[3,112] = 5,18$, $p = 0,026$, $\eta_p^2 = 0,08$), post hoc analýza ukázala, že skupina $\epsilon 4^+/BDNF^{Met}$ dosahovala nižšího výkonu ve srovnání se skupinou $\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$ ($p = 0,007$) a srovnatelného výkonu se skupinami $\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$ ($p = 0,071$) a $\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$ ($p = 0,240$). Výsledky jsou prezentovány v Tabulce 1.

Účastníci bez kognitivního deficitu

Nepozorovali jsme signifikantní rozdíly ve věku, vzdělání, depresivní symptomatice (měřeno pomocí GDS-15) ani v globální kognitivní výkonnosti (měřeno pomocí MMSE) mezi výzkumnými skupinami účastníků bez kognitivního deficitu. Skupiny se ale lišily ve frekvenci pohlaví, kdy byla vyšší četnost žen ve skupinách nositelů $\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$ a $\epsilon 4^+/BDNF^{Met}$ ve srovnání se skupinami $\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$ a $\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$. V souboru účastníků bez kognitivního deficitu nebyly signifikantní

rozdíly v kognitivní výkonnosti v žádné pozorované doméně. Výsledky jsou prezentovány v Tabulce 1.

4.2.2 Prostorová orientace

Účastníci ve stádiu syndromu aMCI

Pomocí výpočtu lineárního smíšeného regresního modelu jsme pozorovali vztah mezi skupinami a výkonem v oblasti egocentrické orientace ($F[3,110] = 2,93$; $p = 0,037$; $\eta_p^2 = 0,13$), kde výzkumná skupina $\epsilon 4^+/BDNF^{Met}$ dosahovala nejméně přesného výsledku ve srovnání se skupinami $\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$ ($p = 0,028$), $\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$ ($p = 0,013$) a $\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$ ($p = 0,045$).

Rozdíly mezi jednotlivými dvojicemi se pohybovaly okolo 0,5 SD ($\epsilon 4^+/BDNF^{Met}$ vs. $\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$ a $\epsilon 4^+/BDNF^{Met}$ vs. $\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$) a přiblížily se 1 SD ($\epsilon 4^+/BDNF^{Met}$ vs. $\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$). Nepozorovali jsme signifikantní vztah mezi výkonem v egocentrické orientaci mezi skupinami $\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$, $\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$ a $\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$ ($p_s \geq 0,654$). Mezi skupinami jsme také nepozorovali signifikantní rozdíly ve výkonu v allocentrické úloze ($F[3,107] = 0,17$; $p = 0,918$; $\eta_p^2 = 0,02$) ani allocentrické úloze s oddálením ($F[3,105] = 0,49$; $p = 0,692$; $\eta_p^2 = 0,04$). Podrobné výsledky jsou prezentovány v Tabulce 4.

Rozdíly ve výkonech v jednotlivých pokusech v egocentrické úloze ($F[1,110] = 0,24$; $p = 0,625$; $\eta_p^2 = 0,00$), allocentrické úloze ($F[1,106] = 0,61$; $p = 0,438$; $\eta_p^2 = 0,03$) a allocentrické s oddálením ($F[1,105] = 0,14$; $p = 0,707$; $\eta_p^2 = 0,00$) nebyly signifikantní, což naznačuje, že mezi jednotlivými pokusy se neprojevil efekt učení v žádné testované úloze. Nepozorovali jsme ani signifikantní interakci mezi *APOE/BDNF* skupinami a jednotlivými pokusy, tedy žádná z kombinace polymorfismů neměla signifikantní vliv na efekt učení v egocentrické ($F[3,110] = 0,38$; $p = 0,767$; $\eta_p^2 = 0,05$), allocentrické ($F[3,106] = 1,48$; $p = 0,225$; $\eta_p^2 = 0,02$) ani allocentrické úloze s oddálením ($F[3,105] = 0,09$; $p = 0,964$; $\eta_p^2 = 0,00$).

Tabulka 4 Porovnání adjustovaných průměrných chyb ve vzdálenosti od cíle mezi skupinami v úlohách prostorové orientace u jedinců ve stádiu syndromu aMCI

(I) Skupina	(J) Skupina	Průměrný rozdíl (I-J)	p hodnota	95% konfidenční interval pro rozdíl	
				Dolní hranice	Horní hranice
<i>Egocentrická úloha</i>					
$\epsilon 4^+/BDNF^{Met}$	$\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$	0,485	0,045	0,006	0,963
	$\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$	0,812	0,013	0,120	1,505
	$\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$	0,586	0,028	0,043	1,129

$\epsilon 4^+ / BDNF^{Val/Val}$	$\epsilon 4^- / BDNF^{Met}$	0,328	0,654	-0,296	0,951
	$\epsilon 4^- / BDNF^{Val/Val}$	0,101	0,992	-0,351	0,553
$\epsilon 4^- / BDNF^{Met}$	$\epsilon 4^- / BDNF^{Val/Val}$	-0,226	0,938	-0,901	0,448
<i>Allocentrická úloha</i>					
$\epsilon 4^+ / BDNF^{Met}$	$\epsilon 4^+ / BDNF^{Val/Val}$	0,084	0,998	-0,415	0,582
	$\epsilon 4^- / BDNF^{Met}$	0,240	0,935	-0,470	0,951
	$\epsilon 4^- / BDNF^{Val/Val}$	0,161	0,970	-0,401	0,723
$\epsilon 4^+ / BDNF^{Val/Val}$	$\epsilon 4^- / BDNF^{Met}$	0,157	0,986	-0,480	0,794
	$\epsilon 4^- / BDNF^{Val/Val}$	0,078	0,998	-0,388	0,543
$\epsilon 4^- / BDNF^{Met}$	$\epsilon 4^- / BDNF^{Val/Val}$	-0,079	1,000	-0,768	0,609
<i>Allocentrická úloha s oddálením</i>					
$\epsilon 4^+ / BDNF^{Met}$	$\epsilon 4^+ / BDNF^{Val/Val}$	0,264	0,808	-0,335	0,864
	$\epsilon 4^- / BDNF^{Met}$	0,450	0,651	-0,405	1,306
	$\epsilon 4^- / BDNF^{Val/Val}$	0,246	0,917	-0,441	0,933
$\epsilon 4^+ / BDNF^{Val/Val}$	$\epsilon 4^- / BDNF^{Met}$	0,186	0,987	-0,581	0,953
	$\epsilon 4^- / BDNF^{Val/Val}$	-0,018	1,000	-0,591	0,555
$\epsilon 4^- / BDNF^{Met}$	$\epsilon 4^- / BDNF^{Val/Val}$	-0,204	0,987	-1,041	0,632

Poznámky. Lineární smíšený model. Průměrný rozdíl je prezentován ve standardních odchylkách. Tučně vyznačené hodnoty značí signifikantní rozdíl mezi skupinami ($p < 0,05$). Vysvětlivky: $\epsilon 4^- BDNF^{Val/Val}$, $APOE \epsilon 3/\epsilon 3$, $BDNF$ homozygoti pro Valin; $\epsilon 4^- BDNF^{Met}$, $APOE \epsilon 3/\epsilon 3$, $BDNF$ Val/Met nositelé; $\epsilon 4^+ BDNF^{Val/Val}$, $APOE \epsilon 3/\epsilon 4$, $BDNF$ homozygoti pro Valin; $\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$, $APOE \epsilon 3/\epsilon 4$, $BDNF$ Val/Met nositelé.

Účastníci bez kognitivního deficitu

Mezi účastníky bez kognitivního deficitu jsme pozorovali hlavní účinek $APOE/BDNF$ skupiny na výkon v allocentrické úloze ($F[3,127] = 3,83$; $p = 0,017$; $\eta_p^2 = 0,22$) a allocentrické úloze s oddálením ($F[3,69] = 3,35$; $p = 0,028$; $\eta_p^2 = 0,19$), kde riziková skupina $\epsilon 4^+ / BDNF^{Met}$ dosahovala méně přesného výkonu ve srovnání se skupinou $\epsilon 4^- / BDNF^{Val/Val}$ ($p = 0,047$ a $p = 0,048$). Odhadované rozdíly mezi jednotlivými skupinami byly okolo 0,5 SD v allocentrické úloze a 0,7 SD v allocentrické úloze s oddálením. V úloze na egocentrickou orientaci jsme nepozorovali signifikantní rozdíl ve výkonu mezi jednotlivými skupinami ($F[3,125] = 0,43$; $p = 0,732$; $\eta_p^2 = 0,02$).

Nepozorovali jsme rozdíly mezi jednotlivými pokusy ani interakci mezi $APOE/BDNF$ skupinou a výkonem v jednotlivých pokusech v žádné úloze prostorové orientace.

Tabulka 5 Porovnání adjustovaných průměrných chyb ve vzdálenosti od cíle mezi skupinami v úlohách prostorové orientace u jedinců bez kognitivního deficitu

(I) Skupina	(J) Skupina	Průměrný rozdíl (I-J)	p hodnota	95% konfidenční interval pro rozdíl	
				Dolní hranice	Horní hranice
<i>Egocentrická úloha</i>					
$\epsilon 4^+ / BDNF^{Met}$	$\epsilon 4^+ / BDNF^{Val/Val}$	-0,014	1,000	-0,477	0,449

	$\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$	0,002	1,000	-0,478	0,482
	$\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$	0,120	0,975	-0,315	0,555
$\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$	$\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$	0,016	1,000	-0,407	0,439
	$\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$	0,134	0,911	-0,237	0,505
$\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$	$\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$	0,118	0,961	-0,274	0,510
<i>Allocentrická úloha</i>					
$\epsilon 4^+/BDNF^{Met}$	$\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$	0,091	0,997	-0,412	0,594
	$\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$	0,080	0,999	-0,451	0,611
	$\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$	0,501	0,047	0,005	0,997
$\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$	$\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$	-0,011	1,000	-0,482	0,460
	$\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$	0,410	0,070	-0,021	0,841
$\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$	$\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$	0,421	0,093	-0,043	0,884
<i>Allocentrická úloha s oddálením</i>					
$\epsilon 4^+/BDNF^{Met}$	$\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$	0,223	0,949	-0,488	0,934
	$\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$	0,108	0,999	-0,645	0,862
	$\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$	0,705	0,048	0,004	1,406
$\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$	$\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$	-0,115	0,998	-0,805	0,575
	$\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$	0,482	0,224	-0,150	1,114
$\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$	$\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$	0,596	0,113	-0,083	1,276

Poznámky. Lineární smíšený model. Průměrný rozdíl je prezentován ve standardních odchyškách. Tučně vyznačené hodnoty značí signifikantní rozdíl mezi skupinami ($p < 0,05$). Vysvětlivky: $\epsilon 4^- BDNF^{Val/Val}$, $APOE \epsilon 3/\epsilon 3$, $BDNF$ homozygoti pro Valin; $\epsilon 4^- BDNF^{Met}$, $APOE \epsilon 3/\epsilon 3$, $BDNF$ Val/Met nositelé; $\epsilon 4^- BDNF^{Val/Val}$, $APOE \epsilon 3/\epsilon 4$, $BDNF$ homozygoti pro Valin; $\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$, $APOE \epsilon 3/\epsilon 4$, $BDNF$ Val/Met nositelé.

4.2.3 MRI charakteristiky a jejich asociace s prostorovou orientací

Účastníci ve stádiu syndromu aMCI

Za použití MANCOVA s kontrolou pro věk, vzdělání a pohlaví prokázala analýza signifikantní vztah mezi objemy mozkových struktur klíčových pro prostorovou orientaci (Wilkova lambda = 2,33; $p \leq 0,001$; $\eta_p^2 = 0,29$). V následných analýzách pro každou mozkovou strukturu zvlášť jsme pozorovali rozdíly mezi skupinami v objemech levého i pravého hipokampu ($F[3,85] = 7,13$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,24$ a $F[3,85] = 3,50$; $p = 0,020$; $\eta_p^2 = 0,14$) a objemech levého a pravého entorhinálního kortexu ($F[3,85] = 9,29$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,29$ a $F[3,85] = 5,34$; $p = 0,002$; $\eta_p^2 = 0,19$). Rozdíly v ostatních oblastech klíčových pro prostorovou orientaci nebyly významné ($F[3,85] \leq 1,74$; $p \geq 0,167$; $\eta_p^2 \leq 0,07$). Post hoc analýzy odhalily, že skupina $\epsilon 4^+/BDNF^{Met}$ měla signifikantně menší objem levého hipokampu a levého entorhinálního kortexu ve srovnání se skupinami $\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$ ($p = 0,019$ a $p = 0,004$) a $\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$ ($p = 0,001$ a $p = 0,020$) a menší objem pravého hipokampu a pravého entorhinálního kortexu ve srovnání se skupinou $\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$ ($p = 0,038$ a $p = 0,030$). Skupina $\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$ měla signifikantně menší objem levého a pravého hipokampu a pravého entorhinálního kortexu ve srovnání se

skupinou $\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$ ($p = 0,006$, $p = 0,020$ a $p = 0,001$) a objem levého entorhinálního kortexu ve srovnání se skupinami $\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$ ($p < 0,001$) a $\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$ ($p = 0,007$).

Výsledky korelačních analýz naznačily některé korelace mezi menšími objemy mozku s větší chybou ve vzdálenosti v úloze pro prostorovou orientaci, ale žádný z prezentovaných vztahů nezůstal signifikantní po Bonferonniho korekci pro vícečetná porovnání ($p < 0,005$). Podobně i při výpočtu vícerozměrnou lineární regresní analýzou s kontrolováním pro demografické charakteristiky nepřekročil žádný z nalezených vztahů Bonferonniho korekci pro vícečetná porovnání ($p < 0,005$).

Účastníci bez kognitivního deficitu

Test MANCOVA neprokázal žádný signifikantní vztah mezi *APOE/BDNF* skupinami a objemy v oblastech mozku klíčových pro orientační strategie (Wilkova $\lambda = 0,96$; $p = 0,532$; $\eta_p^2 = 0,20$). Zároveň jsme nepozorovali významný vztah mezi vybranými objemy mozku a výkonem v žádné z úloh prostorové orientace.

5 Diskuse

V první studii jsme se zaměřili na vztah mezi polymorfismem *BDNF Val66Met* společně v kombinaci s hlavním genetickým rizikovým faktorem pro nástup AN, *APOE* $\epsilon 4$, na kognici a mozkové struktury relevantní pro AN u pacientů ve stádiu syndromu aMCI. Zjistili jsme, že navzdory srovnatelnému skóru v globální kognitivní výkonnosti mezi skupinami, měřeno testem MMSE, kombinace rizikových alel *APOE* $\epsilon 4$ a *BDNF* Met souvisela se signifikantně horším výkonem v oblasti paměti ve srovnání s nositeli pouze jednoho nebo žádného rizikového polymorfismu. Konkrétně jsme zjistili, že nositelé kombinace *APOE* $\epsilon 4/BDNF Met měli horší výkonnost než *APOE* $\epsilon 3/BDNF Met a *APOE* $\epsilon 3/BDNF Val v oblasti paměti s oddáleným i s okamžitým vybavením. Nejsilnější efekt kombinace těchto polymorfismů byl pozorován v paměti s oddáleným vybavením, což naznačuje narušení epizodické paměti, které je typickým projevem časných stádií AN. V analýzách strukturálních dat jsme pozorovali výraznější atrofii pravého hipokampu u rizikové skupiny *APOE* $\epsilon 4/BDNF Met ve srovnání s *APOE* $\epsilon 3/BDNF Met, přestože všichni pacienti s aMCI mohou dle diagnostických kritérií již vykazovat mírnou atrofii mozku v těchto oblastech (Albert et al., 2011). V jiných sledovaných mozkových oblastech jsme nepozorovali výraznější atrofii ve vztahu ke konkrétní kombinaci polymorfismů *APOE* a *BDNF*. Tato zjištění naznačují, že u jedinců$$$$$

s kombinací *APOE* ϵ 4 a *BDNF* Met je narušení epizodické paměti výraznější i přes podobné strukturální změny v mozku.

Naše výsledky naznačují, že negativní efekt polymorfismu *BDNF* Met na kognici je větší v kombinaci s přítomností alely *APOE* ϵ 4 u jedinců ve stádiu aMCI, kteří mají výrazně vyšší pravděpodobnost rozvoje AN (Corder et al., 1993). Nositelé alely *APOE* ϵ 4 ve stádiu syndromu MCI mají velmi vysokou pravděpodobnost abnormální akumulace A β v mozkové tkáni (Lim et al., 2017; Mattsson et al., 2018), proto je jedním z možných vysvětlení negativního vlivu *APOE* ϵ 4/*BDNF* Met na paměť, že je zprostředkován skrze toxický efekt akumulace A β v mozku. Je pravdou, že v nedávno publikovaných studiích byl negativní efekt *APOE* ϵ 4 a *BDNF* Met na epizodickou paměť u jedinců bez kognitivního deficitu pozorován pouze u jedinců s pozitivním nálezem A β v mozku (Lim et al., 2014, 2015). Na základě těchto zjištění bylo uvažováno nad tím, že *BDNF* Met může ovlivňovat schopnost mozku kompenzovat toxicitu A β (Lim et al., 2015). V souladu s touto hypotézou bylo nedávno prokázáno, že alela *BDNF* Met skutečně zvyšuje náchylnost mozkové tkáně k toxickému efektu A β (Franzmeier et al., 2019). Je tedy možné, že přítomnost alely *BDNF* Met u nositelů *APOE* ϵ 4 potencuje negativní vliv zvýšené akumulace A β v mozku, a tím zhoršuje paměťový deficit v časném stádiu AN. Oproti tomu alela *BDNF* Val má zřejmě neutrální vliv na paměťové funkce (Kambeitz et al., 2012), který nebyl ovlivněn přítomností alely *APOE* ϵ 4 v naší studii, přestože nositelé *APOE* ϵ 4 skórovali o něco hůře ve srovnání s jedinci bez přítomnosti ϵ 4 alely. V longitudinální studii týmu Dr. Lim byl pozorován stabilní výkon v kognici po dobu 4,5 let u kognitivně starších jedinců s pozitivním A β v mozku, kteří byli nositelé kombinace *APOE* ϵ 3/*BDNF* Val i *APOE* ϵ 4/*BDNF* Val (Lim et al., 2015). Dohromady tato zjištění naznačují, že kombinace *BDNF* Met a *APOE* ϵ 4 u aMCI nositelů vede k výraznějšímu paměťovému deficitu, který může být způsoben narušenou funkcí BDNF nebo zvýšením působení toxicity A β v hipokampu.

Hlavním cílem druhé studie bylo prostudovat vztah mezi kombinací polymorfismů *APOE* a *BDNF* Val66Met, prostorovou orientací a objemy mozkových struktur, které funkci prostorové orientace ovlivňují u jedinců bez kognitivního deficitu a u jedinců ve stádiu syndromu aMCI. Naše výsledky naznačují, že kombinace rizikových alel *APOE* ϵ 4 a *BDNF* Met má vliv na horší prostorovou orientaci u jedinců s aMCI. Konkrétně jsme zjistili, že u nositelů *APOE* ϵ 4/*BDNF* Met je přítomen horší výkon v oblasti egocentrické prostorové orientace, přestože se skupiny nelišily v demografických charakteristikách, podtypech aMCI (aMCI_{sd} vs aMCI_{md}), globální kognitivní výkonnosti nebo míře

depresivní symptomatologie. Naše výsledky dále naznačují, že i u jedinců bez kognitivního deficitu kombinace polymorfismů *APOE* ϵ 4 a *BDNF* Met ovlivňuje prostorovou orientaci. Jedinci bez kognitivního deficitu, nositelé *APOE* ϵ 4/*BDNF* Met, dosahovali výrazně horšího výkonu v úloze allocentrické orientace ve srovnání s nositeli *APOE* ϵ 3/*BDNF* Val/Val alel. Egocentrická orientace, kde jsou prostorové informace o místech, objektech, vzdálenostech a úhlech kódovány z pozice vlastního těla navigátora v prostoru, je spojována s funkcemi dolního parietálního kortexu, včetně precunea (Weniger et al., 2011). Na funkci dolního parietálního kortexu má negativní vliv přítomnost alely *APOE* ϵ 4 (Chen et al., 2017; Koelewijn et al., 2019), u jejichž nositelů byla opakovaně pozorována méně přesná egocentrická orientace u jedinců ve stádiu syndromu aMCI (Laczó et al., 2010, 2011, 2014). Navíc se ukazuje, že hladiny BDNF proteinu jsou v této oblasti výrazně sníženy (Angelucci et al., 2011; Hock et al., 2000), a to zejména u nositelů alely *BDNF* Met (Egan et al., 2003). Tyto skutečnosti mohou vysvětlovat, proč u kombinace těchto dvou rizikových alel bylo přítomno výraznější narušení egocentrické orientace u jedinců s aMCI. Allocentrická orientace, ve které jsou místa a objekty kódovány nezávisle na poloze navigátora, je spojena s funkcemi struktur mediálního temporálního laloku, zejména s funkcí hipokampu (Maguire et al., 1998). V těchto oblastech, zejména v hipokampu a přilehlém entorhinálním kortexu, je výrazně snížena exprese BDNF (Narisawa-Saito et al., 1996), zejména v důsledku změn souvisejících s přítomností alely *APOE* ϵ 4 (Li et al., 2016; Mattson et al., 2018). V předchozích studiích byl pozorován vliv *APOE* ϵ 4 na méně přesný výkon v allocentrické orientaci u starších jedinců bez kognitivního deficitu (Berteau-Pavy et al., 2007), a také mladší jedinci bez kognitivního deficitu, nositelé *BDNF* Met, méně využívali allocentrickou strategii při řešení prostorové úlohy a preferovali jiný typ orientační strategie (Banner et al., 2011). Tato zjištění mohou vysvětlovat, proč kombinace alel *APOE* ϵ 4 a *BDNF* Met negativně ovlivňuje výkon v allocentrické prostorové orientaci u našich účastníků bez kognitivního deficitu.

Oblasti mozku, které regulují funkci prostorové orientace, byly také negativně ovlivněny přítomností kombinace polymorfismů *APOE* ϵ 4 a *BDNF* Met u jedinců s aMCI. Pozorovali jsme zmenšený objem hipokampu a entorhinálního kortexu u nositelů *APOE* ϵ 4/*BDNF* Met, což jsou struktury narušené časně v patogenezi AN a současně významné pro regulaci allocentrické prostorové orientace (Ekstrom et al., 2003; Maguire et al., 1998). Nepozorovali jsme vztah mezi kombinací *APOE* ϵ 4 a *BDNF* Met u jedinců s aMCI s objemy struktur dolního parietálního kortexu, precunea ani zadního

cingulárního kortexu, což jsou oblasti klíčové pro egocentrickou orientaci (Maguire et al., 1998; Weniger et al., 2011). V těchto oblastech jsou u pacientů s AN snižené hladiny BDNF proteinu (Hock et al., 2000) a pozorován hypometabolismus pomocí FDG-PET u *APOE* ϵ 4 nositelů (Reiman et al., 2005; Small et al., 2000), ale strukturální změny ve vztahu ke kombinaci polymorfismů *APOE* ϵ 4 a *BDNF* Met reportovány nebyly. Jedním z možných vysvětlení je fakt, že neuropatologické změny u AN vedou ke strukturálním změnám v oblasti parietálního kortexu později než v oblasti mediální temporální laloku (Braak & Braak, 1991), a tedy, že funkční změny v těchto oblastech vedoucí ke kognitivnímu deficitu předchází ty strukturální (Chetelat et al., 2003). Výraznější narušení v oblasti egocentrické orientace u jedinců s *APOE* ϵ 4 a *BDNF* Met alelami ve stádiu aMCI proto zatím nemusí být doprovázeno úbytkem objemu relevantních mozkových struktur. U jedinců bez kognitivního deficitu jsme nepozorovali vliv polymorfismů na strukturální změny.

6 Závěr

Naše výzkumná studie prokázala, že kombinace vysoce rizikových alel *APOE* ϵ 4 a *BDNF* Met je spojena s (1) poruchami epizodické paměti, (2) nejvýraznějším narušením egocentrické prostorové orientace a menšími objemy struktur mediální temporální laloku u jedinců s aMCI a (3) deficitem allocentrické prostorové orientace u jedinců bez kognitivního deficitu. Tato zjištění naznačují, že jedinci s aMCI, kteří jsou nositeli *APOE* ϵ 4 a *BDNF* Met, mohou mít pokročilejší patologii AN a vyšší riziko progresu do syndromu demence, a jedinci bez kognitivního deficitu mohou mít vyšší riziko kognitivního poklesu a progresu do stádia MCI. V našich výsledcích (v souladu s předchozími studii) testování epizodické paměti, na rozdíl od testování prostorové orientace, nerozlišovalo nositele *BDNF* Met od *BDNF* Val/Val mezi jedinci s *APOE* ϵ 4. Tato zjištění naznačují, že testování prostorové orientace dokáže odhalit nepříznivý vliv alely *BDNF* Met na kognici časněji nežli tradičně používané testy epizodické paměti.

Domníváme se, že tato informace může být klinicky významná, protože aMCI představuje heterogenní skupinu pacientů s odlišnou prognózou vývoje jejich stavu. Pokud naše výsledky potvrdí longitudinální studie, může být genetické vyšetření polymorfismů důležité pro identifikaci jedinců se zvýšeným rizikem, časnějším nástupem i rychlejší progresí AN. Stanovení genetických polymorfismů se může uplatnit rovněž v situaci, kdy nejsou k dispozici biomarkery CSF nebo PET, protože tato metoda je rychlá, levná a pro pacienta minimálně invazivní. Stanovení polymorfismů současně pro

APOE a *BDNF* může přispět k odhadu prognózy dalšího průběhu, k poradenství o primární a sekundární prevenci i k výběru pacientů pro klinické studie s novými léky.

7 Použitá literatura

- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 270–279.
- Alvarez, P., & Squire, L. R. (1994). Memory consolidation and the medial temporal lobe: A simple network model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(15), 7041–7045.
- Angelucci, F., Gelfo, F., De Bartolo, P., Caltagirone, C., & Petrosini, L. (2011). BDNF concentrations are decreased in serum and parietal cortex in immunotoxin 192 IgG-Saporin rat model of cholinergic degeneration. *Neurochemistry International*, 59(1), 1–4.
- Banner, H., Bhat, V., Etchamendy, N., Joober, R., & Bohbot, V. D. (2011). The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism is associated with reduced functional magnetic resonance imaging activity in the hippocampus and increased use of caudate nucleus-dependent strategies in a human virtual navigation task. *European Journal of Neuroscience*, 33(5), 968–977.
- Bateman, R. J., Xiong, C., Benzinger, T. L. S., Fagan, A. M., Goate, A., Fox, N. C., Marcus, D. S., Cairns, N. J., Xie, X., Blazey, T. M., Holtzman, D. M., Santacruz, A., Buckles, V., Oliver, A., Moulder, K., Aisen, P. S., Ghetti, B., Klunk, W. E., McDade, E., ... Morris, J. C. (2012). Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, 367(9), 795–804.
- Berteau-Pavy, F., Park, B., & Raber, J. (2007). Effects of sex and APOE ϵ 4 on object recognition and spatial navigation in the elderly. *Neuroscience*, 147(1), 6–17.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82(4), 239–259.
- Caselli, R. J., Dueck, A. C., Osborne, D., Sabbagh, M. N., Connor, D. J., Ahern, G. L., Baxter, L. C., Rapcsak, S. Z., Shi, J., Woodruff, B. K., Locke, D. E. C., Snyder, C. H., Alexander, G. E., Rademakers, R., & Reiman, E. M. (2009). Longitudinal Modeling of Age-Related Memory Decline and the APOE ϵ 4 Effect. *New England Journal of Medicine*, 361(3), 255–263.
- Chen, Y., Liu, Z., Zhang, J., Chen, K., Yao, L., Li, X., Gong, G., Wang, J., & Zhang, Z. (2017). Precuneus degeneration in nondemented elderly individuals with APOE ϵ 4: Evidence from structural and functional MRI analyses. *Human Brain Mapping*, 38(1), 271–282.
- Chetelat, G., Desgranges, B., de la Sayette, V., Viader, F., Berkouk, K., Landeau, B., Lalevée, C., Le Doze, F., Dupuy, B., Hannequin, D., Baron, J.-C., & Eustache, F. (2003). Dissociating atrophy and hypometabolism impact on episodic memory in mild cognitive impairment. *Brain*, 126(9), 1955–1967.
- Cohen, R. M., Small, C., Lalonde, F., Friz, J., & Sunderland, T. (2001). Effect of apolipoprotein E genotype on hippocampal volume loss in aging healthy women. *Neurology*, 57(12), 2223–2228.

- Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., Roses, A. D., Haines, J. L., & Pericak-Vance, M. A. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science (New York, N.Y.)*, *261*(5123), 921–923.
- Coughlan, G., Laczó, J., Hort, J., Minihane, A.-M., & Hornberger, M. (2018). Spatial navigation deficits — overlooked cognitive marker for preclinical Alzheimer disease? *Nature Reviews Neurology*, *14*(8), 496–506.
- Deinhardt, K., & Chao, M. V. (2014). Shaping neurons: Long and short range effects of mature and proBDNF signalling upon neuronal structure. *Neuropharmacology*, *76*, 603–609.
- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., Zaitsev, E., Gold, B., Goldman, D., Dean, M., Lu, B., & Weinberger, D. R. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, *112*(2), 257–269.
- Ekstrom, A. D., Kahana, M. J., Caplan, J. B., Fields, T. A., Isham, E. A., Newman, E. L., & Fried, I. (2003). Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature*, *425*(6954), 184–188.
- Farlow, M. R., He, Y., Tekin, S., Xu, J., Lane, R., & Charles, H. C. (2004). Impact of APOE in mild cognitive impairment. *Neurology*, *63*(10), 1898–1901.
- Franzmeier, N., Ren, J., Damm, A., Monté-Rubio, G., Boada, M., Ruiz, A., Ramirez, A., Jessen, F., Düzel, E., Rodríguez Gómez, O., Benzinger, T., Goate, A., Karch, C. M., Fagan, A. M., McDade, E., Buerger, K., Levin, J., Duering, M., Dichgans, M., ... Ewers, M. (2019). The BDNFVal66Met SNP modulates the association between beta-amyloid and hippocampal disconnection in Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry*, 1–15.
- Hixson, J. E., & Vernier, D. T. (1990). Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *Journal of Lipid Research*, *31*(3), 545–548.
- Ho, B.-C., Milev, P., O'Leary, D. S., Librant, A., Andreasen, N. C., & Wassink, T. H. (2006). Cognitive and magnetic resonance imaging brain morphometric correlates of brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Archives of General Psychiatry*, *63*(7), 731–740.
- Hock, C., Heese, K., Hulette, C., Rosenberg, C., & Otten, U. (2000). Region-Specific Neurotrophin Imbalances in Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, *57*(6), 846–851.
- Hort, J., Glosová, L., Vyhnálek, M., Bojar, M., Škoda, D., & Hladíková, M. (2007). Tau protein a beta amyloid v likvoru u Alzheimerovy choroby. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*, *70*(1), 30–36.
- Hort, J., Laczó, J., Vyhnálek, M., Bojar, M., Bureš, J., & Vlček, K. (2007). Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(10), 4042–4047.
- Kambeitz, J. P., Bhattacharyya, S., Kambeitz-Ilankovic, L. M., Valli, I., Collier, D. A., & McGuire, P. (2012). Effect of BDNF val66met polymorphism on declarative memory and its neural substrate: A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *36*(9), 2165–2177.
- Karnik, M. S., Wang, L., Barch, D. M., Morris, J. C., & Csernansky, J. G. (2010). BDNF polymorphism rs6265 and hippocampal structure and memory performance in healthy control subjects. *Psychiatry Research*, *178*(2), 425–429.
- Kennedy, K. M., Reese, E. D., Horn, M. M., Sizemore, A. N., Unni, A. K., Meerbrey,

- M. E., Kalich, A. G., & Rodrigue, K. M. (2015). BDNF val66met polymorphism affects aging of multiple types of memory. *Brain Research*, *1612*, 104–117.
- Koelewijn, L., Lancaster, T. M., Linden, D., Dima, D. C., Routley, B. C., Magazzini, L., Barawi, K., Brindley, L., Adams, R., Tansey, K. E., Bompas, A., Tales, A., Bayer, A., & Singh, K. (2019). Oscillatory hyperactivity and hyperconnectivity in young APOE- ϵ 4 carriers and hypoconnectivity in Alzheimer's disease. *ELife*, *8*, e36011.
- Laczó, J., Anel, R., Nedelska, Z., Vyhnaek, M., Vlcek, K., Crutch, S., Harrison, J., & Hort, J. (2017). Exploring the contribution of spatial navigation to cognitive functioning in older adults. *Neurobiology of Aging*, *51*, 67–70.
- Laczó, J., Anel, R., Vlček, K., Macoška, V., Vyhnálek, M., Tolar, M., Bojar, M., & Hort, J. (2011). Spatial Navigation and APOE in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Neurodegenerative Diseases*, *8*(4), 169–177.
- Laczó, J., Anel, R., Vyhnaek, M., Matoska, V., Kaplan, V., Nedelska, Z., Lerch, O., Gazova, I., Moffat, S. D., & Hort, J. (2015). The effect of TOMM40 on spatial navigation in amnesic mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, *36*(6), 2024–2033.
- Laczó, J., Anel, R., Vyhnaek, M., Vlcek, K., Magerova, H., Varjassyova, A., Nedelska, Z., Gazova, I., Bojar, M., Sheardova, K., & Hort, J. (2012). From Morris Water Maze to Computer Tests in the Prediction of Alzheimer's Disease. *Neurodegenerative Diseases*, *10*(1–4), 153–157.
- Laczó, J., Anel, R., Vyhnaek, M., Vlcek, K., Magerova, H., Varjassyova, A., Tolar, M., & Hort, J. (2010). Human analogue of the morris water maze for testing subjects at risk of Alzheimer's disease. *Neuro-Degenerative Diseases*, *7*(1–3), 148–152.
- Laczó, J., Anel, R., Vyhnaek, M., Vlcek, K., Nedelska, Z., Matoska, V., Gazova, I., Mokrisova, I., Sheardova, K., & Hort, J. (2014). APOE and spatial navigation in amnesic MCI: Results from a computer-based test. *Neuropsychology*, *28*(5), 676–684.
- Laczó, J., Vlček, K., Vyhnálek, M., Vajnerová, O., Ort, M., Holmerová, I., Tolar, M., Anel, R., Bojar, M., & Hort, J. (2009). Spatial navigation testing discriminates two types of amnesic mild cognitive impairment. *Behavioural Brain Research*, *202*(2), 252–259.
- Li, B., Shi, J., Gutman, B. A., Baxter, L. C., Thompson, P. M., Caselli, R. J., Wang, Y., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2016). Influence of APOE Genotype on Hippocampal Atrophy over Time - An N=1925 Surface-Based ADNI Study. *PLOS ONE*, *11*(4), e0152901.
- Li, T., Jiang, L., Zhang, X., & Chen, H. (2009). In-vitro effects of brain-derived neurotrophic factor on neural progenitor/stem cells from rat hippocampus. *Neuroreport*, *20*(3), 295–300.
- Lim, Y. Y., Mormino, E. C., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2017). APOE genotype and early β -amyloid accumulation in older adults without dementia. *Neurology*, *89*(10), 1028–1034.
- Lim, Y. Y., Villemagne, V. L., Laws, S. M., Ames, D., Pietrzak, R. H., Ellis, K. A., Harrington, K., Bourgeat, P., Bush, A. I., Martins, R. N., Masters, C. L., Rowe, C. C., Maruff, P., & Group, for the A. R. (2014). Effect of BDNF Val66Met on Memory Decline and Hippocampal Atrophy in Prodromal Alzheimer's Disease: A Preliminary Study. *PLoS ONE*, *9*(1), e86498.
- Lim, Y. Y., Villemagne, V. L., Laws, S. M., Pietrzak, R. H., Snyder, P. J., Ames, D., Ellis, K. A., Harrington, K., Rembach, A., Martins, R. N., Rowe, C. C., Masters, C. L., & Maruff, P. (2015). APOE and BDNF polymorphisms moderate amyloid β -

- related cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry*, 20(11), 1322–1328.
- Maguire, E. A., Burgess, N., Donnett, J. G., Frackowiak, R. S. J., Frith, C. D., & O'Keefe, J. (1998). Knowing where and getting there: A human navigation network. *Science*, 280(5365), 921–924.
- Mattson, M. P., Moehl, K., Ghena, N., Schmaedick, M., & Cheng, A. (2018). Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(2), 81–94.
- Mattsson, N., Groot, C., Jansen, W. J., Landau, S. M., Villemagne, V. L., Engelborghs, S., Mintun, M. M., Lleo, A., Molinuevo, J. L., Jagust, W. J., Frisoni, G. B., Ivanoiu, A., Chételat, G., Resende de Oliveira, C., Rodrigue, K. M., Kornhuber, J., Wallin, A., Klimkiewicz-Mrowiec, A., Kandimalla, R., ... Ossenkoppele, R. (2018). Prevalence of the apolipoprotein E ϵ 4 allele in amyloid β positive subjects across the spectrum of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(7), 913–924.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 7(3), 263–269.
- Miranda, M., Morici, J. F., Zanoni, M. B., & Bekinschtein, P. (2019). Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13, 363.
- Narisawa-Saito, M., Wakabayashi, K., Tsuji, S., Takahashi, H., & Nawa, H. (1996). Regional specificity of alterations in NGF, BDNF and NT-3 levels in Alzheimer's disease. *NeuroReport*, 7(18), 2925–2928.
- Panja, D., & Bramham, C. R. (2014). BDNF mechanisms in late LTP formation: A synthesis and breakdown. *Neuropharmacology*, 76, 664–676.
- Rawle, M. J., Davis, D., Bendayan, R., Wong, A., Kuh, D., & Richards, M. (2018). Apolipoprotein-E (ApoE) ϵ 4 and cognitive decline over the adult life course. *Translational Psychiatry*, 8(1), 18.
- Reiman, E. M., Chen, K., Alexander, G. E., Caselli, R. J., Bandy, D., Osborne, D., Saunders, A. M., & Hardy, J. (2005). From The Cover: Correlations between apolipoprotein E 4 gene dose and brain-imaging measurements of regional hypometabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(23), 8299–8302.
- Rstudio Team. (2016). *RStudio: Integrated Development Environment for R*. RStudio, Inc. <http://www.rstudio.com/>
- Saunders, A. M., Hulette, C., Welsh-Bohmer, K. A., Schmechel, D. E., Crain, B., Burke, J. R., Alberts, M. J., Strittmatter, W. J., Breitner, J. C. S., Rosenberg, C., Scott, S. V., Gaskell, P. C., Pericak-Vance, M. A., & Roses, A. D. (1996). Specificity, sensitivity, and predictive value of apolipoprotein-E genotyping for sporadic Alzheimer's disease. *The Lancet*, 348(9020), 90–93.
- Schofield, P. R., Williams, L. M., Paul, R. H., Gatt, J. M., Brown, K., Luty, A., Cooper, N., Grieve, S., Dobson-Stone, C., Morris, C., Kuan, S. A., & Gordon, E. (2009). Disturbances in selective information processing associated with the BDNF Val66Met polymorphism: Evidence from cognition, the P300 and fronto-hippocampal systems. *Biological Psychology*, 80(2), 176–188.
- Sheardova, K., Vyhnalek, M., Nedelska, Z., Laczo, J., Andel, R., Marciniak, R.,

- Cerman, J., Lerch, O., & Hort, J. (2019). Czech Brain Aging Study (CBAS): prospective multicentre cohort study on risk and protective factors for dementia in the Czech Republic. *BMJ Open*, *9*(12), e030379.
- Shine, J. P., Valdés-Herrera, J. P., Hegarty, M., & Wolbers, T. (2016). The human retrosplenial cortex and thalamus code head direction in a global reference frame. *Journal of Neuroscience*, *36*(24), 6371–6381.
- Singer, J. D., & Willett, J. B. (2009). Applied Longitudinal Data Analysis: Modeling Change and Event Occurrence. In *Applied Longitudinal Data Analysis: Modeling Change and Event Occurrence*. Oxford University Press.
- Small, B. J., Basun, H., & Bäckman, L. (1998). Three-year changes in cognitive performance as a function of apolipoprotein E genotype: Evidence from very old adults without dementia. *Psychology and Aging*, *13*(1), 80–87.
- Small, G. W., Ercoli, L. M., Silverman, D. H., Huang, S. C., Komo, S., Bookheimer, S. Y., Lavretsky, H., Miller, K., Siddarth, P., Rasgon, N. L., Mazziotta, J. C., Saxena, S., Wu, H. M., Mega, M. S., Cummings, J. L., Saunders, A. M., Pericak-Vance, M. A., Roses, A. D., Barrio, J. R., & Phelps, M. E. (2000). Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *97*(11), 6037–6042.
- Strauss, J., Barr, C. L., George, C. J., Ryan, C. M., King, N., Shaikh, S., Kovacs, M., & Kennedy, J. L. (2004). BDNF and COMT polymorphisms: Relation to memory phenotypes in young adults with childhood-onset mood disorder. *NeuroMolecular Medicine*, *5*(3), 181–192.
- Tabachnick, B. G., & Fidell, L. S. (2007). *Using Multivariate Statistics*. Allyn & Bacon.
- Weniger, G., Ruhleder, M., Lange, C., Wolf, S., & Irle, E. (2011). Egocentric and allocentric memory as assessed by virtual reality in individuals with amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, *49*(3), 518–527.

8 Seznam publikací

Kumulativní IF₂₀₂₀ = 34.608, Scopus: H-index: 4, citace 70 ke dni 23. 12. 2020

8.1 Původní vědecké práce in extenso, které jsou podkladem disertace

- Cechova, K.**, Andel, R., Angelucci, F., Chmatalova, Z., Markova, H., Laczó, J., Vyhnalek, M., Matoska, V., Kaplan, V., Nedelska, Z., Ward, D. D., & Hort, J. (2020). Impact of APOE and BDNF Val66Met Gene Polymorphisms on Cognitive Functions in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, *73*(1), 247–259. **IF₂₀₁₉ 3.909**
- Laczó, J. *, **Cechova, K. ***, Parizkova, M., Lerch, O., Andel, R., Matoska, V., Kaplan, V., Matuskova, V., Nedelska, Z., Vyhnalek, M., & Hort, J. (2020). The Combined Effect of APOE and BDNF Val66Met Polymorphisms on Spatial Navigation in Older Adults. *Journal of Alzheimer's Disease*, *78*(4), 1473–1492. **IF₂₀₁₉ 3.909**

* Sdílené prvoautorství

8.2 Přehledové články vztahující se k tématu disertace

Čechová, K., Chmátalová, Z., Matušková, V., Mařoška, V., & Hort, J. (2020). APOE a BDNF jako rizikové genetické markery pro predikci nástupu a rozvoje kognitivního deficitu při Alzheimerově nemoci. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 83/116(3), 257–262. **IF₂₀₁₉ 0.377**

Brown, D. T., Vickers, J. C., Stuart, K. E., **Cechova, K.**, & Ward, D. D. (2020). The BDNF Val66Met Polymorphism Modulates Resilience of Neurological Functioning to Brain Ageing and Dementia: A Narrative Review. *Brain Sciences*, 10(4), 195. **IF₂₀₁₉ 3.332**

Angelucci, F., **Čechová, K.**, Průša, R., & Hort, J. (2019). Amyloid beta soluble forms and plasminogen activation system in Alzheimer's disease: Consequences on extracellular maturation of brain-derived neurotrophic factor and therapeutic implications. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 25(3), 303–313. **IF₂₀₁₉ 4.074**

8.3 Původní vědecké práce *in extenso* bez vztahu k tématu disertace

Jester, D. J., Andel, R., **Cechová, K.**, Laczó, J., Lerch, O., Marková, H., Nikolai, T., Vyhnálek, M., & Hort, J. (2020). Cognitive Phenotypes of Older Adults with Subjective Cognitive Decline and Amnesic Mild Cognitive Impairment: The Czech Brain Aging Study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1-14. **IF₂₀₁₉ 2.576**

Nikolai, T., **Cechova, K.**, Bukacova, K., Fendrych Mazancova, A., Markova, H., Bezdicek, O., Hort, J., & Vyhnalek, M. (2020). Delayed matching to sample task 48: assessment of malingering with simulating design. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 1–15. **IF₂₀₁₉ 1.750**

Markova, H., Nikolai, T., Mazancova, A. F., **Cechova, K.**, Sheardova, K., Georgi, H., Kopecek, M., Laczó, J., Hort, J., & Vyhnalek, M. (2019). Differences in Subjective Cognitive Complaints Between Non-Demented Older Adults from a Memory Clinic and the Community. *Journal of Alzheimer's Disease*, 70(1), 61–73. **IF₂₀₁₉ 3.909**

Matuskova, V., Nikolai, T., Markova, H., **Cechova, K.**, Laczó, J., Hort, J., & Vyhnalek, M. (2020). Neuropsychiatrické symptomy jako časná manifestace Alzheimerovy nemoci. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 83/116(1), 64–72. **IF₂₀₁₉ 0.377**

Bolceková, E., **Čechová, K.**, Markova, H., Johanidesová, S., Štěpánková, H., & Kopeček, M. (2016). Kresba jízdního kola – validizační studie pro syndrom demence. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 112(4), 416–423. **IF₂₀₁₉ 0.377**

8.1 Přehledové články bez vztahu k tématu disertace

Angelucci, F., **Cechova, K.**, Amlerova, J., & Hort, J. (2019). Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, 16(1), 108. **IF₂₀₁₉ 5.793**

Angelucci, F., **Cechova, K.**, Valis, M., Kuca, K., Zhang, B., & Hort, J. (2019). MicroRNAs in Alzheimer's disease: Diagnostic markers or therapeutic agents? *Frontiers in Pharmacology*, 10(665). **IF₂₀₁₉ 4.225**

8.2 Monografie

Čechová, K., Mazancova, A. F., Marková, H., Cerman, J., Lerch, O., Sheardová, K., Šumec, R., Maková, T., Andresová, J., Příhodová, A., Babej, S., Dostálová, L., Růžička, V., & Vaňková, H. (2019). *V bludišti jménem Alzheimer* (K. Čechová, A. F. Mazancova, & H. Marková (eds.); 1st ed.). Albatros media a.s.

8.3 Kapitoly v knize

Xie, C., Aman, Y., Frank, J., Donate-Lagartos, M. J., Gudmundsrud, R., **Cechova, K.**, Liu, S., Vyhnalek, M., & Fang, E. F. (2021). Molecular mechanisms of NAD⁺-mediated regulation of autophagy and mitophagy and its therapeutic potential in Alzheimer's disease. In *Autophagy in Health and Disease 2*. Elsevier Inc. (v recenzním řízení)

Laurnová, A., Filipovská, T., **Čechová, K.**, Kasal, M., Vevera, J., & Roth, J. (2020). Specifické poruchy osobnosti. In T. Uhrová & J. Roth (Eds.), *Neuropsychiatrie* (1st ed., pp. 522–532). Maxdorf.

Vevera, J., Hudeček, J., **Čechová, K.**, & Fiala, O. (2020). Agrese a násilné chování. In T. Uhrová & J. Roth (Eds.), *Neuropsychiatrie* (1st ed., pp. 505–514). Maxdorf.