

**Univerzita Karlova**

**2. lékařská fakulta**

Doktorský studijní program: Neurovědy



**MUDr. Ondřej Lerch**

Využití pokročilých zobrazovacích metod k hodnocení strukturálních změn a jejich kognitivních korelátů v časně diagnostice neurodegenerativních onemocnění mozku

*Advanced neuroimaging methods and their use in evaluation of structural changes of the brain and their cognitive correlates in early diagnosis of neurodegenerative disorders*

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Jakub Hort, Ph.D.

Konzultant: prof. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.

Praha, 2022

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem disertační 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, 30.5. 2022

Ondřej Lerch

.....

### **Poděkování:**

Na tomto místě bych rád v první řadě poděkoval svému školiteli prof. MUDr. Jakubu Hortovi, Ph.D. a svému konzultantovi prof. MUDr. Janu Laczó, Ph.D. za jejich vedení, podporu, nespočetné cenné konzultace a rady a jejich nevyčerpatelnou trpělivost. Dále bych rád poděkoval svým kolegům a spoluautorům z Kognitivního centra při Neurologické klinice 2.LF UK a FN Motol a týmu Czech Brain Aging Study – doc. MUDr. Martinu Vyhnálkovi, Ph.D., MUDr. Kateřině Sheardové, Ph.D., MUDr. Martině Laczó, MUDr. Zuzaně Nedelské, MUDr. Jiřímu Cermanovi, Ph.D., Ing. Miroslavu Ullerovi, RNDr. Mgr. Kateřině Veverové, Ph.D., Mgr. Haně Horákové, Ph.D., Mgr. Veronice Matuškové, MUDr. Juraji Sečnickovi, Ph.D., MUDr. Julii Novákové Martínkové, MUDr. Ivaně Wolfové, MUDr. Ivaně Trubačik Mokrišové, Ph.D, paní Vladěce Fulínové a Monice Kseňákové za dlouhodobě skvělou profesionální spolupráci. V neposlední řadě bych rád poděkoval celé svojí rodině a zejména své manželce MUDr. Tereze Lerchové, Ph.D. za jejich trpělivost, lásku, péči a podporu, bez kterých by tato práce nikdy nemohla vzniknout.

# **Využití pokročilých zobrazovacích metod k hodnocení strukturálních změn a jejich kognitivních korelátů v časně diagnostice neurodegenerativních onemocnění mozku**

## **Abstrakt**

Neurodegenerativní onemocnění tvoří nesourodou skupinu chorob, charakterizovanou zánikem specifických neuronálních populací na podkladě ukládání depozit patologicky změněného proteinu do mozkové tkáně. Strukturálním korelátem těchto patologických změn je mozková atrofie. Nejčastějším neurodegenerativním onemocněním je Alzheimerova nemoc (AN). Mezi charakteristické znaky AN patří cholinergní deficit, podmíněný atrofií bazálního telencefala (BF), a atrofie mediálního temporálního laloku (MTL). Recentní pokroky v zobrazovacích metodách a technikách zpracování obrazu umožňují měření atrofie jednotlivých struktur na úrovni podjader. Cílem této disertační práce bylo zkoumat možnosti využití zobrazovacích metod k hodnocení strukturálních změn a jejich kognitivních korelátů v časně diagnostice neurodegenerací, zejména zhodnocení přínosu segmentace podstruktur BF a MTL v časně a diferenciální diagnostice AN, jejich vzájemných vztahů a kognitivních korelátů. Potvrdili jsme, že rozdíly v atrofií jednotlivých podstruktur BF a MTL a mohou přispět k diagnostice časných stadií AN, a že hodnocení atrofie zadního hipokampu a posteromediálního entorhinálního kortexu může mít význam v diferenciální diagnostice neurodegenerací. Prokázali jsme, že existuje úzká korelace mezi atrofií BF podjader Ch1-2 a Ch4p a struktur MTL, a že role těchto struktur v procesech allocentrické prostorové navigace a prostorové separace vzorů je plně mediována hipokampem, zejména jeho zadní částí. Naše výsledky ukazují, že segmentace podstruktur BF a MTL má význam pro časnou a diferenciální diagnostiku AN. Ve spojení s analýzou vzorců atrofie a strojového učení by se mohla stát základem pro tvorbu citlivých, dostupných a neinvazivních diagnostických nástrojů umožňujících včasný záchyt AN.

## **Klíčová slova**

Alzheimerova nemoc, bazální telencefalon, entorhinální kortex, hipokampus, mírná kognitivní porucha, prostorová navigace, prostorová separace vzorů, strukturální MRI

# **Advanced neuroimaging methods and their use in evaluation of structural changes of the brain and their cognitive correlates in early diagnosis of neurodegenerative disorders**

## **Abstract**

Neurodegenerative diseases are a heterogeneous group of diseases characterized by the loss of specific neuronal populations caused by the deposition of pathologically altered proteins into the brain tissue. The structural correlate of these pathological changes is a brain atrophy. The most common neurodegenerative disease is Alzheimer's disease (AN). The cholinergic deficit, caused by atrophy of the basal telencephalon (BF), and atrophy of the medial temporal lobe (MTL) are among the hallmarks of AN. Recent advances in imaging methods and image processing techniques have made it possible to measure atrophy at the level of substructures. The aim of this dissertation was to evaluate the potential utility of imaging methods in the assessment of structural changes and their cognitive correlates in the early diagnosis of neurodegeneration, in particular to evaluate the utility of segmentation of the BF nuclei and MTL substructures in the early and differential diagnosis of AN, their mutual relationships and cognitive correlates. We confirmed that differences in atrophy of individual BF and MTL substructures may be utilized in the diagnosis of early stages of AN, and that assessment of atrophy of the posterior hippocampus and posteromedial entorhinal cortex may help in the differential diagnosis of neurodegenerative diseases. We have shown that there is a close correlation between atrophy of the BF nuclei Ch1-2 and Ch4p and MTL structures, and that the role of these structures in the processes of allocentric spatial navigation and spatial pattern separation is fully mediated by the hippocampus, particularly its posterior part. Our findings suggest that segmentation of BF and MTL substructures may be utilized in early and differential diagnosis of AN. In conjunction with atrophy pattern analysis and machine learning techniques, it could become the basis for the development of sensitive, accessible and non-invasive diagnostic tools allowing early detection of AN.

**Keywords:** Alzheimer's disease, basal forebrain, entorhinal cortex, hippocampus, mild cognitive impairment, spatial navigation, spatial pattern separation, structural MRI

## Seznam zkratek

A $\beta$  = amyloid beta

aIEC = anterolaterální entorhinální kůra

aMCI = amnestická mírná kognitivní porucha (z angl. amnesic mild cognitive impairment)

ApoE = Apolipoprotein E

AN = Alzheimerova nemoc

ANOVA = analýza rozptylu (z angl. analysis of variance)

ANTs = Advanced Normalization Tools (softwarový balíček)

ASL = arterial spin labeling

aSN = allocentrická prostorová navigace (z angl. allocentric spatial navigation)

BAI = Beckova škála úzkosti (z angl. Beck Anxiety Inventory)

BF = basální telencefalón (z angl. basal forebrain)

BOLD = závislé na hladině kyslíku (z angl. blood oxygenation level dependent)

BNT = Bostonský test pojmenování (z angl. Boston naming test)

CA = Cornu ammonis

CFI = srovnávací index shody (z angl. comparative fit index)

CI = konfidenční interval (z angl. confidence interval)

CBAS = Czech Brain Aging Study, Česká studie stárnutí

CDT = test hodin (z angl. Clock Drawing Test)

CNS = centrální nervový systém

CSF = mozkomíšní mok (z angl. cerebrospinal fluid)

DLB = demence s Lewyho tělísky

dMRI = difusní magnetická resonance

E4 =  $\epsilon$ 4 alela apolipoproteinu E

EC = entorhinální kůra (z angl. entorhinal cortex)

eTIV = odhadovaný celkový nitrolební objem (z angl. estimated total intra cranial volume)

FA = frakční anisotropie

FDG = fluorodeoxyglukóza

FTLD = frontotemporální lobární degenerace

fMRI = funkční magnetická resonance

GDS = geriatrická škála úzkosti (z angl. geriatric depression scale)

hMWM = lidská varianta Morrisova vodního bludiště (z angl. human Morris Water Maze)

LTP = dlouhodobá potenciace (z angl. long term potentiation)

MANOVA = vícečetná analýza rozptylu (z angl. multivariate analysis of variance)

MCI = mírná kognitivní porucha (z angl. mild cognitive impairment)

MD = průměrná difusivita (z angl. mean diffusivity)

MMSE = Mini-mental state examination

MNI = Montrealský neurologický institut

MRI = zobrazení magnetickou resonancí (z angl. magnetic resonance imaging)

MTL = mediální temporální lalok

naMCI = neamnestická mírná kognitivní porucha (z angl. non-amnesic mild cognitive impairment)

NFT = neurofibrilární klubka (z ang. neurofibrillary tangles)

NSP = nucleus subputaminalis

PDD = parkinsonova nemoc s demencí (z angl. parkinson disease dementia)

PET = pozitronová emisní tomografie

PFC = prefrontální kůra (z angl. prefrontal cortex)

pmEC = posteromediální entorhinální kůra

RAVLT = Paměťový test učení (z angl. Rey Auditory Verbal Learning test)

ROCFT = Rey-Osterriethova komplexní figura (z angl. Rey-Osterrieth Complex Figure Test)

RMSEA = aproximace střední kvadratické chyby (root mean square error of approximation)

SCD = subjektivní kognitivní pokles (z angl. subjective cognitive decline)

SD = směrodatná odchylka (z angl. standard deviation)

SEM = modelování pomocí strukturálních rovnic (z ang. structural equation modeling)

SK = standardizovaný koeficient

SRMR = standardizovaná střední kvadratická chyba reziduí (z angl. standardized root mean square residual)

SUVR = standardized uptake value ratio

TMT = test cesty (z angl. Trail Making Test)

VaD = Vaskulární demence

WAIS-III = Wechslerovy škála inteligence (Wechsler Adult Intelligence Scale)

WMS-III = třetí revize Wechslerovy paměťové škály (Wechsler Memory Scale—ThirdRevision)

# Obsah

<b>1. ÚVOD</b> .....	<b>10</b>
1.1. NEURODEGENERATIVNÍ ONEMOCNĚNÍ .....	10
1.2. ALZHEIMEROVA NEMOC.....	11
1.2.1. Průběh Alzheimerovy nemoci.....	11
1.2.2. Genetické rizikové faktory Alzheimerovy nemoci.....	14
1.2.3. Mozková atrofie u Alzheimerovy nemoci.....	15
1.2.4. Postižení kognitivních funkcí u Alzheimerovy nemoci.....	21
1.2.5. Metabolické markery Alzheimerovy nemoci v likvoru .....	23
1.3. ZOBRAZOVAČÍ METODY V DIAGNOSTICE ALZHEIMEROVY NEMOCI A DALŠÍCH NEURODEGENERATIVNÍCH ONEMOCNĚNÍ ...	24
1.3.1. Magnetická resonance.....	25
1.3.2. Pozitronová emisní tomografie.....	29
1.3.3. DaTSCAN .....	32
1.3.4. MIBG .....	32
<b>2. CÍLE A HYPOTÉZY</b> .....	<b>33</b>
<b>3. METODIKA</b> .....	<b>35</b>
3.1. SOUBOR ÚČASTNÍKŮ .....	35
3.1.1. Česká studie stárnutí mozku – Czech Brain Aging Study.....	35
3.1.2. Účastníci studie č. 1 .....	35
3.1.3. Účastníci studie č. 2 .....	36
3.1.4. Účastníci studie č. 3 .....	36
3.1.5. Účastníci studie č. 4 .....	37
3.2. GENETICKÉ VYŠETŘENÍ POLYMORFISMŮ APOE .....	38
3.3. NEUROPSYCHOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ .....	38
3.4. EXPERIMENTÁLNÍ NEUROPSYCHOLOGIE .....	39
3.4.1. Vyšetření prostorové separace – studie č. 2 a 3.....	39
3.4.2. Vyšetření prostorové kognice – studie č. 4.....	40
3.5. ANALÝZA MRI .....	41
3.5.1. Akvizice MRI snímků .....	41
3.5.2. Studie č. 1.....	41
3.5.3. Studie č. 2.....	43
3.5.4. Studie č. 3.....	43
3.5.5. Studie č. 4.....	46
3.6. STATISTICKÁ ANALÝZA .....	46
3.6.1. Studie č. 1.....	46
3.6.2. Studie č. 2.....	46



3.6.3. Studie č. 3.....	48
3.6.4. Studie č.4.....	49
<b>4. VÝSLEDKY.....</b>	<b>52</b>
4.1. STUDIE Č. 1.....	52
4.1.1. Charakteristika účastníků .....	52
4.1.2. Volumetrie hipokampu a bazálního telencefala .....	52
4.2. STUDIE Č. 2.....	53
4.2.1. Charakteristika účastníků .....	53
4.2.2. Analýza MRI .....	54
4.2.3. Mediační analýza .....	54
4.3. STUDIE Č. 3.....	55
4.3.1. Charakteristika účastníků .....	55
4.3.2. Analýza MRI .....	56
4.3.3. Mediační analýza.....	57
4.3.4. Segmentační metriky .....	57
4.4. STUDIE Č. 4.....	58
4.4.1. Charakteristika účastníků .....	58
4.4.2. Souvislosti mezi mozkovými strukturami a allocentrickou prostorovou navigací.....	59
4.4.3. Modelování strukturálních rovnic .....	59
<b>5. DISKUSE .....</b>	<b>64</b>
5.1. PŘÍNOS SEGMENTACE PODJADER BAZÁLNÍHO TELECEFALA A PODSTRUKTUR MEDIÁLNÍHO TEMPORÁLNÍHO LALOKU PRO ČASNOU A DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKU .....	64
5.2. PROZKOUMÁNÍ VZÁJEMNÝCH VZTAHŮ A ZÁVISLOSTÍ MEZI PODJÁDRY BAZÁLNÍHO TELECEFALA A STRUKTUR A PODSTRUKTUR MEDIÁLNÍHO TEMPORÁLNÍHO LALOKU .....	66
5.3. PROZKOUMÁNÍ KOGNITIVNÍCH KORELÁTŮ ATROFIE PODJADER BF A JEDNOTLIVÝCH PODSTRUKTUR MEDIÁLNÍHO TEMPORÁLNÍHO LALOKU .....	67
<b>6. ZÁVĚR .....</b>	<b>70</b>
<b>7. SOUHRN.....</b>	<b>71</b>
<b>8. SUMMARY .....</b>	<b>72</b>
<b>9. LITERATURA .....</b>	<b>73</b>
<b>10. PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI .....</b>	<b>100</b>
<b>11. PŘÍLOHY .....</b>	<b>102</b>

## **1. Úvod**

### **1.1. Neurodegenerativní onemocnění**

Neurodegenerativní onemocnění tvoří různorodou skupinu chorob, charakterizovanou zánikem specifických neuronálních populací. Jevem, který společně pozorujeme u všech neurodegenerací, je ukládání depozit patologicky změněného proteinu. Hovoříme tedy o tzv. *proteinopatiích*. Lokální ukládání proteinu vede ke kaskádě patofyziologických změn, jejichž výsledkem je zánik neuronů a úbytek mozkové tkáně, *atrofie*. Selektivní postižení specifické skupiny neuronů je podkladem klinického obrazu daného onemocnění. Jednotlivá neurodegenerativní onemocnění se liší jak klíčovým proteinem, tak oblastí centrálního nervového systému (CNS) ve které dochází k iniciálnímu ukládání proteinu. Přestože detaily patogeneze jednotlivých neurodegenerativních onemocnění jsou předmětem zkoumání, předpokládá se, že na rozvoji neurodegenerativních onemocnění se podílí zejména tyto patogenetické mechanismy – patologická agregace specifických proteinů, následovaná apoptózou a tvorbou kyslíkových radikálů. Významný je vliv individuální genetické výbavy na tyto procesy.

Mezi neurodegenerativní onemocnění řadíme Alzheimerovu nemoc (AN); skupinu frontotemporálních lobárních degenerací (FTLD) – jak formy spojené s tau-proteinem, tak formy bez tau proteinu: behaviorální variantu frontemporální demence, primární progresivní afázie (nonfluentní i semantickou), progresivní supranukleární obrnu, kortikobazální degeneraci, nemoc s argyrofilními zrny a amyotrofickou laterální sklerózu s demencí; dále synukleinopatie – Parkinsonovu nemoc s demencí (PDD), demenci s Lewyho tělísky (DLB) a multisystémovou atrofii; choroby s opakováním tripletů – Huntingtonovu nemoc, skupinu spinocerebellárních ataxií, Friedreichovu ataxii, bulbospinální muskulární atrofii a dentato-rubro-pallido-luysiánskou atrofii. Do této skupiny řadíme i prionová onemocnění – Creutzfeldtovu-Jakobovu nemoc, Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův syndrom, fatální familiární insomni, nemoc Kuru a novou variantu Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci; a onemocnění motorického neuronu – amyotrofickou laterální sklerózu, progresivní laterální sklerózu, progresivní bulbární paralýzu a progresivní muskulární atrofii.

Základní klasifikace neurodegenerativních onemocnění je v současnosti založena na biochemickém průkazu množství patologicky konformovaného proteinu, buď jako klinickými biomarkery (pozitronová emisní tomografie [PET], vyšetření mozkomíšního moku či krve) nebo s největší spolehlivostí jako diagnóza patologická. Na základě

klinického obrazu a dostupných komplementárních diagnostických metod můžeme za života pacientů určit diagnózu jako *možnou* či *pravděpodobnou* podle existujících diagnostických kritérií pro jednotlivá onemocnění (Jack et al., 2018; McKeith et al., 2017; Neary et al., 1998).

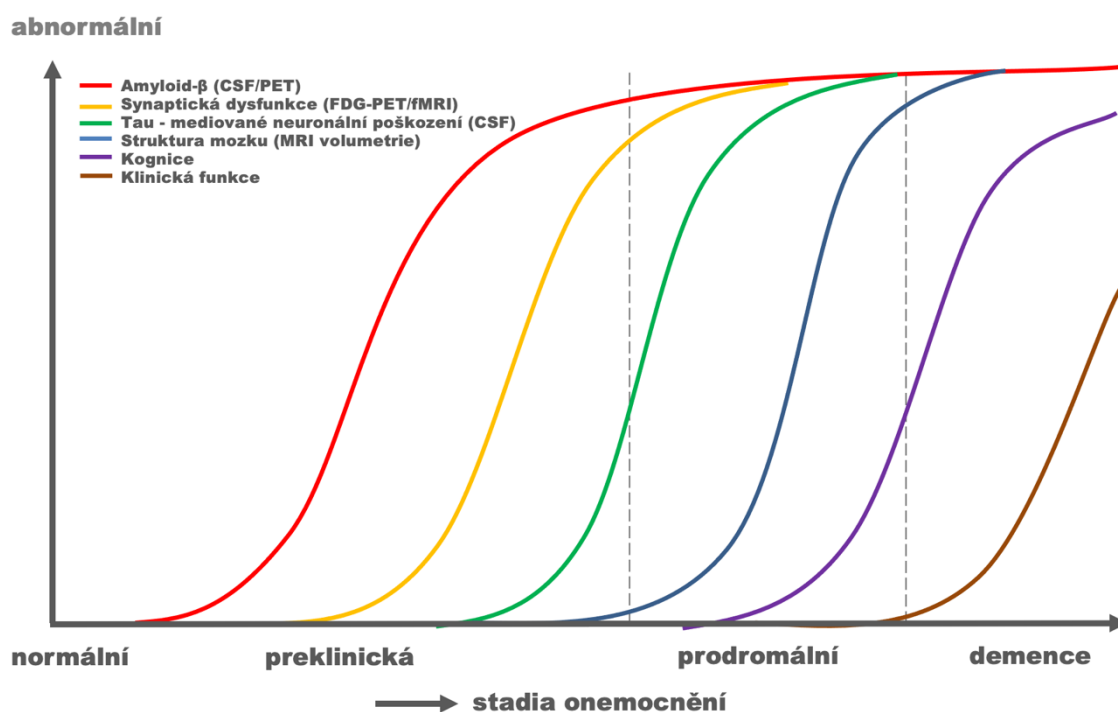
## **1.2. Alzheimerova nemoc**

Nejčastější neurodegenerativní chorobou je AN. Jedná se o progresivní degenerativní onemocnění mozku projevující se postupným zhoršováním kognitivních funkcí, vedoucí ke ztrátě soběstačnosti a rozvoji syndromu demence. AN je nejčastější příčinou syndromu demence a její prevalence celosvětově narůstá (Mayeux & Stern, 2012). V současnosti je AN, společně s ostatními chorobami spojenými s demencí, sedmou nejčastější příčinou mortality celosvětově (zdroj: [www.who.int](http://www.who.int)). Vzhledem k vazbě onemocnění na věk a dlouhodobým trendem stárnutí populace se předpokládá, že prevalence AN bude nadále narůstat i v dalších letech. Na celém světě bylo v roce 2020 odhadem 55 milionů osob se syndromem demence. Z toho v 60-70% tvoří jedinci s AN. Do roku 2050 se toto číslo má navýšit odhadem na 139 milionů (zdroj: [www.alzint.org](http://www.alzint.org)). V České republice bylo v roce 2020 dle odhadů 159 tisíc pacientů s AN a odhaduje se, že tento počet se do roku 2050 navýší na 280 tisíc (zdroj: výroční zpráva České alzheimerovské společnosti 2020). Patologicky je AN je charakterizována extracelulární akumulací amyloidu beta (A $\beta$ ), intracelulární tvorbou tzv. neurofibrilárních klubek (NFT; neurofibrillary tangles) a úbytkem neuronů, tedy atrofií. Patofyziologické změny u AN začínají desetiletí před rozvojem klinických příznaků (Villemagne et al., 2013). Patologické změny začínají lokálně v entorhinální oblasti a postupně se šíří do ostatních oblastí mozku. NFT se nejdříve objevují v oblasti mediálního temporálního laloku (MTL). K nejdříve postiženým strukturám patří transentorhinální a entorhinální kůra (EC; entorhinal cortex), hippocampus a oblast bazálního telencefala (BF; basal forebrain) (Braak & Braak, 1991). Amyloidová depozita se naopak nejdříve objevují v bazálních částech isokortexu (t.j. vývojově nejmladších částí mozku s 6 vrstevnou strukturou mozkové kůry), odkud se postupně šíří do všech oblastí neokortexu (Braak & Braak, 1991).

### **1.2.1. Průběh Alzheimerovy nemoci**

V minulosti se diagnóza AN opírala zejména o typický klinický obraz pomalu progredujícího kognitivního deficitu vedoucího k rozvoji syndromu demence. Výzkum v poslední době ale prokazuje, že patofyziologické změny u AN, jako je ukládání deposit A $\beta$

a vytváření NFT, začínají dekády před rozvojem klinických příznaků (Villemagne et al., 2013) (Obr. 1). Selhání řady léků testovaných u AN zároveň naznačuje, že budoucí účinné léčebné strategie mohou vyžadovat včasný zásah již v době, kdy klinické příznaky choroby ještě nejsou plně rozvinuty (Sperling et al., 2011). Současný diagnostický algoritmus pro časná stadia AN je založen na vyhodnocení neuropsychologického profilu a biomarkerů (tzn. měřitelných biologických indikátorů onemocnění) (Dubois et al., 2014). Pro výzkumné účely byl stanoven rámec samostatného hodnocení jednotlivých skupin biomarkerů bez ohledu na klinický syndrom, tzv. "AT(N)" klasifikace ("A" pro biomarker  $\beta$ -amyloidu, "T" pro biomarker tau a "(N)" pro neurodegeneraci) (Jack et al., 2018). Klinicky můžeme rozlišit tři stadia onemocnění: 1) *preklinickou stadium* kdy se probíhající patologické změny navenek neprojevují a pacient nepocítuje žádné obtíže; 2) *prodromální stadium*, spojené se syndromem *mírné kognitivní poruchy* (MCI; mild cognitive impairment), kdy pacient je zcela soběstačný a navenek normálně fungující, ale pečlivé neuropsychologické vyšetření již prokáže zhoršení výkonu v některé z kognitivních domén (t.j. paměť, pozornost, jazykové, visuokonstruktivní a exekutivní funkce); a 3) *syndrom demence*, kdy pacient z důvodu těžkého kognitivního deficitu ztrácí soběstačnost v základní sebeobsluze a stává se závislým na svém okolí.



**Obr. 1 Model vývoje pozitivivity biomarkerů AN v čase (Upraveno podle Jack et al 2008)**

CSF = mozkomíšní mok (cerebrospinal fluid); FDG-PET = PET s užitím fluorodeoxy glukózy; fMRI = funkční zobrazení magnetickou rezonancí;

### *1.2.1.1. Preklinické stadium*

V preklinickém stadiu AN dochází k akumulaci patofyziologických změn, které se ale zatím neprojevují měřitelným poklesem kognitivních funkcí. K těmto změnám dochází přibližně 20-30 let před rozvojem syndromu demence (Villemagne et al., 2013). Dochází k postupné akumulaci plaků A $\beta$  v oblastech BF a tvorbě NFT v oblasti MTL. Úbytek neuronů je mimo předilekčně postižené oblasti minimální a vyšetření magnetickou resonancí (MRI) většinou neprokazuje generalizovanou atrofii. Na pomoc při identifikaci jedinců se zvýšeným rizikem AN byl nedávno navržen koncept **subjektivního kognitivního poklesu (SCD)** (Jessen et al., 2014). Bylo totiž zjištěno, že některé specifické subjektivní stížnosti na kognitivní pokles jsou samostatným rizikovým faktorem pro rozvoj MCI a demence s až dvojnásobným zvýšením rizika ve srovnání s jedinci bez stížností (Mitchell et al., 2014). Identifikace jedinců, kteří mají SCD v důsledku AN, na rozdíl od jiné etiologie, má velký klinický význam, protože tito jedinci mají největší pravděpodobnost, že budou profitovat z léčby, až bude dostupná (Sperling et al., 2011).

### *1.2.1.2. Prodromální stadium – mírná kognitivní porucha*

V prodromálním stadiu AN dochází k rozvoji poruchy kognitivních funkcí, není ale narušena soběstačnost. Zároveň pokračuje rozvoj a šíření patofyziologických změn do celého neokortexu. Na MRI mozku již může být patrná difusní mozková atrofie, k nejvýraznějšímu úbytku mozkové tkáně ale typicky dochází v oblasti MTL. Neuropsychologicky je toto stadium charakterizováno syndromem MCI. Tento syndrom je definován jako signifikantní pokles výkonu v alespoň jedné kognitivní doméně o 1,5 směrodatné odchylky (SD) pod průměrem věkově a vzdělanostně vázaných norem za užití standardizovaných neuropsychologických testů, kdy současně pacient nebo jeho nejbližší okolí udává snížení na kognici. Zároveň nesmí být narušeny aktivity denního života a pacient nesmí splňovat kritéria syndromu demence (Albert et al., 2011; Petersen, 2004). MCI můžeme poté dále klasifikovat jednak podle přítomnosti či absence poruchy paměti jako amnestickou (aMCI) či neamnestickou (naMCI) mírnou kognitivní poruchu (Petersen, 2004) a také podle počtu postižených kognitivních domén jako jednodoménovou (single domain) či vícedoménovou (multiple domain). Toto pojetí ale nezohledňuje etiologii kognitivního postižení ani vyšetření biomarkerů. V současné době dominuje snaha o kombinaci vyšetření biomarkerů a neuropsychologického vyšetření a je kladen důraz na vyšetření etiologie onemocnění – například MCI při AN podle diagnostických kritérií (Albert et al., 2011).

### *1.2.1.3. Demence u Alzheimerovy nemoci*

Ve stadiu demence dochází k další progresi postižení kognitivních funkcí, do takové míry, že pacient ztrácí soběstačnost v aktivitách denního života. Pacient se, narozdíl od pacienta ve stadiu MCI, stává závislým na péči svého okolí. Přestože neurodegenerativní onemocnění a konkrétně AN patří k nejčastějším původcům syndromu demence, tento se může rozvinout i sekundárně v návaznosti na těžké postižení CNS z jiných příčin (např. cévní mozková příhoda, krvácení, úraz, mozkový nádor, zánět, apod.). V rámci AN je syndrom demence posledním stadiem choroby, kdy rozsáhlé difusní postižení mozku spojené s těžkou difusní mozkovou atrofií, pozorovatelnou na MRI, vede ke ztrátě kognitivních schopností, změnám chování a prožívání, ztrátě soběstačnosti (Mckhann et al., 2011). Klinicky můžeme tyto příznaky zjednodušeně shrnout pod tzv. "ABC demence": A – aktivity denního života (activities of daily living); B – poruchy chování (behavior) a C – poruchy kognice (cognition).

### *1.2.2. Genetické rizikové faktory Alzheimerovy nemoci*

#### *1.2.2.1. Apolipoprotein E*

Hlavním genetickým faktorem sporadické AN, který souvisí se zvýšeným ukládáním A $\beta$  v mozku (Fleisher et al., 2013), je nosičství  $\epsilon 4$  alely apolipoproteinu E (E4) (Farrer, 1997). Jedna kopie E4 zvyšuje pravděpodobnost vzniku pozdní formy AN 3-4krát, zatímco dvě kopie zvyšují pravděpodobnost 10-12krát (Corder et al., 1993). E4 je také spojena s těžší atrofií mozku, včetně hipokampu (Shi et al., 2014) a EC (Juottonen et al., 1998), nižší úrovní cholinergní aktivity BF (Poirier et al., 1995) a horší kognitivní výkonností (Parasuraman et al., 2002). Apolipoprotein E (ApoE) je jedním z klíčových proteinů pro transport a metabolismus lipidů a zejména cholesterolu v CNS. ApoE je v CNS za fyziologických podmínek produkován zejména astrocyty, ale může být produkován téměř všemi typy buněk. Jeho hlavní funkcí v CNS je transport cholesterolu a ostatních lipidů z astrocytů do neuronů pomocí lipoproteinových komplexů s vazbou na ApoE receptory (Boyles et al., 1985; Xu et al., 2006). Cholesterol je kriticky důležitý pro růst axonů, tvorbu, remodelaci a opravu synapsí. ApoE se tak významně podílí na neuroplasticitě CNS. Při narušení homeostázy lipidů dochází k zániku synapsí a dendritů, poruše neurotransmise, která může vyústit až v neurodegenerativní změny (Koudinov et al., 2001). Významné jsou funkční rozdíly mezi isoformami ApoE. Například astrocyty exprimující ApoE isoformu  $\epsilon 3$  uvolňují

2,5x více cholesterolu oproti astrocytům exprimujícím  $\epsilon_4$ , při zachování stejné velikosti a množství lipoproteinových partikulí.  $\epsilon_3$ -astrocyty tedy poskytují více cholesterolu neuronům než  $\epsilon_4$ -astrocyty (Gong et al., 2002). ApoE  $\epsilon_4$  alela je zastoupena v české populaci ve frekvenci ~ 8,8-13,3 %, ApoE  $\epsilon_3$  tvoří 82% a zbývajících 8% potom ApoE  $\epsilon_2$  (Hubáček et al., 2003). Evolučně se jedná o alelu usnadňující ukládání lipidů, která pravděpodobně poskytovala konkurenční výhodu v době nedostatku potravinových zdrojů, ale která je v současné době spojena s výrazně zvýšeným rizikem výskytu kardiovaskulárních onemocnění (Eisenberg et al., 2010). Role ApoE v patogenezi AN je ale komplexní a není dosud plně prozkoumaná. Jednotlivé isoformy ApoE pravděpodobně jiným způsobem regulují akumulaci A $\beta$  v mozku (Verghese et al., 2013). Nejsilnější afinitu k A $\beta$  má protektivní isoforma  $\epsilon_2$  a je tedy možné, že tímto umožňuje efektivnější odstraňování extracelulárního A $\beta$  oproti  $\epsilon_4$  isoformě (Tokuda et al., 2000).

#### *1.2.2.2. Ostatní genetické rizikové faktory Alzheimerovy nemoci*

Autozomálně dominantní forma AN, vznikající v důsledku mutace genů pro protein APP (amyloid precursor protein) a presenilin (PSEN1 a PSEN2) a vyznačující se časným začátkem onemocnění, je relativně vzácná a tvoří méně než 1% případů AN. U sporadické AN potom hrají významnou roli genetické polymorfismy, které mohou ovlivňovat fenotyp a průběh onemocnění. Mimo ApoE mohou u AN hrát roli polymorfismy např. v genech pro brain-derived neurotrophic factor (Egan et al., 2003), TOMM40 (Roses et al., 2010), KLOTHO (Belloy et al., 2020) či KIBRA (Burgess et al., 2011). Genů s vazbou AN byla ale prokázána celá řada (de Rojas et al., 2021).

#### *1.2.3. Mozková atrofie u Alzheimerovy nemoci*

V průběhu AN dochází k postupné akumulaci patologických změn, především k tvorbě intracelulárních NFT a ukládání deposit A $\beta$ . To vede ke kaskádě patofyziologických procesů, které končí zánikem neuronů a ve výsledku vedou k atrofii mozkové tkáně. AN je chorobou velmi heterogenní, v současné době rozpoznáváme minimálně 4 klinické subtypy (Ferreira et al., 2017b). Přesto u více než 50% pacientů pozorujeme klasickou formu onemocnění, která je charakterizována časným postižením struktur MTL (Ferreira et al., 2017b). Patologické změny v časně AN byly popsány v klasické práci (Braak & Braak, 1991). NFT se nejdříve objevují v oblastech MTL – transentorhinální kůře, EC, hipokampu a dále v oblasti BF. Depozita A $\beta$  se naopak nejdříve objevují v bazální části isokortexu a odtud se difusně šíří do celého neokortexu (Braak & Braak, 1991). Strukturálním korelátém

těchto patologických změn je mozková atrofie (Johnson et al., 2012). Předpokládá se, že k atrofii přispívají především ztráty dendritů a neuronů. Studie regionálních (např. hipokampálních) objemů MRI ukázaly, že tyto objemy úzce souvisejí s počtem neuronů při pitvě (Bobinski et al., 1999; Gosche et al., 2002a; Jack et al., 2002). Vzorec úbytku se u jednotlivých neurodegenerativních onemocnění liší a odráží selektivní zranitelnost neuronů a/nebo regionální projevy onemocnění. AN je charakterizována rozvojem atrofie iniciálně zejména v MTL (Scahill et al., 2002). EC a BF (Schmitz et al., 2016) jsou obvykle nejčasnějším místem atrofie, těsně následovány hipokampem, amygdalou a parahipokampálním kortexem (Chan et al., 2001; Dickerson et al., 2001; Killiany et al., 2002; Lehericy et al., 1994). Další struktury v rámci limbického systému, jako je zadní cingulární kortex, jsou rovněž postiženy již v raném stadiu. Tyto změny se následně šíří do temporálních oblastí a následně na všechny neokortikální asociační oblasti, obvykle symetricky. Tato posloupnost progresu atrofie na MRI nejvíce odpovídá histopatologickým studiím, které odvodily stadia šíření NFT (Braak & Braak, 1991). Nicméně významná menšina případů AN má atypické projevy a v těchto případech odpovídá vzorec atrofie klinickému fenotypu: u jazykových projevů je to zejména levá temporální atrofie a u zrakových variant zadní korová atrofie.

Je také zřejmé, že v době, kdy je u typického pacienta s AN stanovena diagnóza, je již atrofie dobře vyvinuta. Dokonce i u mírně postižených jedinců (např. průměrný mini-mental state examination [MMSE] skóre ~24/30) je již objem entorinální kůry snížen o ~20-30 % a objem hipokampu o ~15-25 % (Chan et al., 2001; Dickerson et al., 2001; Schuff et al., 2009). Vzhledem k tomu, že míra atrofie hipokampů u mírné formy AD je ~3-5 % ročně (Barnes et al., 2009), je pravděpodobné, že již před stanovením diagnózy muselo uplynout několikaleté období, kdy docházelo k atrofizaci MTL. Longitudinální studie MRI jedinců, kteří jsou zpočátku asymptotičtí, ale u nichž se následně rozvine AN, tuto domněnku podporují a prokazují, že objem hipokampů je již 3 roky před stanovením diagnózy demence v důsledku AN snížen přibližně o 10 % a že míra hipokampální atrofie se postupně zvyšuje přibližně 5 let před stanovením diagnózy. V době, kdy je stanovena klinická diagnóza, je atrofie již poměrně rozsáhlá a objem celého mozku se sníží o ~6 %; míra úbytku se postupně zrychluje (o ~0,3% /rok ) v průběhu 2-4 let do stanovení diagnózy (Chan et al., 2003; Jack et al., 2008; Ridha et al., 2006). V rámci této práce jsme se zaměřili na tři struktury nejčasněji postižené v rámci AN – na hipokampus, EC a BF.



### 1.2.3.1. Hipokampus

Hipokampus je struktura uložená v MTL, která je důležitou součástí limbického systému a hraje zásadní roli v procesu učení, kódování paměti, konsolidaci paměti a prostorové navigaci. Funkčně je hipokampus součástí **hipokampální formace**, což je složená struktura se skládající se primárně ze dvou částí: Vlastní hipokampus a fascia dentata v gyrus dentatus. Obě části jsou odděleny hipokampálním sulkem a fissurou a vzájemně na sebe naléhají. Pod hipokampálním sulkem se nachází subiculum, které slouží jako výstupní struktura hipokampální formace. Někteří autoři ale řadí subiculum jako součást hipokampální formace (Anand & Dhikav, 2012).

Hipokampus se makroskopicky v předozadní ose dělí na hlavu, tělo a ocas; hlava je přední, rozšířená část, zatímco ocas je zadní, tenká zakřivená část. Mikroskopicky se potom vlastní hipokampus (Cornu ammonis) dělí na CA1, CA2 a CA3. CA1 volně přechází v subikulum, které spojuje hipokampus s EC; hipokampus je krytý choroidálním plexem a cévně zásobován z arteria cerebri posterior. Hipokampus má dva hlavní vstupy a výstupy, jeden podkorový – fornix a jeden korový – perforující dráhu (perforuje subikulum). Aferentní vstupy hipokampální formace přichází z cingulárního gyru, kontralaterálního hipokampu, parahipokampálního gyru, oblasti mediálního septa a diencefala. Eferentace pokračují přímo ze subikula do EC a amygdaly a také přes fornix do různých předních mozkových struktur (Anand & Dhikav, 2012). V rámci hipokampu byla popsána odlišná konektivita a funkční specializace pro přední a zadní podoblasti. Přední hipokampus (tj. hlava) je přednostně propojen s perirhinálním kortexem a je zapojen ve zpracování objektových informací, zatímco zadní hipokampus (tj. tělo a ocas) je přednostně napojen na parahipokampální kortex a je důležitý pro zpracování prostorových informací (M. Laczó et al., 2021).

#### 1.2.2.1.1. Hipokampus a paměť

Vlastní hipokampus (cornu ammonis) má zásadní roli ve zpracování dlouhodobé paměti. Dělí na tři oblasti: CA1, CA2 a CA3. Tyto oblasti tvoří smyčku, která je centrem zpracování dlouhodobé paměti. V hipokampu dochází k dlouhodobé potenciaci (LTP; long term potentiation), což je unikátní forma nervové plasticity. Zároveň je LTP důležitým mechanismem podílejícím se na ukládání paměti a tvorbě dlouhodobé paměťové stopy. Procesy kódování paměti v hipokampu a jejich načítání a zpětné vybavování z čelního laloku zahrnují minimálně dvě významné dráhy: polysynaptickou a přímou dráhu. V

**polysynaptické dráze** dostává hipokampus aferentní vstupy z parietálních, temporálních a occipitálních oblastí prostřednictvím axonů EC, které končí v gyrus dentatus. Odtud neurony dentátového gyru vysílají mechová vlákna k neuronům pyramidových buněk nacházejících se v CA3. Tyto neurony pyramidových buněk se dále dělí na dvě větve: jedna větev se přes corpus callosum dostává na opačnou stranu hipokampu, druhá větev se Schafferovými kolaterálními drahami napojuje na CA1. Odtud projekce opouští hipokampus cestou fornixu do mamillárních tělísek, projikují cestou mammillothalamického traktu do předního thalamu, apotom se přes cingulum a retrosplenální kortex vrací do EC a hipokampální formace. Tento okruh se nazývá *Papezův okruh* nebo *mesolimbický okruh*. V **přímé dráze** přichází aferentace z temporálních asociačních kortexů skrz perirhinální kůru a EC do CA1. Odtud projekce pokračují přes subiculum a EC do oblasti spodní temporální kůry, temporální kůry a prefrontálního kortexu (PFC) (Anand & Dhikav, 2012).

#### 1.2.2.1.2. Role v prostorové navigaci a separaci

Jednou z hlavních funkcí hipokampu je tvorba kognitivní mapy, což je typ mentální reprezentace související se získáváním, kódováním, ukládáním, vybavováním a dekódováním informací o souvislostech a relativních pozicích v rámci určitého prostředí. Na prostorové navigaci zprostředkované hipokampem se podílejí především tzv. *place cells*, což je typ pyramidových buněk. Tyto buňky se aktivují, když zvíře (či osoba) vstoupí do určité lokace v prostředí, která odpovídá konkrétní buňce či skupině buněk; naopak zůstávají neaktivní, když se zvíře pohybuje mimo toto místo. Kromě místa závisí rychlost signalizace buněk místa na směru pohybu, směru cíle nebo jiných faktorech souvisejících s úkolem (O'Keefe & Dostrovsky, 1971). Hipokampus, zejména gyrus dentatus, dále hraje důležitou roli při vytváření klíčovou roli v separaci vzorů. V tomto kontextu přijímá informace o objektech a místech z EC prostřednictvím perforující dráhy (M. Laczó et al., 2021).

#### 1.2.2.1.3. Role v učení a chování

Hipokampus dále hraje zásadní roli v procesech asociativního učení a ve flexibilním a cíleném (goal-oriented) chování. Neporušená aktivita hipokampu je nutná pro vytváření a rekonstrukci paměťových stop potřebných pro zapamatování libovolných asociací mezi objekty nebo událostmi a uplatňuje se tak ve flexibilním poznávání a sociálním chování (Anand & Dhikav, 2012).

#### 1.2.2.1.4.Hipokampus a Alzheimerova nemoc

Hipokampus degeneruje v počátečních stádiích AN (Braak & Braak, 1991). Jeho atrofie je dobře zdokumentovaným příznakem onemocnění, který predikuje přechod z MCI do demence (Apostolova et al., 2006; Devanand et al., 2007a; Jack et al., 1999). Atrofie hipokampu byla zařazena jako časný biomarker do recentních diagnostických doporučení pro MCI i demenci v důsledku AN (Albert et al., 2011; Mckhann et al., 2011).

#### *1.2.3.2.Entorhinální kůra*

EC je část mozkové kůry, lokalizovaná v MTL, která hraje významnou roli ve zpracování paměťových a prostorových informací. Má extenzivní reciproční spoje s hipokampální formací a funguje jako prostředník mezi hipokampální formací a neokortexem. Interakce mezi EC a hipokampem je důležitá v procesech sémantické, episodické a prostorové paměti. Povrchové vrstvy EC projikují do oblasti gyrus dentatus a CA3 regionu vlastního hippocampu a dále do CA1 a subikula. Tyto vrstvy dostávají aferentní spojení z ostatních oblastí kortexu, zejména z asociačních oblastí, dále z oblasti perirhinální, parahipokampální a PFC. EC tak dostává zpracovanou informaci od všech sensorických modalit a probíhajících kognitivních procesů. Hluboké vrstvy EC přijímají aferentace z hipokampální formace a projikují recipročně do povrchových vrstev EC a dalších kortikálních oblastí (Canto et al., 2008). V rámci EC byly u člověka identifikovány dvě podoblasti, které jsou součástí odlišných drah zpracování informací (Maass et al., 2015). Anterolaterální EC (alEC) se podílí na zpracování informací o objektech a dostává projekce z perirhinální kůry a předních korových oblastí. Naproti tomu posteromediální EC (pmEC) se podílí na zpracování prostorových informací a dostává projekce z parahipokampální kůry a zadního cingula a přilehlých korových oblastí (Berron et al., 2018; Schröder et al., 2015). Tyto dvě dráhy vedou informace do hipokampu a přispívají k procesům separace objektů a prostorových vzorů (Reagh & Yassa, 2014). Nedávné studie nicméně zjistily, že alEC dostává také projekce z parahipokampálního kortexu (Doan et al., 2019). Konektivita v rámci MTL je tedy zřejmě komplexnější.

Důležitou roli ve zpracování prostorové informace v EC hrají tzv. *grid cells.*, které se u člověka nachází v pmEC. Tyto buňky se aktivují v pravidelných intervalech při pohybu otevřeným prostředím a umožňují jedinci zpracovávat informace o své poloze v rámci prostředí tím, že ukládají informace o pozici, vzdálenosti a směru. Jejich organizace a vzorce aktivace v prostoru naznačují, že se jedná o neuronální reprezentaci Eukleidovského

prostoru (Sargolini et al., 2006). V rámci AN patří EC k nejčasněji postiženým strukturám. Patologické změny v EC se rozvíjejí bezprosředně po postižení transentorhinální kůry, která tvoří přechodnou oblast mezi EC a perirhinální kůrou a je vůbec první oblastí postiženou tvorbou NFT. Změny EC tak předcházejí tak změny v oblasti hipokampu i BF. (Braak & Braak, 1991). MRI studie u pacientů s AN potom prokázaly, že atrofie EC predikuje progresi z MCI do demence (Devanand et al., 2007b).

### *1.2.3.3. Bazální telencefalon*

BF je heterogenní soubor telencefalických struktur na mediální a ventrální straně mozkových hemisfér, který je hlavním zdrojem acetylcholinu pro celý neokortex, i řadu dalších korových a podkorových struktur (Alonso et al., 1996; Amaral & Kurz, 1985; M. M. Mesulam et al., 1983; M. Mesulam et al., 1983a). V rámci BF existují čtyři samostatné skupiny cholinergních neuronů, které jsou označovány jako Ch1-Ch4 (M. M. Mesulam et al., 1983). Odpovídají jim mediální septální jádro (Ch1), jádra vertikálního pásu diagonálního Brocova svazku (Ch2), nucleus magnocellularis preopticus a horizontální pás diagonálního Brocova svazku (Ch3) a nucleus basalis Meynerti (Ch4). Cholinergní neurony z mediálního septa a vertikálního pásu diagonálního Brocova svazku (Ch1-2) projikují především přes fornix do hipokampu. Horizontální pás diagonálního Brocova svazku poskytuje hlavní cholinergní vstup do čichového bulbu, zatímco nucleus basalis Meynerti (Ch4) je největším cholinergním jádrem a projikuje do vícečetných korových oblastí a do amygdaly (M. Mesulam et al., 1983a). Histologicky jej lze dále rozdělit na posteriorní (Ch4p), anterolaterální (Ch4al), intermediální (Ch4i) a anteromediální (Ch4am) část (M. Mesulam et al., 1983a). Další částí BF je nucleus subputaminalis (NSP), popsáný pouze u lidí a antropoidních opic (Ayala, 1915; Boban et al., 2006). Pro potřeby této práce jsme užili funkční dělení Ch4 dle topografie jeho projekcí – odlišovali jsme tedy zejména posteriorní část nucleus basalis Meynerti (Ch4p), projikující do oblasti temporálního kortexu a (3) spojenou antero-intermediální část (Ch4ai), která se promítá do mediálních oblastí hemisfér, amygdaly, insulárního, parietálního a prefrontálního kortexu.

Selektivní degenerace cholinergních neuronů v BF je výrazným rysem AN (Arendt et al., 1995, 1985; Davies & Maloney, 1976; Whitehouse et al., 1982) a v časných stádiích onemocnění ji lze odhalit pomocí strukturální MRI (Grothe et al., 2012, 2010; Teipel et al., 2005). Předchozí studie rovněž prokázaly souvislost atrofie BF s kortikální amyloidovou pozitivitou měřenou pomocí PET (Kerbler et al., 2015a; S. Teipel et al., 2014). Inhibitory

acetylcholinesterázy zpomalují progresi kognitivního deficitu a zhoršování soběstačnosti u AN (Hashimoto et al., 2005) což dále podtrhuje význam role BF u AN.

#### ***1.2.4. Postižení kognitivních funkcí u Alzheimerovy nemoci***

Kognitivní funkce jsou mentální procesy, které se podílejí na získávání znalostí, manipulaci s informacemi a uvažování. Řadíme je mezi tzv. vyšší mozkové funkce. Jejich fungování nám umožňuje reagovat na neustále se měnící komplexní prostředí ve kterém žijeme, na nároky každodenního života, poznávat a uchovávat znalosti a dovednosti. Mezi hlavní kognitivní funkce patří paměť, pozornost, exekutivní, gnostické a praktické funkce, řeč a visuospeciální funkce. Jednotlivé kognitivní funkce mají své strukturální koreláty, ale narušují od jiných, méně komplexních funkcí (např. pohyb, sensorické funkce) mohou tyto funkce zahrnovat vícečetné oblasti mozkové kůry. To komplikuje interpretaci výsledků jednotlivých vyšetření a přesnou lokalizaci postižení. Zkoumáním a testováním jednotlivých kognitivních funkcí, stejně tak jako interpretací a kvantifikací výsledků se zabývá samostatný obor neuropsychologie. Neuropsychologické vyšetření zahrnuje soubor standardizovaných vyšetřovacích testů, který umožňuje komplexně zkoumat a posuzovat jednotlivé kognitivní funkce a jejich komponenty. Některé experimentální neuropsychologické postupy potom zahrnují testy speciálně navržené tak, aby izolovaně testovaly funkci jedné nebo několika málo mozkových struktur. V kontextu této práce jsme se zaměřili zejména na úlohy testující funkce struktur MTL – prostorovou navigaci a prostorovou separaci vzorů.

##### *1.2.4.1. Prostorová navigace*

Porucha prostorové navigace patří k časným kognitivním markerům AN (Allison et al., 2016; Benke et al., 2014; Coughlan et al., 2018; Lithfous et al., 2013; Mokrisova et al., 2016; Vlček & Laczó, 2014). Pochopení procesů, které jsou podkladem poruchy prostorové navigace u časně AN, a jednotlivých mozkových struktur zapojených do prostorové navigace může pomoci s vývojem jazykově a kulturně nezávislých screeningových nástrojů pro detekci časných klinických stadií u AN. Byly popsány dvě základní strategie prostorové navigace: (1) Egocentrická navigace využívá polohu těla a jeho os (např. nahoru-dolů, vlevo-vpravo, dozadu-dopředu) v prostředí jako referenční rámec pro vytyčení trasy z jednoho místa na druhé. Tato strategie závisí především na zadní parietální kůře a nuclues caudatus (Maguire et al., 1998). (2) Allocentrická navigace (aSN; allocentric spatial navigation) využívá polohu vzdálených orientačních bodů a jejich vzájemnou relativní polohu k

vytyčení trasy v prostředí. Tato strategie závisí především na hipokampu a přilehlých mozkových strukturách (Maguire et al., 1998), ale může být ovlivněna i strukturami mimo MTL (např. PFC či BF) (Zhong & Moffat, 2018). Allocentrická strategie je vážně narušena jak u jedinců s AN ve stadiu MCI a demence tak u preklinické AN (Allison et al., 2016; Hort et al., 2007). Egocentrická strategie může být narušena u jedinců s AN ve stadiu MCI a demence, ale nebyla prokázána u preklinické AN (Allison et al., 2016; Hort et al., 2007). Lidská analogie Morrisova vodního bludiště (hMWM) je spolehlivým nástrojem pro hodnocení prostorových navigačních schopností u jedinců v různých stadiích AN a pro hodnocení jednotlivých navigačních strategií (např. allocentrické vs. egocentrické) (Hort et al., 2007; Laczó et al., 2012, 2009).

#### *1.2.4.2. Prostorová separace*

Separace vzorů hraje klíčovou roli při přesném kódování verbálních a neverbálních informací v paměti, což umožňuje následné přesné vybavení. Jedná se o proces kódování podobných vstupů jako nepřekrývajících se reprezentací (vzpomínek) tak, aby je bylo možné vybavit separátně (Ally et al., 2013; Reagh et al., 2014; Yassa & Stark, 2011). To platí i pro separaci prostorových vzorů, tedy proces, který je nezbytný pro kódování podobných prostorových informací v rámci prostorové navigace. Prostorová separace je důležitá pro kódování a následné vybavení pozic v rámci krátkodobé a dlouhodobé paměti (Gilbert & Kesner, 2006), pokud je interference mezi prostorovými informacemi vysoká (například při vybavení místa, kde parkujete dnes, oproti místu, kde jste parkovali včera), ale nemusí být nutná pro kódování prostorových informací, které nesdílejí podobné kontextuální rysy (Yassa & Stark, 2011). Procesy prostorové separace jsou silně závislé na hipokampu, zejména na gyrus dentatus a jeho projekcích mechovými vlákny do hipokampální oblasti CA3 (Hunsaker & Kesner, 2013, 2008). Hlavním korovým vstupem do hipokampu je perforující dráha, která vychází z EC (Marr, 1971). Byly identifikovány dvě podoblasti EC, které jsou součástí dvou odlišných drah zpracování informací. alEC dostává aferentace z perirhinální kůry a je nutná pro zpracování informací o objektech (rozlišování objektů), zatímco pmEC dostává aferentace z parahipokampální kůry a je nutná pro zpracování prostorových informací (prostorové rozlišování) (Knierim et al., 2006). Tyto dvě dráhy se sbíhají v hipokampu a přispívají k procesům separace objektů a prostorových vzorů.

### ***1.2.5. Metabolické markery Alzheimerovy nemoci v likvoru***

Metabolické biomarkery jsou v současné době základem moderní diagnostiky AN. Diagnostika pomocí vyšetření proteinů mozkomíšního moku (CSF; cerebrospinal fluid) či pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) umožňuje diagnostiku patologického procesu dlouho před nástupem klinických příznaků onemocnění. Bohužel, současné metody jsou z ekonomických, etických a organizačních důvodů nevhodné k plošnému testování. Z tohoto hlediska se jeví jako mnohem vhodnější analýza krevních vzorků, která v posledních letech zaznamenala prudký rozvoj. Na uvedení těchto poznatků do klinické praxe ale dosud čekáme (Teunissen et al., 2022). V praxi nejčastěji užívanou modalitou vyšetření metabolických biomarkerů tak zůstává vyšetření CSF.

#### ***1.2.5.1. Amyloid beta***

Patologické ukládání A $\beta$  a tvorba senilních plaků je jednou z hlavních charakteristik patogeneze AN. A $\beta$  je protein, který se přirozeně v nízkých koncentracích vyskytuje v CNS. Podílí se za fyziologických podmínek na synaptické plasticitě a podporuje přežívání neuronů. A $\beta$  vzniká štěpením amyloidového prekurzorového proteinu (APP). Ten může být štěpen dvěma cestami: (1) pomocí alfa-sekretázy, což vede k tvorbě solubilní formy APP (sAPP-alfa), která funguje neurotrofně a neuroprotektivně, a karboxyterminálního fragmentu o délce 83 aminokyselin (CT83) (Gakhar-Koppole et al., 2008) nebo (2) pomocí beta sekretázy za tvorby sAPP-beta a CT89 či CT99. Fragment CT99 je dále štěpen gama sekretázou za vzniku A $\beta$  o délce 38-43 aminokyselin. Většinu (okolo 90%) tvoří isoforma A $\beta$ 40, 10% potom tvoří forma A $\beta$ 42 u které je zvýšené riziko tvorby fibril. A $\beta$  se vyskytuje ve formě monomerů, dimerů i oligomerů, z kterých mohou následně vznikat fibrily, které se organizují do struktury  $\beta$ -skládaných listů. Tyto fibrily mohou akumulovat a vytvářet amyloidové plaky. To vede ke snížení vylučování A $\beta$  do likvoru a jeho snížené koncentraci, kterou poté můžeme prokázat lumbální punkcí. V současné době se považují za nejvíce škodlivé amyloidové oligomery, na které cílí i nové biologické terapie (Tolar et al., 2021)

#### ***1.2.5.2. Fosforylovaný tau protein***

Hyperfosforylovaná forma proteinu tau (P-tau) je strukturálním podkladem NFT. Protein tau je jedním z proteinů asociovaných s mikrotubuly, který se přirozeně nachází v axonech neuronů. Fyziologickou funkcí tau proteinu je stabilizace a podpora tvorby mikrotubulů. Jeho fosforylace podporuje polymeraci mikrotubulů, při nadměrné fosforylaci ale dochází k

poklesu biologické aktivity. Tau u pacienta s AN může být fosforylován 3-4x více oproti zdravému člověku. Hyperfosforylovaný tau protein polymerizuje a vznikají párová helikální filamenta, která se organizují do terciální struktury NFT. Zároveň s tím dochází k poruše stability mikrotubulů, jejich rozpadu a následně k poruše neuronálního transportu, která iniciuje kaskádu dějů vedoucí k zániku neuronů. Zvýšenou hladinu P-tau (nejčastěji P-tau fosforylován na threoninu 181; P-tau 181) můžeme detekovat v CSF. Jeho hladina reflektuje stupeň neurodegenerace a jeho zvýšené množství predikuje kognitivní pokles (Thomann et al., 2009) a konverzi do stádia demence (Andersson et al., 2008). Nejedná se nicméně o specifický marker AN, tedy zvýšenou hladinu P-tau můžeme pozorovat i u dalších neurodegenerativních onemocnění (např. u FTLD). Jako lépe diskriminující FTLD a AN se jeví P-tau 217 (Hanes et al., 2020).

#### *1.2.5.3. Celkový Tau protein v likvoru*

Hladina celkového, nehyperfosforylovaného, tau proteinu (T-tau, total tau) je známkou rozpadu nervových buněk. K jeho zvýšení v CSF můžeme pozorovat jak u neurodegenerativních onemocnění, tak u dalších stavů spojených s rozpadem neuronů jako např. cévní mozkové příhody. Vysoké hladiny T-tau jsou potom spojeny s rychle progredujícími neurodegenerativními onemocněními jako je Creutzfeld-Jakobova choroba či amyotrofická laterální skleróza. V diagnostice AN má přínos stanovení poměru P-tau/T-tau, která je zvýšená u AN zvýšená vzhledem vyšší hodnotě P-tau. Tisícových hodnot tento poměr pak dosahuje u CJD, kde se uvádí jako více specifický než hladina 14-3-3 proteinu.

### **1.3. Zobrazovací metody v diagnostice Alzheimerovy nemoci a dalších neurodegenerativních onemocnění**

V posledních desetiletích došlo k proměně role zobrazovacích metod u neurodegenerativních onemocnění, a to jak ve výzkumu, tak v klinické praxi. Z diagnostického hlediska se zobrazovací metody posunuly z podružné role do ústřední pozice. Ve výzkumu pomáhá zobrazování řešit řadu otázek, poskytuje vhled do důsledků choroby, jejího vývoje v čase a prostoru. Kromě toho je zobrazování zavedeným nástrojem při vývoji nových léků, který je často vyžadován v klinických studiích jako součást inkluzních kritérií, jako bezpečnostní marker či jako kritérium účinku. Rozšířil se potenciál neurozobrazování mozku díky rozvoji nových modalit a analytických metod. K nejvíce užívaným neurozobrazovacím metodám v současné době patří zejména metody MRI, jak strukturální, tak funkční, a PET, hodnotící mozkový metabolismus či kumulaci A $\beta$  a tau proteinu.



### **1.3.1. Magnetická resonance**

#### *1.3.1.1 Strukturální magnetická resonance*

Mozková atrofie je charakteristickým rysem neurodegenerace. Nejspolehlivější metodou jejího hodnocení je potom strukturální MRI. Patologicky bylo prokázáno, že mozková atrofie, hodnocená měřením regionálních objemů tkáně, úzce koreluje s počtem neuronů při pitvě (Bobinski et al., 1999; Gosche et al., 2002b; Jack et al., 2002). V rámci "AT(N)" klasifikace AN (Jack et al., 2018) je tak MRI nejspolehlivější a nejdostupnější metodou hodnocení neuronálního poškození a neurodegenerace "(N)". Bylo prokázáno, že hodnocení atrofie MTL na MRI predikuje AN. Hodnocení visuálních škál odlišuje mírnou formu AN od normálního stárnutí se senzitivitou a specificitou ~80-85 % (Burton et al., 2009; Duara et al., 2008; Scheltens et al., 1992). V predikci konverze z MCI do demence má hodnocení atrofie MTL senzitivitu a specificitu ~50-70 % (DeCarli et al., 2007; Korf et al., 2004). To vedlo k zařazení atrofie MTL mezi biomarkery AN zahrnuté do kritérií pro diagnostiku prodromální AN (Dubois et al., 2007). Míra hipokampální atrofie bývá u AN větší než u DLB nebo vaskulární demence (VaD), naopak u FTLD může být dokonce závažnější v přední části než u AN (Barber et al., 2000; Burton et al., 2009; Chan et al., 2001). Při diferenciální diagnostice AN je proto třeba zohlednit celkový vzorec atrofie a signálových změn: například fokální frontální/temporální lobární atrofie na MRI poukazuje na diagnózu FTLD, zatímco výrazné změny signálu v bílé hmotě mohou naznačovat VaD (Chan et al., 2001; Frisoni et al., 2010; Likeman et al., 2005; Rabinovici et al., 2007; Scheltens et al., 2002).

K visuálnímu hodnocení vzorců atrofie se v klinické praxi užívá tzv. visuálních škál. Škály hodnotí stupeň atrofie v konkrétní oblasti obvykle na 4 až 5 stupňové škále: 0 žádná atrofie – 3 (nebo 4) těžká atrofie. Byla vyvinuta řada škál pro hodnocení různých oblastí mozku, různě citlivých k atrofii u jednotlivých neurodegenerativních onemocnění. Mezi nejčastěji užívané škály patří škála globální kortikální atrofie (Pasquier et al., 1996), Scheltensova škála mesiotemporální atrofie (Scheltens et al., 1992) a Koedamovo skóre parietální atrofie (Koedam et al., 2011). Ke zhodnocení přítomnosti vaskulárních změn se dále užívá Fazekasova vaskulární škála (Fazekas et al., 1987). Méně užívané jsou potom škály detailněji se zaměřující na oblast MTL a hodnotící atrofii EC, perirhinální kůry a hipokampu (Urs et al., 2009). Pro odlišení AN od FTLD je možné využít škály hodnotící atrofii frontálních oblastí jako přední temporální lalok, přední cingulární a orbitofrontální kortex

(Davies et al., 2009). Visuální škály tak představují rychlý a relativně nenáročný způsob hodnocení mozkové atrofie v klinické praxi (J. Laczó et al., 2021). K přesnějším hodnocení vzorců atrofie se předpokládá vývoj klinických nástrojů pro automatickou klasifikaci vzorců atrofie dle MRI, která by umožnila předpovědět AN v časném stadiu a odlišit ji od jiných patologických jednotek způsobujících demenci. Ukazuje se totiž, že analýza specifických vzorců atrofie narozdíl od hodnocení jednotlivých struktur má vyšší prediktivní hodnotu (Westman et al., 2011). V rámci výzkumu byla analýza vzorců atrofie využita k predikci konverze z MCI do demence (Spulber et al., 2013) a z SCD do MCI (Ferreira et al., 2017a), a to až s 84% senzitivitou a 100% specificitou. Zřejmou předností MRI je její dostupnost a neinvazivnost. Atrofie jako výsledná metrika má oproti klinickým měřítkům výhodu, protože minimálně podléhá efektům podlahy či stropu a teoreticky má větší schopnost odhalit změnu dynamiky vývoje onemocnění. Měření atrofie pomocí MRI odráží zánik neuronů, který je potom přímo zodpovědný za klinický stav. Dále, narozdíl od některých ostatních markerů, se ukazuje, že tíže, lokalizace a rychlost mozkové atrofie úzce koreluje s kognitivním deficitem (Cardenas et al., 2011; Fox et al., 1999; Hua et al., 2008; Ridha et al., 2008). Mezi limitace MR patří nízká specificita, jelikož strukturální MRI, narozdíl od ostatních biomarkerů postrádá molekulární specifičnost. Nemůže tedy přímo detekovat histopatologické znaky AN jako jsou amyloidní plaky či NFT. Mozková atrofie je nespecifickým výsledkem poškození neuronů, a i když jsou určité vzorce atrofie charakteristické pro různá onemocnění, nikdy nejsou zcela specifické. Vzorce atrofie se překrývají s jinými chorobami a atypické formy AN mají také atypické vzorce atrofie. Ke zmenšování mozkových struktur dochází rovněž v průběhu přirozeného stárnutí. Dále u vážněji postižených jedinců a u osob s klaustrofobií nemusí být MRI vyšetření tolerováno. Pokud jde o měření progresu, objemové změny na MRI mohou být způsobeny jinými faktory než progresí úbytku neuronů, a proto může být hodnocení vývoje onemocnění přinejmenším v krátkodobém horizontu těmito falešnými vlivy ovlivněno. Díky lepšímu prostorovému rozlišení moderních MRI přístrojů se silnějším magnetickým polem (3T, 7T), umožňujícím detailnější náhled do mikrostruktury nervové tkáně (např. jednotlivé podoblasti hipokampu), inovativním analytickým technikám, kombinujícím informace z histologie a MRI, registračním a deformačním metodám založených na strojovém učení, jsme nyní schopni měřit postižení struktur a jejich částí kvantitativně s vysokou přesností. To nám umožňuje detekovat i subtilní změny regionálních objemů v časných fázích onemocnění a jejich změny v čase při longitudinálním sledování. To v kombinaci s technikami analýzy vzorců atrofie významnou měrou přispívá k možnostem využití strukturální MRI v časně a diferenciativní

diagnostice neurodegenerativních onemocnění. Díky dostupnosti, snadnosti užití a mnohostrannému využití strukturální MRI je pravděpodobné, že bude hrát ústřední roli ve výzkumu a klinické praxi u neurodegenerativních onemocnění i v následujících letech, a její slabiny budou kompenzovány vývojem nových analytických metod a vyšetřením ostatních modalit.

### 1.3.1.2. Difusní MRI

Přestože difusní zobrazování technicky patří do kategorie strukturálního MRI, specifika metody, zpracování dat a jejich využití si zaslouží separátní kapitulu. Hlavní výhodou difusní MRI (dMRI) je možnost hodnotit změny mozkové tkáně na mikroskopické úrovni. Rozrušení mikrostrukturálních bariér, jako jsou myelin, buněčné membrány a intracelulární orgány, které za normálních okolností omezují Brownův pohyb molekul vody, vede k měřitelnému rozdílu v difuzi molekul vody. Takové změny nejsou na běžných strukturálních sekvencích MRI viditelné, ale studie naznačují, že předcházejí makroskopickým známkám atrofie. Právě k jejich měření slouží dMRI. Jedním z praktických využití těchto analýz mikrostrukturálních změn je rekonstrukce mozkových drah pomocí traktografie. Tato metoda využívá rozdílné difusivity ve směru průběhu axonů a napříč jejich průběhem k odhadu orientace vláken bílé hmoty v rámci konkrétního voxelu. Matematické modely jsou potom zpracováním těchto informací schopny vypočítat pravděpodobný průběh drah bílé hmoty. Tato metodika, která se aktivně využívá např. při plánování neurochirurgických výkonů, se ale v rámci studia AN se příliš nerozšířila. Dalším způsobem, jak analyzovat dMRI data je přímé kvantitativní hodnocení změn mozku na mikrostrukturální úrovni. Většina publikovaných prací zabývajících se tímto tématem k užívá v tomto kontextu metriky difusivity odvozené od charakteristik tzv. "difusního tensoru". Dvě nejčastěji využívané metriky jsou frakční anizotropie (FA) a průměrná difusivita (MD; mean difusivity). FA popisuje směrovou koherenci difuze podél vláken, zatímco MD hodnocení průměrný stupeň difuze ve všech směrech. S rozpadem buněčné mikrostruktury a menším množstvím překážek mohou molekuly volněji difundovat což vede ke zvýšení MD, ale naopak snížení FA. Hodnocení rozpadu strukturální integrity *bílé hmoty* pomocí FA pomohlo rozšířit naše chápání AN, nicméně specifické mechanismy, které k poškození bílé hmoty vedou, zůstávají nejasné. Naopak měření difuzivity *šedé hmoty* se ukázalo jako slibná metoda pro detekci časných presymptomatických změn, stejně jako pro predikci přechodu z MCI při AN do demence při AN a pro rozlišení dalších neurodegenerativních onemocnění. Byly pozorovány změny difuzivity ve strukturách šedé hmoty časně postižených v rámci AN, jako je

hipokampus, EC či zadní cingulum. Měření změn difuze v těchto oblastech šedé hmoty tak může poskytnout informace, které doplňují lépe prostudované změny v bílé hmotě. Přes potenciální velký vědecký přínos pro porozumění narušení mikrostruktury mozku, se metody dMRI setkávají s řadou problémů. Difusní sekvence, zahrnující snímání z mnoha směrů jsou velmi časově náročné. To, ve spojení s extrémní náchylností na pohyb hlavy a velkou citlivostí k distorzím způsobených rychlým střídáním magnetického pole, výrazně znesnadňuje užití těchto sekvencí u pacientů s AN, kteří mohou déle trvající protokoly špatně tolerovat. Tyto limitace se ale daří částečně řešit díky vývoji v metodách akvizice a následného zpracování difusních dat (Weston et al., 2015).

#### *1.3.1.3. Arterial spin labelling MRI*

Další MRI metodou, využívanou převážně v kontextu výzkumu, je arterial spin labelling (ASL). ASL MRI využívá magneticky značenou vodu v krevním oběhu jako endogenní stopovací látku pro kvantifikaci mozkové perfuze. Na rozdíl od jiných měření mozkové perfuze jako je <sup>15</sup>O-PET, u ASL není nutné využití exogenního traceru ani expozice ionizujícímu záření. Po zmagnetizování proudící krve vyvolá výsledná perfuze tkáně lokální změnu magnetizace tkáně, kterou lze měřit pomocí standardní zobrazovací sekvence MRI a porovnat s neznačeným "kontrolním" obrazem. Podobně jako u ligandů PET se stopovací látka rozpadá pevnou rychlostí, ale v případě ASL je rozpad určen relaxací T1. Proto lze mozkovou perfuzi vypočítat na základě znalosti magnetizace mozku s arteriálním značením a bez něj a předpokladů o účinnosti značení a relaxační době T1. V případě ASL u lidí je třeba při získávání dat a modelování zohlednit také tranzitní čas z místa značení do místa zobrazení (Wolk & Detre, 2012). Pomocí ASL bylo u demence při AN i MCI při AN prokázáno snížení mozkové perfuze ve středních okcipitálních oblastech, MTL a ještě výrazněji v parietálním laloku. Podobné snížení mozkové perfuze bylo kromě frontálních a parietálních oblastí zaznamenáno i v zadním cingulu a precuneu. ASL MRI byla také úspěšně použita k diferenciaci diagnostice demence a prokázala vysokou míru shody s diagnózami stanovenými pomocí fluorodeoxyglukózového (FDG) PET (Wolk & Detre, 2012).

#### *1.3.1.4. Funkční MRI*

Funkční MRI (fMRI) se užívá ke zkoumání funkční integrity neuronových sítí podporujících paměť a další kognitivní oblasti v průběhu stárnutí a v časných stádiích AN. fMRI je

neinvazivní zobrazovací technika, která poskytuje nepřímou míru neuronální aktivity, odvozenou z měření změn v MRI signálu závislém na hladině kyslíku v krvi (BOLD; bloodoxygenation level dependent) (Kwong et al., 1992; Ogawa et al., 1990). BOLD fMRI je považována za měřítko odrážející integrovanou synaptickou aktivitu neuronů prostřednictvím změn MRI signálu v důsledku změn průtoku krve, objemu krve a poměru krevního oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu (Logothetis et al., 2001). fMRI lze získat během kognitivních úkolů, obvykle při porovnávání jednoho stavu (např. kódování nových informací) s kontrolním stavem (např. prohlížení známých informací nebo vizuální fixace na kříž), nebo během klidového stavu ke zkoumání funkční konektivity v rámci specifických neuronálních sítí. Techniky funkční konektivity zkoumají korelaci mezi vlastními oscilacemi nebo časovým průběhem signálu BOLD mezi oblastmi mozku (Fox et al., 2005) a jasně dokumentují uspořádání mozku do sítí (Damoiseaux et al., 2006; Vincent et al., 2006). Jak techniky fMRI související s úkolem, tak klidové techniky fMRI mají potenciál odhalit časnou mozkovou dysfunkci související s AN a hodnotit efekt léčby v relativně krátkém časovém období. Provádění longitudinálních studií fMRI u pacientů s kognitivním deficitem je ale spojeno s problémy, jelikož fMRI techniky jsou, podobně jako dMRI, časově náročné a velmi citlivé na pohyb hlavy. Dále, pacienti s pokročilejším kognitivním deficitem nemusí být schopni adekvátně plnit kognitivní úkol, čímž se ztrácí jedna z hlavních výhod úkolových studií aktivace fMRI. Využití fMRI je tak omezeno převážně do výzkumu a jeho širší rozšíření do klinické praxe se zdá spíše méně pravděpodobné.

### ***1.3.2. Pozitronová emisní tomografie***

#### *1.3.2.1. Fluorodeoxyglukózová PET*

Mozková FDG PET hodnotí především synaptickou aktivitu. Vzhledem k tomu, že mozek je téměř výhradně závislý na glukóze jako zdroji energie, je analog glukózy, FDG, vhodným indikátorem metabolismu mozku a po označení fluorem-18 (poločas rozpadu 110 min) je detekována pomocí PET. Energie spotřebovaná mozkem je z velké části využita na udržování vnitřní, klidové a na úkolu nezávislé, aktivity, která je v mozkové kůře udržována převážně glutamatergní synaptickou signalizací (Sibson et al., 1997). Vychytávání FDG při pitvě dále silně koreluje s hladinami synaptického vezikulárního proteinu synaptofyzinu (Rocher et al., 2003). Proto je FDG PET všeobecně považována za biomarker celkového metabolismu mozku, jehož největší součástí je udržování iontového gradientu pro synaptickou aktivitu (Magistretti, 2006; Schwartz et al., 1979). Předpokládá se, že abnormality FDG-PET jsou výsledkem kombinace procesů, které se podílejí na patogenezi

AN, tedy exprese specifických genů, mitochondriální dysfunkce, oxidativního stresu, narušené plasticity, excitotoxicity, gliové aktivace a zánětu, ztráty synapsí a buněčné smrti. V rámci výzkumu se podařilo identifikovat typický FDG PET obraz AN, tj. charakteristický soubor limbických a asociačních oblastí, které jsou u pacientů s klinicky prokázanou AN typicky hypometabolické (De Santi et al., 2001; Foster et al., 1983; Minoshima et al., 1997; Reiman et al., 1996). Tento vzorec zahrnuje mediální parietální kortex (precuneus), zadní cingulární gyrus, dolní části parietálního laloku, posterolaterální části temporálního laloku, hipokampus a MTL. Metabolické deficity u AN se v průběhu onemocnění postupně zhoršují. V časných stádiích je běžná oboustranná asymetrie, v pokročilejších stádiích onemocnění jsou obvykle zahrnuty prefrontální asociační oblasti a mohou být postiženy i primární kortikální oblasti. Zajímavé je, že oblasti, které jsou u AN zpočátku hypometabolické, jsou anatomicky a funkčně propojené a tvoří součást rozsáhlé distribuované mozkové sítě známé jako "Default mode network" (Raichle et al., 2001). Víme, že tyto oblasti jsou velmi zranitelné vůči ukládání A $\beta$  (Buckner et al., 2005; Klunk et al., 2004). FDG PET je relativně drahou technikou a stejně jako všechny PET techniky má omezenější dostupnost. K dalším omezením patří nutnost zavedení intravenózního přístupu a vystavení pacienta radioaktivitě. Retence FDG v mozku je nespecifickým ukazatelem metabolismu, který může být z různých důvodů (jako např. ischemie nebo zánět) narušen. V ČR se v současné době rámci diagnostiky a výzkumu neurodegenerativních onemocnění FDG PET využívá minimálně. V rámci AT(N) kritérií FDG PET reprezentuje "(N)" jako neurodegeneraci.

### 1.3.2.2 Amyloidová PET

Technika amyloidové PET využívá specifických radioligandů k *in vivo* detekci patologického hromadění A $\beta$ . V ČR je od roku 2015 dostupná amyloidová PET s využitím fluorbetabenu a flutemetamolu, který umožňuje zobrazit kortikální akumulaci fibrilárního A $\beta$ . Mezi další radiofarmaka schválená k diagnostice AN patří florbetapir. Substrátem pro všechny v současnosti známé radioligandy je fibrilární A $\beta$  v konformaci beta listu (Ikonovic et al., 2008). Díky kratší molekulové délce toxických A $\beta$  oligomerů mají všechny současné radioligandy k jejich detekci nízkou citlivost a primárně zobrazují amyloidové plaky s vysokým podílem fibrilárního A $\beta$ . Klinicky poskytuje dostatečnou informaci vizuální hodnocení snímků na "pozitivní" v.s. "negativní", které dosahuje vysoké senzitivity 88 až 92 % i specificity 88 až 90 % (Curtis et al., 2015; Thurfjell et al., 2014) ve srovnání histopatologickým hodnocením. Alternativně je možná kvantifikace výsledků pomocí SUVR (standardized uptake value ratio). Hlavní výhodou této techniky je možnost

detekce A $\beta$  patologie v mozku pacienta *in vivo*. Zobrazování amyloidu pomocí amyloidové PET dokáže detekovat mozkovou  $\beta$ -amyloidózu a zdá se být specifické pro tento typ amyloidové patologie, neboť poskytuje negativní signály v patologicky potvrzených případech prionového amyloidu (Villemagne et al., 2009), v patologicky potvrzené čisté  $\alpha$ -synukleinopatii (Burack et al., 2010) i ve zjevně čistých případech tauopatie u sémantické demence (Drzezga et al., 2008). Amyloidová PET tak má velký diagnostický význam v rámci klinického hodnocení demence, zejména u klinicky atypických projevů. Klinický přínos detekce A $\beta$  je ale limitovaný, protože hustota amyloidních plak nekoreluje spolehlivě se stupněm neurodegenerace ani s kognitivním poškozením pacienta, a v čase je spíše stabilní (Klunk et al., 2004). Akumulace A $\beta$  subkortikálně ve striatu nicméně predikuje progresi z preklinického stadia do stadia MCI a z MCI do demence (Hanseeuw et al., 2018).

### 1.3.2.3. Tau PET

Podobně jako technika amyloidové PET, využívá tau PET specifických radioligandů k *in vivo* detekci patologického hromadění proteinu tau. Hromadění patologického chybně složeného tau je společným znakem skupiny neurodegenerativních onemocnění známých jako tauopatie, z nichž nejčastější je AN. Mezi příbuzné tauopatie patří např. progresivní supranukleární obrna, kortikobazální degenerace, Parkinsonova choroba a DLB. Tau PET má velký potenciál přispět k diagnostice AN a rozšířit naši schopnost stanovit stadium onemocnění nad rámec amyloidové PET a pomoci při diferenciální diagnostice nebo při vyloučení častých neurodegenerativních komorbidit. Navíc počet NFT zjištěných *post mortem* v korových oblastech, narozdíl od A $\beta$ , významně koreluje se závažností klinických příznaků. Ukázalo se, že pacienti s časnými stadii tau patologie (Braakova stadia I/II) nemusí mít zjevný kognitivní deficit, což nepřímo potvrzuje hypotézu, že tau patologie je přítomna i v preklinických stadiích onemocnění. Je možné, že díky tomu bude tau PET možné využít k určení stadia onemocnění a identifikaci pacientů v preklinických stadiích. Z dosud provedených studií vyplývá, že vzorce vychytávání se shodují se distribucí dle Braakových stadií. Vychytávání radioligandu v temporální kůře jak pomocí 18-F-flortaucipiru (tj. prvního ligandu registrovaného pro hodnocení hustoty a distribuce agregovaných tau neurofibrilárních klubek pacientů se susp. AN), tak radioligandu druhé generace 18-F-RO-948 předpovídá pokles kognitivních funkcí u všech skupin pacientů napříč AN kontinuem, včetně A $\beta$  pozitivních kognitivně normálních účastníků, tedy u jedinců pravděpodobně v časném preklinickém stadiu AN. Schopnost predikce kognitivního výkonu byla v této kohortě lepší než u volumetrické MRI a amyloidové PET. V ČR ale zatím není tau-PET

klinicky dostupný (Cassinelli Petersen et al., 2022; Leuzy et al., 2019). V rámci AT(N) kriterií tau PET reprezentuje T a je alternativou stanovení fosforylovaného tau proteinu v likvoru.

### ***1.3.3. DaTSCAN***

Scintigrafie s využitím ioflupanu ("DaTSCAN") má význam v rámci diferenciální diagnostiky neurodegenerací. Ioflupan se váže na presynaptický dopaminový transportní systém zpětného vychytávání dopaminu. U DLB a dalších neurodegenerativních onemocnění postihujících bazální ganglia z okruhu "parkinson plus" (PDD, multisystémová atrofie, progresivní supranukleární obrna) můžeme pozorovat sníženou akumulaci radiofarmaka v oblasti striata (Boeve et al., 2013). DaTSCAN pomáhá v diferenciální diagnostice DLB a AN, nedokáže však odlišit DLB od parkinsonovy choroby nebo od "parkinson plus" syndromů.

### ***1.3.4. MIBG***

Myokardialní scintigrafie s využitím <sup>123</sup>I-MIBG (123 I-meta-iodobenzylguanidin) má svůj přínos v diferenciální diagnostice neurodegenerací s parkinsonským syndromem. Vyšetření zobrazuje postganglionární denervaci sympatického autonomního nervového systému. Patologický nálezu pozorujeme u PN a DLB, zatímco u multisystémové atrofie, progresivní supranukleární obrny či kortikobazální degenerace, kde je přítomna denervace sympatiku již preganglionálně, je nález normální (Joers & Emborg, 2014; Orimo et al., 2012).



## **2. Cíle a hypotézy**

Cílem této disertační práce bylo prozkoumat využití pokročilých zobrazovacích metod k hodnocení strukturálních změn a jejich kognitivních korelátů v časně diagnostice neurodegenerativních onemocnění mozku.

Konkrétně jsme se zaměřili na:

1) Prozkoumání přínosu segmentace **podjader BF a podstruktur mediálního temporálního laloku** pro **časnou a diferenciální diagnostiku AN**

Předpokládali jsme zejména:

a) Že u všech analyzovaných **struktur a podstruktur mediálního temporálního laloku** (tj. hipokampu a všech jeho podčástí včetně hlavy, těla i ocasu a také EC a její anterolaterální a posteromediální části) prokážeme potenciální přínos pro časnou diagnostiku AN, tedy snížení jejich objemu a/nebo tloušťky u pacientů v časných stádiích AN (tj. MCI) oproti zdravé populaci. Pro diferenciální diagnostiku AN, tedy pro odlišení pacientů v časných stádiích AN od pacientů s kognitivním deficitem jiné etiologie, jsme potom předpokládali přínos zejména struktur přímo asociovaných s těmi kognitivní funkcemi, které jsou v rámci AN postiženy nejčasněji (epizodická paměť, navigace v prostoru), tedy zadní část hipokampu (tělo a ocas) a pmEC.

b) Že u **podjader BF**, prokážeme potenciální přínos pro časnou diagnostiku AN, tedy snížení jejich objemu u pacientů v časných stádiích AN (tj. MCI) oproti kontrolám, a to zejména u jader anatomicky přímo či nepřímě asociovaných se strukturami MTL, tedy jader Ch1-2 (projikujících přes fornix do hipokampu) a zadní části jádra Ch4 (Ch4p, projikující difúzně do oblasti temporálního laloku).

2) Prozkoumání **vzájemných vztahů a závislostí** mezi **podjádry BF a struktur a podstruktur mediálního temporálního laloku**

Předpokládali jsme, že objem jednotlivých struktur a podstruktur bude nejsilněji asociován s těmi strukturami či podstrukturami s nimiž má největší přímé či nepřímé funkční propojení.

Konkrétně jsme předpokládali:

a) Že objem hipokampu bude nejsilněji asociován s objemem a tloušťkou EC.

b) Že objem Ch1-2 bude asociován s objemem hipokampu a dále s objemem ostatních podjader BF.

c) Že objem Ch4p bude asociován s tloušťkou či objemem EC, hipokampu a s objemem ostatních podjader BF.

### 3) Prozkoumání **kognitivních korelátů atrofie podjader BF a jednotlivých podstruktur mediálního temporálního laloku**

V této práci jsme se zaměřili na hodnocení výkonu v kognitivních úlohách specificky testujících funkci struktur a podstruktur BF a MTL. Ve spolupráci s laboratoří prostorové kognice při 2.LF UK a FN Motol jsme hodnotili zejména výkon v allocentrické prostorové navigaci a prostorové separaci.

Předpokládali jsme, že:

- a) Horší výkon v aSN bude přímo asociován s atrofií hipokampu a nepřímo i s atrofií v oblastech s hipokampem funkčně spojených, tedy v EC a Ch1-2 a Ch4p podjádrech BF.
- b) Že horší výkon v schopnosti prostorové separace bude přímo asociován s atrofií hipokampu, zejména jeho zadní části (tělo a ocas) a naopak nepřímo asociován s atrofií struktur se zadním hipokampem funkčně spojených, tedy EC, zejména její posteromediální části, a Ch1-2 podjádru BF.

### **3. Metodika**

#### **3.1. Soubor účastníků**

##### ***3.1.1. Česká studie stárnutí mozku – Czech Brain Aging Study***

Účastníci studií byli vybráni z kohorty České studie stárnutí mozku (CBAS; Czech Brain Aging Study) (Sheardova et al., 2019) ([www.cbac.cz](http://www.cbac.cz)). CBAS je longitudinální multicentrická prospektivní studie jejímž cílem je zkoumání neuroepidemiologických charakteristik stárnutí mozku v České republice. CBAS v současné době zahrnuje dvě pracoviště: Kognitivní centrum Neurologické kliniky Fakultní nemocnice v Motole a 2. lékařské fakulty Univerzity Kalovy a Mezinárodní centrum klinického výzkumu Fakultní nemocnice u Sv. Anny v Brně. Obě pracoviště využívají synchronizovaný vyšetřovací protokol a databázový systém založený na platformě REDCap (Harris et al., 2019, 2009). V rámci harmonizovaného vyšetřovacího protokolu pacienti podstupují pravidelné každoroční neuropsychologické vyšetření, strukturální MRI snímkování a laboratorní testy zahrnující biochemická a genetická vyšetření. Vybraná část pacientů potom podstupuje rozšířený protokol, zahrnující experimentální neuropsychologické testování prostorové kognice, odběr mozkomíšního moku nebo vyšetření depozit A $\beta$  pomocí amyloidové PET. Pacienti jsou odesláni k vyšetření v Kognitivním centru dle doporučení ambulantního neurologa, psychiatra či praktického lékaře pro podezření na postižení kognitivních funkcí. Pacienti vstupně projdou neurologickým vyšetřením, zobrazením mozku a neuropsychologickým vyšetřením kognitivních funkcí. Všem pacientům, u nichž nebyl prokázán kognitivní deficit na úrovni demence, jsou starší 55 let a nesplňují žádná vylučující kritéria, je nabídnuta možnost vstupu do CBAS. Po podepsání informovaného souhlasu jsou zařazeni do sledování ve výzkumném protokolu. Vylučovacími kritérii jsou těžká deprese nebo jiné neurologické, psychiatrické či systémové onemocnění potenciálně ovlivňující kognitivní funkce (např. cévní mozková příhoda, epilepsie, roztroušená skleróza, hydrocefalus, mozkový nádor, schizofrenie, aj.).

##### ***3.1.2. Účastníci studie č. 1***

V rámci studie č. 1 (Parizkova et al., 2018) bylo po úplatnění vylučovacích kritérií zařazeno celkem 69 účastníků z CBAS, kteří byli na základě klinických kritérií, hodnocení kognitivních funkcí a informací poskytnutých pacienty a jejich blízkými rozděleni do 3 skupin: mírná demence při AN, aMCI v důsledku AN a kognitivně normální starší dospělí. Účastníci s mírnou demencí (n =21) splňovali klinická kritéria pro demenci při AN (Mckhann et al., 2011). Diagnóza AN byla podpořena hodnocením biomarkerů. Účastníci

měli důkaz neuronálního poškození na MRI (patologické skóre atrofie MTL) (n = 11) nebo neuronální poškození dle MRI a nízkou hladinu beta amyloidu v mozkomíšního moku (n = 10). Účastníci s aMCI při AN (n = 28) splňovali klinická kritéria pro MCI v důsledku AN (Albert et al., 2011). Účastníci měli důkaz neuronálního poškození na MRI (patologické skóre atrofie MTL) (n = 19) nebo neuronální poškození dle MR a nízkou hladinu A $\beta$  v mozkomíšního moku (n = 9). Kognitivně normální účastníci (n = 20) neuváděli žádné subjektivní kognitivní obtíže, což následně potvrdilo i objektivní hodnocení kognitivních funkcí neuropsychologickým testováním. Byli vybráni tak, aby byli věkově, vzděláním a pohlavní distribucí podobní ostatním skupinám. Data každého účastníka byla sesbírána v období 60 dnů.

### **3.1.3. Účastníci studie č. 2**

Pro studii č.2 (Parizkova et al., 2020) bylo vybráno 98 účastníků z CBAS. Na základě klinických kritérií, informací poskytnutých účastníky a jejich blízkými, hodnocení kognitivních funkcí a biomarkerů byli účastníci rozděleni do tří skupin: mírná demence při AN, aMCI v důsledku AN a kognitivně normální starší dospělí. Data každého účastníka byla sesbírána v periodě 60 dnů. Účastníci s mírnou demencí (n = 31) splňovali klinická kritéria pro demenci při AN (McKhann et al., 2011). Účastníci s aMCI při AN (n = 44) splňovali klinická kritéria pro MCI v důsledku AN (Albert et al., 2011). Všichni účastníci v obou AN skupinách měli důkaz neuronálního poškození na MRI (patologické skóre atrofie MTL). 37 účastníků ( $n_{\text{demence}} = 15$ ,  $n_{\text{mci}} = 22$ ) mělo navíc průkaz snížené hladiny A $\beta$  v mozkomíšním moku. Kognitivně normální účastníci (n = 23) neuváděli žádné kognitivní obtíže, což potvrdilo i hodnocení kognitivních funkcí.

### **3.1.4. Účastníci studie č. 3**

V rámci studie č. 3 (M. Laczó et al., 2021) bylo zařazeno celkem 118 účastníků z CBAS, kteří byli rozděleni do celkem čtyř skupin – pacienti s aMCI při AN, pacienti s aMCI bez AN, pacienti s mírnou demencí při AN a kognitivně normální účastníci. Data každého účastníka byla sesbírána v období 60 dnů. Účastníci s aMCI při AN (n = 37) splňovali klinická kritéria pro aMCI (Albert et al., 2011) včetně stížností na paměť, důkazů o poruše paměti (tj. skóre nižší než 1,5 SD ve srovnání s věkem a vzděláním vázanými normami v jakémkoli paměťovém testu), výrazněji nenarušenými aktivitami denního života a nepřítomností syndromu demence. Účastníci měli pozitivní CSF biomarkery AN (snížený amyloid- $\beta$ 1-42 a zvýšený p-tau181 [ $<665$  pg/ml, resp.  $>48$  pg/ml, interně validované

hraniční hodnoty], (n = 25) a/nebo pozitivní nález na amyloidové PET (pozitivní vizuální odečet při PET vyšetření 18F- flutemetamolem) (n = 20). Účastníci s aMCI bez AN (n = 26) splňovali klinická kritéria pro MCI (Albert et al., 2011) a měli negativní biomarkery amyloidu- $\beta$  definované jako normální CSF amyloid-  $\beta$ 1-42 ( $\geq 665$  pg/ml) (n = 13) a/nebo negativní amyloidové PET zobrazení (n = 22) podle doporučení výzkumného rámce NIA-AA (Jack et al., 2018). Účastníci s mírnou demencí při AN (n = 26) splňovali klinická kritéria pro demenci (Mckhann et al., 2011) s důkazem progresivního zhoršení kognitivních funkcí v nejméně dvou kognitivních doménách včetně paměti (tj. skóre nižší než 1,5 SD ve srovnání s věkově a vzdělanostně vázanými normami v jakémkoli paměťovém testu a v nejméně jednom dalším nepaměťovém kognitivním testu) a významného zhoršení aktivit denního života. Účastníci měli pozitivní CSF biomarkery AN (snížený A $\beta$ 1-42 a zvýšený p-tau181 [ $< 665$  pg/ml a  $> 48$  pg/ml], (n = 22) a/nebo pozitivní PET zobrazení amyloidu (n = 12)). Kognitivně normální účastníci (n = 29) neuváděli žádné kognitivní obtíže, měli kognitivní výkon v normálním rozmezí (tj. skóre vyšší než 1,5 SD ve srovnání s věkově a vzdělanostně vázanými normami v každém kognitivním testu). Kromě toho neměli na MRI žádné známky atrofie MTL a v rodinné anamnéze neměli AN ani jiný typ demence u příbuzných prvního stupně.

#### **3.1.5. Účastníci studie č. 4**

V rámci studie č. 4 (Lerch et al., 2022) jsme zařadili 120 pacientů zařazených do CBAS mezi lety 2013 až 2019. Data každého účastníka byla sesbírána v periodě šesti měsíců. Data z REDCap databázového systému byla retrospektivně analyzována a filtrována na podkladě vstupních kritérií a dostupnosti vyšetřovacích modalit (zejména MRI, vyšetření prostorové kognice, genetiky ApoE4, neuropsychologie). Bylo vybráno 60 E4-pozitivních pacientů kteří splňovali kritéria SCD (n=31) či aMCI (n=29). Ke každému z těchto pacientů jsme z dostupných pacientů v databázi REDCap přiřadili pacienta stejného pohlaví a diagnostického syndromu (tj. SCD nebo MCI) a s minimálním věkovým rozdílem. Výsledná skupina měla 63,33 % žen a průměrný věk byl 69,64 let. Všichni pacienti splňovali buď kritéria pro SCD (Jessen et al., 2014) nebo aMCI (Petersen, 2004). Pacienti s aMCI splnili nejméně základní klinická kritéria včetně stížností na poruchy paměti a skóre horší než 1,5 SD ve srovnání s věkem a vzděláním vázanými normami.

### 3.2. Genetické vyšetření polymorfismů ApoE

ApoE genotypy byly stanoveny na Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie Nemocnice Na Homolce, Praha. DNA byla izolována ze vzorků krve standardním postupem podle kitu Puregene Blood Core (Qiagen). Z dvou mililitrů krve bylo získáno 30 až 450 ug DNA (v průměru 130 ug). Genotypizace ApoE byla provedena podle standardizovaného protokolu (Hixson & Vernier, 1990). Po amplifikaci PCR a restrikčním štěpení pomocí *Hha* I byly fragmenty DNA rozděleny na 8% polyakrylamidovém nedenaturujícím gelu, obarveny ethidium bromidem a vizualizovány ultrafialovým osvětlením. Velikost fragmentů *Hha* I byla odhadnuta porovnáním s markery velikosti DNA a genotyp ApoE byl určen podle vzorce specifického pro každou izoformu. Během každé genotypizace byly vedle neznámých vzorků analyzovány známé kontrolní vzorky každého genotypu ApoE.

### 3.3. Neuropsychologické vyšetření

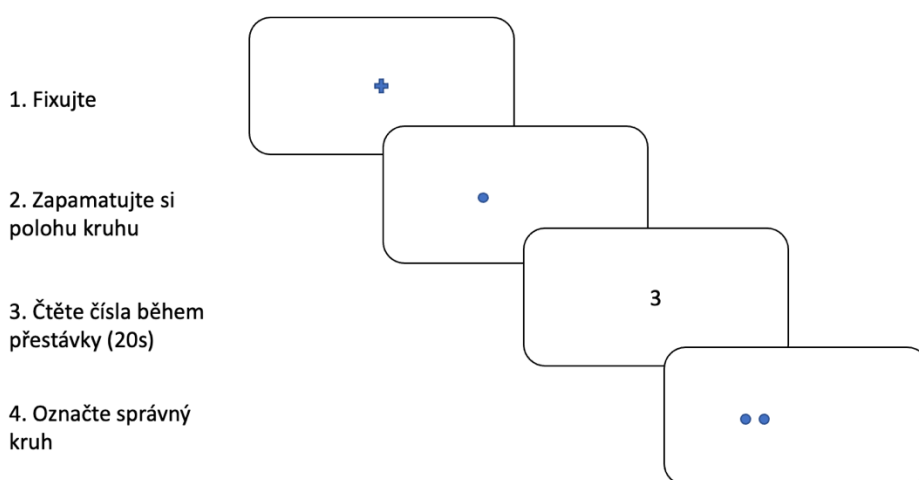
Všichni účastníci byli vyšetřeni zkušeným neuropsychologem za využití komplexní neuropsychologické baterie Kognitivního centra a podle protokolu CBAS. Vyšetření zahrnovalo klinický rozhovor hodnotící subjektivní obtíže pacienta a vstupní kritéria CBAS, administraci dotazníků a baterii neuropsychologických testů. V rámci souboru dotazníků byla vyšetřena Beckova škála úzkosti (BAI, Beck Anxiety Inventory) (Beck et al., 1988) a GDS-15 (geriatric depression scale) (Yesavage, 1988) k posouzení úrovně úzkosti a depresivity. V rámci neuropsychologické baterie bylo vyšetřováno Mini-mental state examination (MMSE) (Tombaugh et al., 1996) ke zhodnocení globální kognitivní úrovně. Dále byl hodnocen Paměťový test učení (RAVLT; Rey Auditory Verbal Learning test) (Bezdicek et al., 2014), logická paměť a oddálené vybavení z třetí revize Wechslerovy paměťové škály (WMS-III; Wechsler Memory Scale – Third Revision) (Tulsky et al., 2003); neverbální paměť pomocí Rey-Osterriethovy komplexní figury (vybavení) (ROCFT; Rey-Osterrieth Complex Figure Test) (Meyers & Meyers, 1995). Dále opakování čísel z třetí revize Wechslerovy škály inteligence (WAIS-III) (Christensen et al., 2007), hodnocení pozornosti a pracovní paměti testem cesty – variantou A (TMT; Trail Making Test) (Bezdicek et al., 2012); hodnocení exekutivních funkcí pomocí TMT – varianty B (Bezdicek et al., 2012), Pražského Stroopova testu – barvy (Bezdicek et al., 2015) a testu fonemické verbální fluence písmen N, K, P (Nikolai et al., 2015). K hodnocení řečových a jazykových funkcí byl použit test fonemické verbální fluence (zvířata + zelenina) (Nikolai et al., 2015) a Bostonský test pojmenování (počet chyb) (BNT; Boston naming test) (Kaplan et al.,

1976). Visuospeciální funkce byly hodnoceny pomocí testu ROCFT – kopie a testu kresby hodin (CDT; Clock drawing test) (Mazancova et al., 2017).

### 3.4. Experimentální neuropsychologie

#### 3.4.1. Vyšetření prostorové separace – studie č. 2 a 3

V rámci studie studie č. 2 (Parizkova et al., 2020) a č. 3 (M. Laczó et al., 2021) jsme použili úlohu separace prostorových vzorů, která byla upravena z předchozí studie (Holden et al., 2012) a jejíž schéma je uvedeno na obrázku 2. Úloha byla prováděna na počítači s 24" monitorem a skládala se ze 32 pokusů. Každý pokus začínal úvodní fází, po níž následovala fáze testovací. V úvodní fázi měli účastníci za úkol si zapamatovat umístění modrého kruhu na obrazovce.



Obr. 2 Schéma úlohy prostorové separace vzorů (Upraveno podle Parizkova et al., 2020)

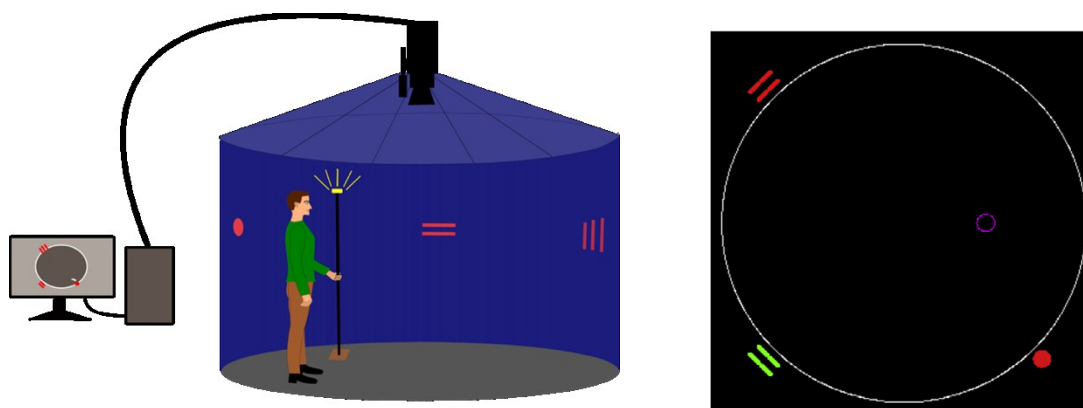
Kruh o průměru 2 cm se objevil na 5s na jednom z 18 možných míst na neviditelné vodorovné čáře uprostřed obrazovky. Během testovací fáze byly zobrazeny dva stejné modré kruhy. Jeden z kruhů, správný kruh, se nacházel na stejném místě jako původní kruh v úvodní fázi (správná volba). Druhý kruh se nacházel buď vlevo, nebo vpravo od původního kruhu (nesprávná volba). Pro odlišení správného a nesprávného kruhu v testovací fázi byly použity čtyři možné prostorové separace: 0 (okraje kruhů se dotýkaly), 0,5 cm, 1,0 cm a 1,5 cm. Během testovací fáze museli účastníci určit správný kruh stisknutím zeleného tlačítka v pravé ruce, pokud byl správný kruh pravý ze dvou kruhů, nebo stisknutím červeného tlačítka v levé ruce, pokud byl správný kruh levý. Během časové prodlevy 20 s mezi úvodní a testovací fází dostali účastníci pokyn dívat se doprostřed obrazovky a nahlas číst náhodně se objevující řetězec čísel, aby nefixovali zrak na umístění původního kruhu. Po úvodní fázi se uprostřed obrazovky na 3 s objevil malý křížek oddělující pokusy a účastníci byli

instruováni, aby se na něj dívali. Pro každou prostorovou separaci (0, 0,5, 1,0 a 1,5 cm) bylo provedeno osm pokusů. Všichni účastníci absolvovali před vlastní úlohou trénink sestávající ze čtyř pokusů. Trénink byl opakován v případě jakékoli chyby nebo chybějící odpovědi.

#### **3.4.2. Vyšetření prostorové kognice – studie č. 4**

Prostorová navigace byla hodnocena pomocí reálné verze hMWM testu (Laczó et al., 2010). Testování probíhá v uzavřené cylindrické aréně o průměru 2,8 metru a výšce 2,9 metru obklopené tmavě modrým závěsem. Na stěnách arény je umístěno 8 velkých digitálních číselných displejů které slouží jako vzdálené orientační značky (obrázek 3) (Hort et al., 2007; Laczó et al., 2009). Během testování byli účastníci vyzváni, aby uvnitř arény našli neviditelný cíl. Poloha účastníků byla sledována pomocí záznamu polohy infračervené světelné diody umístěné na vrcholu vysoké stojící tyče, kterou účastníci drželi v ruce. Polohu tyče zaznamenávala televizní kamera umístěná uprostřed na stropě arény. Poloha cíle ve vztahu k výchozímu bodu a k orientačním značkám byla poprvé ukázána na začátku tréninkové úlohy a účastníci byli instruováni, aby si její polohu zapamatovali. Během tréninkového úkolu měli účastníci najít skrytý cíl umístěný na podlaze arény buď pomocí své výchozí pozice, nebo dvou vzdálených orientačních značek na stěnách arény. Během úlohy testující aSN se účastníci orientovali pouze pomocí distálních orientačních značek; výchozí pozice byla umístěna náhodně a její poloha nesouvisela s cílem, což od účastníků vyžadovalo použití allocentrické strategie. Úloha se skládala z 8 pokusů a cíl byl krátce zobrazen po každém pokusu, aby se usnadnil proces učení. V každém pokusu byla poloha orientačních značek náhodně rotována, zatímco relativní pozice cíle vůči orientačním značkám (a/nebo vůči výchozí pozici v tréninkové úloze) zůstávala ve všech pokusech nezměněna. Vzdálenostní chyba byla vypočtena jako vzdálenost mezi polohou tyče a správnou polohou skrytého cíle v centimetrech. Průměrná chyba v 8 pokusech v úloze aSN byla použita ve statistických analýzách jako hlavní proměnná výkonu v aSN.





**Obr. 3** Lidská analogie Morrisova vodního bludiště (Upraveno podle Lerch et al. 2022). Schéma allocentrické úlohy z ptáčích perspektivy – aréna (velký bílý kruh), počáteční bod (červený kruh), orientační značky (červené a zelené dvojité čáry) a cíl (fialový kruh).

### 3.5. Analýza MRI

#### 3.5.1. Akvizice MRI snímků

Vyšetření MRI mozku bylo provedeno na 1,5T skeneru (Siemens AG, Erlangen, Německo) s použitím T1 vážené trojrozměrné sekvence s vysokým rozlišením s magnetizační přípravou a rychlým gradientovým echem (MP-RAGE) s následujícími parametry: TR/TE/TI2000/3,08/1100 ms, úhel překlacení 15°, 192 souvislých oddílů, tloušťka řezu 1,0 mm a rozlišení v rovině 1,0 mm. Skeny byly vizuálně zkontrolovány, aby byla zajištěna odpovídající kvalita dat a aby byli vyloučeni účastníci se závažnou mozkovou patologií, která by mohla narušit kognitivní funkce, jako je cévní mozková příhoda, nádor, subdurální hematom či hydrocefalus.

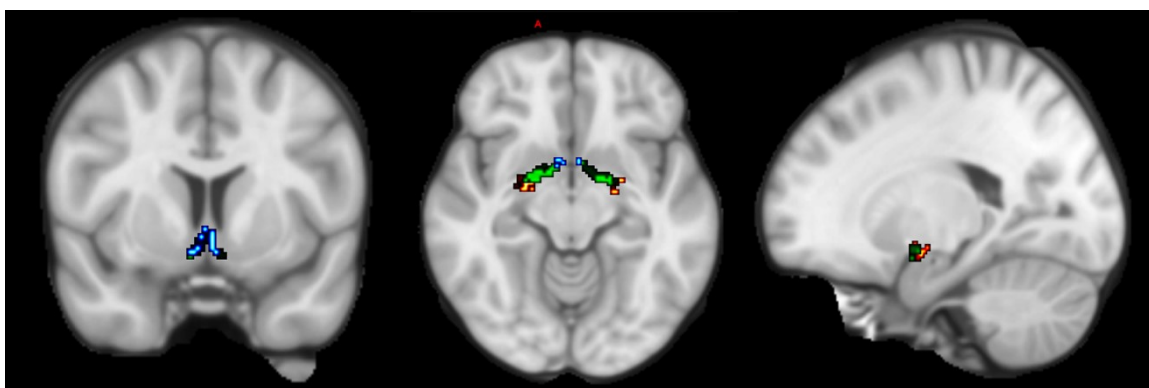
#### 3.5.2. Studie č. 1

Ve studii č. 1 (Parizkova et al., 2018) jsme použili kombinaci segmentačních postupů. K výpočtu objemu levého a pravého hipokampu a celkového intrakraniálního objemu jsme použili plně automatizovaný volumetrický systém volBrain (Manjón & Coupé, 2016). Segmentace BF byla provedena pomocí automatizovaného segmentačního protokolu popsaného níže.

##### 3.5.2.1. Segmentace BF

Pro získání objemů jednotlivých jader BF jsme postupovali podle modifikace dříve popsaného protokolu (S. J. Teipel et al., 2014; Teipel et al., 2005; Wolf et al., 2014).

Mozkové objemy byly zbaveny lebky a byla provedena korekce nehomogenity intenzity pole B1 pomocí algoritmu N4 (Tustison et al., 2010) implementovaného v rámci volně dostupného softwarového balíčku Advanced Normalization Tools (ANTs) (<http://stnava.github.io/ANTs/>). Data MRI byla zpracována pomocí statistického parametrického mapování (SPM8, Wellcome Trust Center for Neuroimaging) a VBM8-toolboxu (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>) implementovaného v MatLab R2015b (MathWorks, Natick, MA). Použili jsme masku BF založenou na cytoarchitektonické mapě cholinergních jader BF zarovnaných v prostoru mozkového atlasu Montrealského neurologického institutu (MNI), odvozenou z kombinované histologie a MRI posmrtného mozku 56letého muže, který zemřel na infarkt myokardu, v době úmrtí bez neurologických příznaků. Umístění jader BF bylo identifikováno pomocí histologického barvení, které bylo ručně převedeno do postmortálního prostoru MRI a následně transformováno do standardního prostoru MNI (Kilimann et al., 2014; Teipel et al., 2005) (obr. 4). Masku zahrnovala podoblasti odpovídající jádrům Ch1-2 (BF6), Ch3 (BF3), Ch4p (BF1; zadní), Ch4ai (BF2; přední a střední) a nucleus subputaminalis (NSP; BF4). Všechny snímky jsme nelineárně zaregistrovali do šablony MNI152 a výsledné parametry DARTEL (Ashburner, 2007) jsme použili k deformaci cytoarchitektonické mapy do jednotlivých mozkových skenů. Pro potřeby této studie jsme použili objemy všech segmentovaných podjader BF. Výsledné segmentace byly vizuálně posouzeny z hlediska přesnosti, žádné segmentace nebyly odstraněny. Objemy BF a hipokampu byly před analýzou normalizovány na eTIV podle následujícího vzorce:  $\text{objem}_{\text{individuální (upravený)}} = \text{objem}_{\text{individuální (výchozí)}} - B * (\text{eTIV}_{\text{individuální}} - \text{eTIV}_{\text{průměrný}})$ , kde průměrný eTIV = průměrný eTIV všech účastníků a  $B$  = sklon regrese individuálního objemu na eTIV (Jack et al., 1989; Laczó et al., 2015).



**Obr. 4** Lokalizace jader BF v rámci atlasu MNI152 (Upraveno podle Lerch et al. 2022). Jádra Ch1-2 jsou znázorněna modře. Zadní část jádra Ch4 je znázorněna červeně. Zelená znázorňuje přední a střední část jádra Ch4.

### **3.5.3. Studie č. 2**

Ve studii č. 2 (Parizkova et al., 2020) jsme použili kombinaci segmentačních protokolů. Provedli jsme segmentaci BF pomocí segmentačního protokolu popsaného v rámci studie č. 1. V rámci této studie jsme analyzovali pouze objem Ch1-2. Ke změření objemů subkortikálních a kortikálních struktur použitých v analýzách, včetně objemů hipokampů, tloušťky EC a eTIV jsme použili software FreeSurfer 5.3. Metodika měření byla extenzivně popsána v předcházejících studiích (Dale et al., 1999; Desikan et al., 2006; Fischl et al., 2004, 2002). Online popis je k dispozici na <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>. Analyzované objemy mozkových struktur byly před analýzou normalizovány na eTIV pomocí výše popsaného regresního vzorce.

### **3.5.4. Studie č. 3**

Ve studii č. 3 (M. Laczó et al., 2021) jsme též použili kombinaci segmentačních postupů. Pro měření objemů hlavy, těla a ocasu hipokampu a objemů aLEC a pmEC jsme použili vlastní semiautomatizovaný segmentační postup založený na vlastním populačním templátu a manuální segmentaci.

#### *3.5.4.1. Tvorba templátu*

K vytvoření populační šablony jsme použili skeny mozku z magnetické rezonance 26 kognitivně normálních starších dospělých osob vybraných z CBAS. V rámci volně dostupného softwarového balíčku ANTs jsme provedli následující kroky: Ze snímků jsme odstranili nemozkové struktury (lebka, měkké tkáně, apod.) a byla provedena korekce nehomogenity intenzity pole B1 pomocí algoritmu N4 (Tustison et al., 2010). Všechny snímky byly registrovány do prostoru MNI. Poté jsme vytvořili počáteční registrační šablonu s použitím následujících parametrů: tři paralelní výpočty,  $1 \times 0 \times 0$  iterací, gradientový krok 0,25 a metrika podobnosti křížové korelace. Po vytvoření počáteční šablony jsme přistoupili k vytvoření definitivní šablony registrující snímky iterativně do počáteční šablony s použitím 3 paralelních výpočtů, gradientního kroku 0,25, s  $30 \times 50 \times 20$  iteracemi, limitem konstrukce šablony nastaveným na 4, s metrikou křížové korelace podobnosti.

#### 3.5.4.2. *Ruční segmentace hipokampu a entorhinální kůry*

Primární T1 vážená sekvence byla snímána v linii AC-PC. Pro manuální segmentaci byly snímky reorientovány do roviny kolmé na podélnou osu hipokampu pomocí ITK-SNAP (Yushkevich et al., 2006). Ruční segmentace potom byla provedena individuálně pro každého z 26 CN účastníků použitých pro vytvoření šablony. Hipokampus byl vymezen ručně pomocí anatomických orientačních bodů podle dříve publikovaného protokolu manuální segmentace (Berron et al., 2017). Konkrétně jsme vymezili tři samostatné anatomické části hipokampu, tedy hlavu, tělo a ocas. Přední hranice hlavy hipokampu byla vymezena zadní hranicí amygdaly, okolní bílé hmoty a postranními komorami. Zadní hranice byla vymezena posledním snímkem před oddělením uncu od hipokampu. Horní, dolní, mediální a laterální hranice byly vymezeny temporálním rohem postranní komory, amygdalou, EC a okolní bílou hmotou. Přední hranice těla hipokampu byla definována prvním snímkem na předozadní ose hipokampální formace, po vymizení uncu. Zadní hranice byla definována posledním snímkem, kde byly jasně viditelné horní i dolní coliculy. Bílá hmota a mozkomíšní mok obklopovaly tělo hipokampu superiorně, inferiorně, mediálně a laterálně. Přední hranice hipokampálního ocasu začínala jeden snímek posteriorně za posledním snímkem, kde byly jasně viditelné coliculy. Zadní hranice byla vymezena posledním snímkem, kde byl jasně viditelný hipokampální ocas. Bílá hmota a mozkomíšní mok obklopovaly hipokampální ocas superiorně, inferiorně, mediálně a laterálně.

EC byla vymezena ručně pomocí anatomických orientačních bodů podle dříve publikovaného protokolu manuální segmentace (Berron et al., 2017). Konkrétně segmentace EC začínala čtyři snímky před prvním snímkem, na kterém se objevila hlava hipokampu. Segmentace EC byla ukončena dva snímky po prvním snímkem, na kterém se objevilo tělo hipokampu. Vzhledem k variabilitě kolaterálního sulku jsme jako laterální hranici EC použili pevnou virtuální sagitální rovinu kolmou na koronální rovinu a procházející nejspodnějším bodem hranice mezi šedou hmotou EC a přilehlou bílou hmotou, jinak jsme respektovali dříve definované anatomické orientační body (Berron et al., 2017). EC byla rozdělena na anterolaterální a posteromediální podoblast podle dříve publikovaného segmentačního protokolu (Olsen et al., 2017). Na prvních šesti snímcích EC byla přítomna pouze aIEC. Na sedmém snímkem EC začínala pmEC. Na snímkem, který byl přibližně ve dvou třetinách délky hlavy hipokampu, měly aIEC a pmEC stejný rozsah. Posteriorně od tohoto bodu se pmEC postupně zvětšovala. Poslední snímek, kde byl uncus přítomen (tj. poslední snímek hlavou hipokampu), byl posledním snímkem, kde byl aIEC viditelný. A konečně na

posledních dvou snímcích EC (tj. prvních dvou snímcích těla hipokampu) byl přítomen pouze pmEC. Všechny ručně vymezené ROI byly poté transformovány do prostoru MNI pomocí deformačních polí získaných při vytváření šablony. Dále jsme vytvořili templáty jednotlivých struktur (tj. hlavy, těla a ocasu hipokampu, alEC a pmEC) pomocí stejného postupu a parametrů, jaké jsou popsány v části o vytváření templátu. Výsledné masky byly poté přeškálovány na hodnoty 0-100, aby reprezentovaly pravděpodobnostní rozdělení.

#### *3.5.4.3. Segmentace hipokampu a entorhinální kůry*

Pro měření jednotlivých objemů hipokampálních a EC subregionů byly provedeny následující kroky. Jednotlivé skeny MRI jsme zbavili lebky, provedli korekci nehomogenity intenzity pole B1 pomocí algoritmu N4 a provedli segmentaci tří tkání pomocí statistického parametrického mapování (SPM8, Wellcome Trust Center for Neuroimaging) a VBM8-toolboxu implementovaného v prostředí MatLab R2015b (MathWorks, Natick, MA, Spojené státy). Následně jsme zaregistrovali dříve vytvořenou šablonu z našeho protokolu CBAS a deformovali do prostoru jednotlivých účastníků pomocí ANTs (křížové korelace,  $100 \times 100 \times 50$  iterací a symetrickou normalizací aplikovanou na prahu 0,25). Výsledné deformační pole bylo použito k transformaci masek bodů zájmu (ROI; region of interest) jednotlivých struktur do prostoru účastníků. Masky jednotlivých ROI byly následně oříznuty pomocí ROI šedé hmoty a byly extrahovány jejich objemy. Přesnost deformací byla vizuálně zkontrolována, žádné segmentace nebyly odstraněny. Objemy byly normalizovány na eTIV pomocí dříve publikovaného regresního vzorce (Jack et al., 1989; Laczó et al., 2015). Levé a pravé objemy hipokampálních a EC podoblastí byly sečteny do jednoho celkového objemu pro každou podoblast.

#### *3.5.4.4. Segmentace BF*

Segmentace BF byla provedena pomocí automatizovaného segmentačního protokolu popsaného v rámci studie č. 1. V rámci této studie byly analyzovány pouze objemy Ch1-2. Výsledné segmentace byly vizuálně posouzeny z hlediska přesnosti, žádné segmentace nebyly odstraněny. Analyzované objemy mozkových struktur byly před analýzou normalizovány na odhadovaný celkový intrakraniální objem pomocí výše popsaného regresního vzorce.

### **3.5.5. Studie č. 4**

V rámci studie č.4. (Lerch et al., 2022) jsme také použili kombinaci segmentačních protokolů. Segmentace BF byla provedena pomocí automatizovaného segmentačního protokolu popsaného v rámci studie č. 1. Byly extrahovány objemy jader Ch1-2 (projikující přímo do HC), Ch4p (projikující do temporálního kortexu) a Ch4ai (projikující do mediálních oblastí hemisfér, amygdaly a insulární, parietální a prefrontální kůry) (M. M. Mesulam et al., 1983). K měření objemů subkortikálních a kortikálních struktur použitých v analýzách, objemů hipokampů, tloušťky kortikálních oblastí a eTIV jsme použili software FreeSurfer 5.3 jak popsáno výše v rámci studie č.2. Tloušťka PFC byla vypočtena jako plošně vážený průměr následujících korových oblastí získaných z kortikální parcelace FreeSurfer na základě Desikan-Killianyho korového atlasu (Desikan et al., 2006) – rostrální a kaudální části středního frontálního gyru a horního frontálního gyru. Výsledné segmentace byly vizuálně posouzeny z hlediska přesnosti, žádné segmentace nebyly odstraněny. Analyzované objemy mozkových struktur byly před analýzou normalizovány na odhadovaný celkový intrakraniální objem pomocí výše popsaného regresního vzorce.

## **3.6. Statistická analýza**

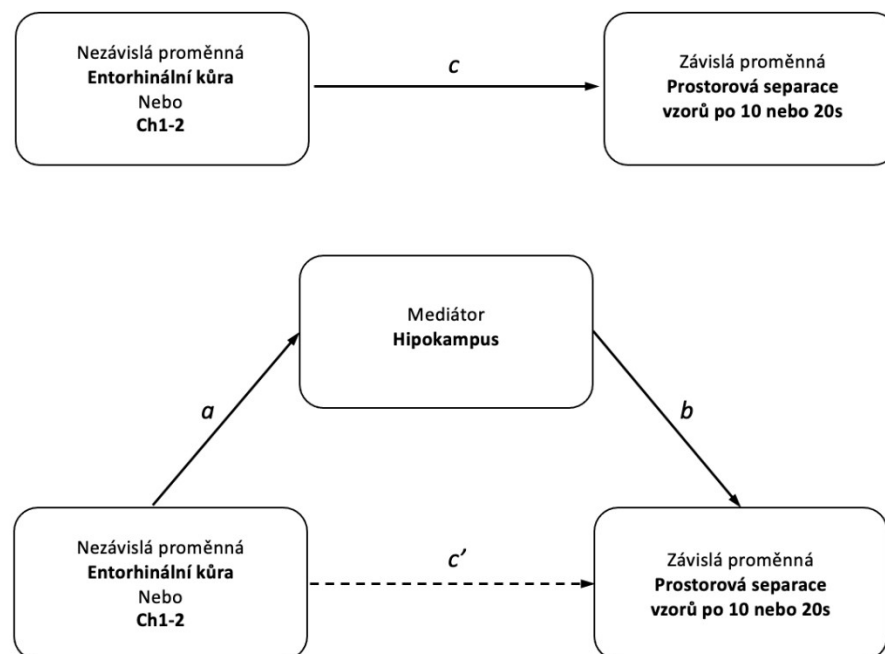
### **3.6.1. Studie č. 1**

V rámci studie č. 1 (Parizkova et al., 2018) jsme pro analýzu spojitých proměnných použili analýzu rozptylu (ANOVA) *s post hoc* Tukeyho testem. Pearsonovy korelační koeficienty byly vypočteny k určení vzájemných vztahů mezi výkonem v allocentrické navigaci a objemy hipokampu a BF. Při korelační analýze byla použita Holmova-Bonferroniho korekce pro vícenásobná srovnání (Holm, 1979). Všechny analýzy byly provedeny pomocí softwaru IBM SPSS 20.0.

### **3.6.2. Studie č. 2**

V rámci studie č. 2 (Parizkova et al., 2020) byl použit Pearsonův korelační koeficient pro určení vzájemných vztahů mezi celkovými objemy hipokampu, EC a jader Ch1-2 a výkonem v prostorové separaci vzorů po 10 s a 20 s oddálení. V rámci korelační analýzy byla použita Holmova-Bonferroniho korekce pro vícenásobná srovnání. Následná vícenásobná lineární regresní analýza byla použita ke kontrole vlivu celkového objemu mozku jako míry celkové atrofie mozku a demografických charakteristik včetně věku, pohlaví a let vzdělání. Abychom zjistili, zda objem hipokampu zprostředkuje asociace mezi objemy EC a jádra Ch1-2 a výkonem v prostorové separaci, byly provedeny mediační analýzy kontrolované na

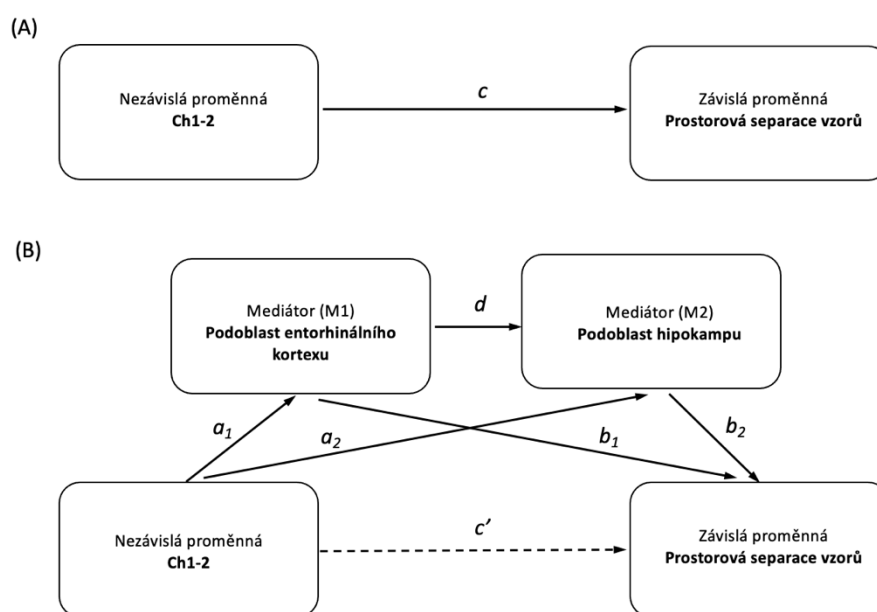
celkový objem mozku a demografické charakteristiky pomocí techniky bootstrappingu (Hayes, 2013). Mediační analýzy byly použity ke stanovení, do jaké míry celkové objemy EC a Ch1-2 jader ovlivňují výkonnost separace prostorových vzorů po 10s a 20s prostřednictvím celkového objemu hipokampu. Provedli jsme 4 samostatné mediační analýzy, abychom prozkoumali: 1) souvislost celkového objemu EC s prostorovou separací po 10s prostřednictvím objemu hipokampu, 2) souvislost objemu EC s prostorovou separací po 20s prostřednictvím objemu hipokampu, 3) souvislost objemu jader Ch1-2 s prostorovou separací po 10s prostřednictvím objemu hipokampu a 4) souvislost objemu jader Ch1-2 s prostorovou separací po 20s prostřednictvím objemu hipokampu. V mediačních analýzách (obr. 5) představuje celkový účinek (c) asociaci mezi celkovými objemy EC nebo jader Ch1-2 (nezávislé proměnné) a výkonem separace prostorových vzorů po 10 s nebo 20 s (závislé proměnné). Celkový efekt je rozložen na dva samostatné efekty: 1) nepřímý účinek ( $a*b$ ) – spojení celkového objemu EC nebo jader Ch1-2 a výkonu separace prostorových vzorů po 10s nebo 20s prostřednictvím celkového objemu hipokampu (mediátor) a 2) přímý účinek ( $c'$ ) – přímé spojení mezi celkovým objemem EC nebo jader Ch1-2 a výkonem separace prostorových vzorů po 10 s nebo 20 s. Podíl velikosti zprostředkovaného účinku, který vyjadřuje, jak velká část asociace působí prostřednictvím zprostředkující proměnné, byl vypočten jako poměr nepřímého účinku k celkovému účinku.



**Obr. 5 Schéma mediační analýzy (Upraveno podle Parizkova et al., 2020):** c, celkový účinek nezávislé proměnné na závislou proměnnou;  $c'$ , přímý účinek nezávislé proměnné na závislou proměnnou kontrolovaný mediátorem;  $a*b$ , nepřímý účinek nezávislé proměnné na závislou proměnnou prostřednictvím mediátoru.

### 3.6.3. Studie č. 3

Všechny analýzy ve studii č. 3 (M. Laczó et al., 2021) byly provedeny pomocí programu IBM SPSS for Windows verze 25.0. Pro spojité proměnné byla použita jednosměrná analýza rozptylu (ANOVA) s post hoc Sidakovým testem. Byly vypočteny Pearsonovy korelační koeficienty k určení vzájemných vztahů mezi objemy jader BF Ch1-2, hipokampálních a EC podoblastí a výkonem v prostorové separaci vzorů. Při korelační analýze byla použita Holmova-Bonferroniho korekce pro vícenásobná srovnání. Dále byly použity lineární regresní modely upravené podle věku, pohlaví a let vzdělání, aby byl kontrolován vliv demografických charakteristik na významné asociace. Byly provedeny mediační (path) analýzy k posouzení vztahu mezi objemem jader BF Ch1-2 (nezávislá proměnná) a výkonem separace prostorových vzorů (závislá proměnná), přičemž jako mediátory působící sériově (M1 a M2) sloužily podoblasti EC a hipokampu, které byly významné v předchozích regresních analýzách. Tyto analýzy byly upraveny podle věku, pohlaví a vzdělání. K testování významnosti nepřímého účinku s 95% konfidenčním intervalem (CI) byla použita metoda bootstrappingu (Hayes, 2013). V mediačních analýzách (obr. 6) představují "cesty a1 a a2" vztahy mezi nezávislou proměnnou a prvním (M1), resp. druhým (M2) mediátorem, "cesty b1 a b2" představují vztahy mezi M1, resp. M2 a závislou proměnnou, "cesta d" představuje vztah mezi M1 a M2, "cesta c" (celkový účinek) představuje účinek nezávislé proměnné na závislou proměnnou a "cesta c'" (přímý účinek) představuje účinek nezávislé proměnné na závislou proměnnou při zohlednění mediátorů. Statistická významnost byla stanovena na oboustrannou (alfa) hodnotu 0,05.





**Obr. 6 Schéma mediační analýzy (Upraveno podle Laczó et al., 2021).** A) Celkový efekt představuje vztah mezi jádry Ch1-2 a výkonem separace prostorových vzorů bez mediátorů (cesta c). B) Přímý účinek představuje asociaci mezi jádry Ch1-2 a výkonem separace prostorových vzorů při zohlednění mediátorů (cesta c'). Nepřímý účinek představuje asociaci mezi jádry Ch1-2 a výkonem separace prostorových vzorů prostřednictvím mediátorů (cesty  $a_1*b_1$ ,  $a_2*b_2$  a  $a_1*d*b_2$ ). Nepřímý účinek zahrnuje asociace mezi jádry Ch1-2 a specifickými podoblastmi EC a hipokampu (cesty  $a_1$  a  $a_2$ ), asociace mezi specifickými podoblastmi EC a hipokampu a výkonem separace prostorových vzorů (cesty  $b_1$  a  $b_2$ ) a asociace mezi podoblasti EC a podoblasti hipokampu (cesta d). Každá podoblast EC a hipokampu, která byla v regresní analýze významná, byla zahrnuta samostatně jako mediátor.

### 3.6.4. Studie č.4

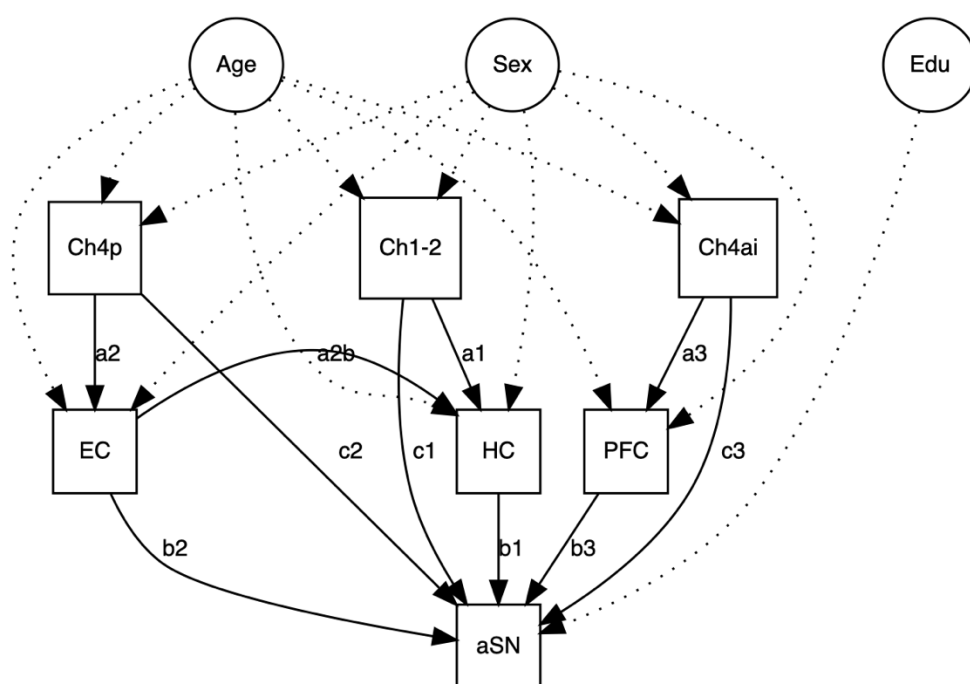
Ke statistické analýze v rámci studie č.4 (Lerch et al., 2022) jsme užívali programovací jazyk R (R Foundation for Statistical Computing, Vídeň, Rakousko; [www.r-project.org](http://www.r-project.org)). Studentův t-test byl použit k posouzení rozdílů mezi skupinami ve věku, vzdělání, MRI proměnnými, skóry aSN a výsledky neuropsychologických testů. Vztahy mezi MRI proměnnými a skóry aSN byly vyhodnoceny pomocí Pearsonových korelačních koeficientů a vícenásobné lineární regresní analýzy – typ 3. V multivariační analýze jsme kontrolovali věk, pohlaví a vzdělání.

#### 3.6.4.1. Modelování pomocí strukturálních rovnic

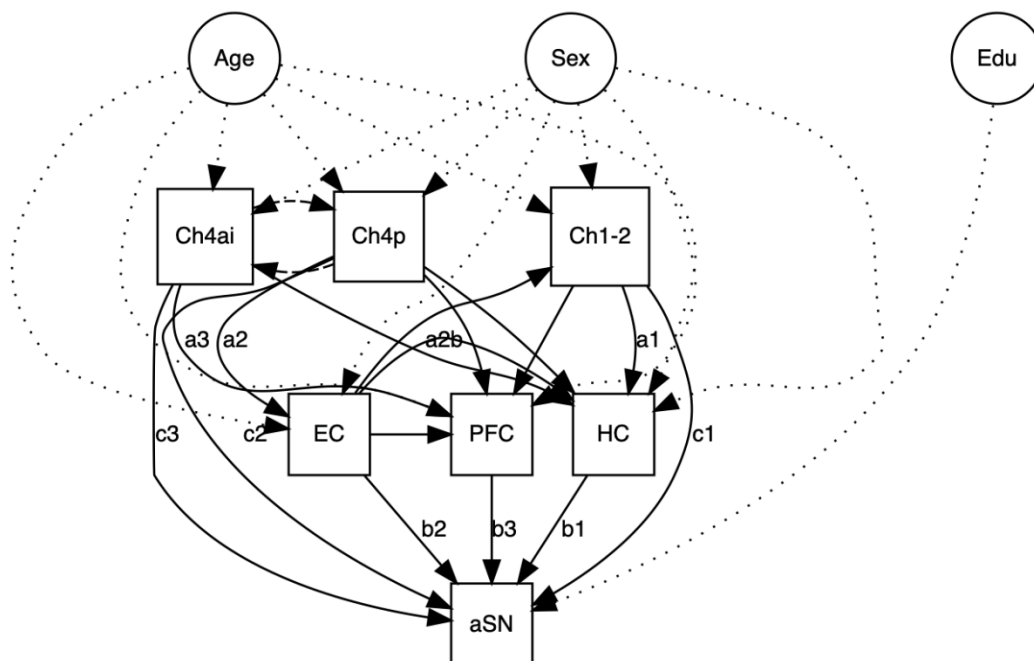
K vyhodnocení komplexních interakcí a rozdílného zapojení více mozkových struktur ve vztahu k výkonu v prostorové navigaci jsme použili techniku modelování pomocí strukturálních rovnic (SEM), implementovanou v knihovně R "lavaan" (Rosseel, 2012). Pomocí SEM jsme mohli zkoumat přímé a nepřímé účinky atrofie ve více jádrech BF (Ch1-2, Ch4p a Ch4ai) a dalších mozkových struktur na výkon v aSN. Pomocí komplexního modelu jsme navíc mohli současně posoudit více drah, kterými mohou asociace působit (tj. dráhy nepřímé mediace). SEM na rozdíl od mnohonásobné lineární regrese nebo jednoduché mediační analýzy umožňuje zohlednit asociace mezi nezávislými proměnnými a posoudit více drah najednou. K posouzení kvality přizpůsobení modelu jsme použili kombinaci doporučených ukazatelů (Kline, 1998). K posouzení celkové shody jsme použili hodnotu  $\chi^2$  a kovarianční maticí výběru a modelovou kovarianční maticí, přičemž nulovou hypotézou je dokonalá shoda. Dále jsme použili srovnávací index shody (CFI), který porovnává shodu cílového modelu se shodou nezávislého neboli nulového modelu. CFI 0,95 znamená, že model zlepšuje shodu o 95 % oproti nulovému modelu. Použili jsme také metriky

aproximace střední kvadratické chyby (RMSEA) a standardizované střední kvadratické chyby reziduí (SRMR).

Model byl uznán za přijatelný, pokud splňoval následující prahová kritéria:  $\chi^2 > 0,05$  (tj. nezamítnutí hypotézy, že modely dokonale odpovídají), CFI  $\geq 0,90$ , RMSEA  $\leq 0,08$ , SRMR  $\leq 0,08$ , podle metodických doporučení (Hooper et al., 2008). Model jsme nejprve sestavili přidáním všech předpokládaných asociací mezi proměnnými na základě důkazů a teoretických předpokladů (obr. 7) a poté jsme analyzovali modifikační indexy, abychom zohlednili potenciálně opomenuté interakce. Naše počáteční předpoklady byly založeny na známých asociacích mezi aSN a analyzovanými mozgovými strukturami (Ikonen et al., 2002; Kerbler et al., 2015a; Laczó et al., 2015; Maguire et al., 1998; Moffat et al., 2007; Nedelska et al., 2012; Zhong & Moffat, 2018) a známých projekcích z jader BF do různých částí neokortexu (M. M. Mesulam et al., 1983). Po posouzení indexů modifikace jsme s cílem sestavit model, který by co nejlépe reprezentoval skutečné asociace mezi proměnnými. do konečného modelu zahrnuli tři další biologicky plausibilní asociace: (1) Vliv atrofie Ch1-2 na tloušťku EC, protože Ch1-2 se promítá do EC (Srinidhi Desikan et al., 2018). (2) Vliv atrofie hipokampu a PFC na objemy Ch4, vzhledem k nedávným důkazům o aferentních spojích BF z těchto oblastí (Hu et al., 2016), a (3) vliv atrofie PFC na tloušťku kůry EC (Kerr et al., 2007). Výsledný model (obr. 8) byl poté použit k odhadu parametrů modelu s využitím celého souboru dat a následně bylo provedeno oddělené hodnocení nosičů a nenosičů alely E4 (tj. moderující vliv alely ApoE  $\epsilon 4$ ).



**Obr. 7 Schéma počátečního modelu SEM (Upraveno podle Lerch et al 2022).** Šipky označují směr vztahů; Kruhová pole = kovariáty; Čtvercová pole = všechny ostatní proměnné; Tečkované čáry = efekty kovariát; Plné čáry = regrese; Značky a1-c3 odpovídají značkám vztahů použitých v analýze cest; HC = hipokampus, Age = věk, Edu = vzdělání, ostatní zkratky jak zavedeno.



**Obr. 8 Schéma finálního modelu SEM (Upraveno podle Lerch et al 2022).** Šipky označují směr vztahů; Kruhová pole = kovariáty; Čtvercová pole = všechny ostatní proměnné; Tečkované čáry = účinky kovariátů; Plné čáry = regrese; Čárkované čáry = kovariáty; Označení a1-c3 odpovídají označením vztahů použitých v analýze cest; HC = hipokampus, Age = věk, Edu = vzdělání, ostatní zkratky jak zavedeno.

## 4. Výsledky

### 4.1. Studie č. 1

#### 4.1.1. Charakteristika účastníků

Charakteristiky účastníků jsou uvedeny v tabulce 1. Skupina kognitivně zdravých kontrol byla mladší než skupiny s aMCI a demencí. Byl zde naznačený trend v rozdílech v počtu let vzdělání, kdy skupina s demencí měla méně let vzdělání než kontrolní skupina. V zastoupení pohlaví nebyly mezi skupinami žádné rozdíly. Skupiny s aMCI a demencí měly nižší skóre v MMSE a horší výsledky ve většině kognitivních testů ve srovnání s kontrolní skupinou. Mezi skupinami nebyly rozdíly v míře depresivních příznaků a úzkosti.

**Tabulka 1: Charakteristiky účastníků studie č. 1 (Upraveno podle Laczó et al. 2018)**

Proměnné	Kontoly (n=20)	aMCIpři AN (n=28)	Demence při AN (n=21)	P-hodnoty
<i>Demografie a prostorová navigace</i>				
Věk (roky)	67.50 (7.13)	74.46 (5.87)**	73.24 (6.93)*	.002
Ženy, n (%)	14 (70)	18 (64)	12 (57)	.691
Vzdělání (roky)	16.65 (2.32)	15.39 (2.94)	14.33 (3.74)*	.059
Chyba v aSN (cm)	23.14 (9.41)	70.63 (37.19)***	113.55 (32.40)***+++	<.001
<i>MRI charakteristiky</i>				
Celkový objem hipokampu (cm <sup>3</sup> )	7.88 (0.60)	6.37 (0.80)***	6.30 (0.78)***	<.001
Objem pravého hipokampu (cm <sup>3</sup> )	3.91 (0.32)	3.29 (0.49)***	3.16 (0.42)***	<.001
Objem levého hipokampu (cm <sup>3</sup> )	3.96 (0.31)	3.07 (0.38)***	3.14 (0.38)***	<.001
Celkový objem BF (mm <sup>3</sup> )	553.57 (128.45)	441.07 (84.43)**	467.72 (121.15)*	.004
Objem BF1 (mm <sup>3</sup> )	127.05 (17.34)	91.85 (22.64)***	78.59 (23.31)***	<.001
Objem BF2 (mm <sup>3</sup> )	149.53 (40.39)	127.18 (41.69)	135.10 (42.16)	0.162
Objem BF3 (mm <sup>3</sup> )	164.18 (56.71)	110.73 (42.86)*	140.17 (65.82)	.028
Objem BF4 (mm <sup>3</sup> )	122.53 (35.96)	107.67 (33.94)	99.47 (43.53)	.067
Objem BF6 (mm <sup>3</sup> )	109.95 (24.37)	88.04 (22.03)**	87.94 (29.48)**	.004

**Tab.1:** Hodnoty jsou zaznamenány jako průměr (SD) s výjimkou pohlaví. Hodnoty P se vztahují k hlavnímu účinku ve všech skupinách. Pro P označující hladinu významnosti ve srovnání s kontrolní skupinou: \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001; ve srovnání se skupinou aMCI: +p<0,05; ++p<0,01; +++p<0,001.

#### 4.1.2. Volumetrie hipokampu a bazálního telencefala

Zjistili jsme rozdíly mezi skupinami v objemech hipokampů ( $F(2) \geq 19,12$ ,  $p < 0,001$ , parciální  $\eta^2 \geq 0,40$ ), kde skupina kontrol měla větší celkový, pravý i levý objem hipokampů než skupiny s aMCI i demencí ( $p < 0,001$ ). Dále byly zjištěny rozdíly mezi skupinami v celkovém objemu BF a objemech BF1, BF3 a BF6 ( $F(2) \geq 3,80$ ,  $p < 0,028$ , parciální  $\eta^2 \geq 0,12$ ), kde skupina CN měla větší zejména celkový objem BF a objemy BF1 a BF6 než skupiny s aMCI

a demencí ( $p < 0,017$ ) (tab. 1). Dále objemy hipokampů korelovaly s objemy BF, zejména s celkovým objemem BF a objemem BF1 ( $r \geq 0,357$ ,  $p \leq 0,005$ ) (tab.2).

**Tabulka 2: Korelace objemů hipokampu s BF podjádry (Upraveno podle Laczó et al. 2018)**

	Celkový objem hipokampu	Objem pravého hipokampu	Objem levého hipokampu
<i>Celkový objem BF</i>	0.389**	0.357**	0.392**
<i>Objem BF1</i>	0.678***	0.622***	0.684***
<i>Objem BF2</i>	0.286*	0.302*	0.249
<i>Objem BF3</i>	0.244	0.195	0.275*
<i>Objem BF4</i>	0.327*	0.315*	0.316*
<i>Objem BF6</i>	0.326*	0.277*	0.350**

**Tab. 2:** Hodnoty = Pearsonovův korelační koeficient; \*  $p < .05$ ; \*\*  $p < .01$ ; \*\*\*  $p < .001$ .

## 4.2. Studie č. 2

### 4.2.1. Charakteristika účastníků

Charakteristiky účastníků jsou podrobně uvedeny v tabulce 3. Skupina kontrol byla mladší než skupiny s aMCI a mírnou demencí a vzdělanější než skupina s mírnou demencí. V zastoupení pohlaví nebyly mezi skupinami žádné rozdíly. Podle předpokladu měly skupiny s aMCI a mírnou demencí nižší skóre v MMSE a horší výsledky ve většině kognitivních testů ve srovnání se skupinou kontrol. Skupina s mírnou demencí uváděla vyšší míru úzkosti než kontrolní skupina. V úrovni depresivních příznaků nebyly mezi skupinami žádné rozdíly.

**Tabulka 3: Charakteristiky účastníků studie č. 2 (Upraveno podle Pařízková et al. 2020)**

Proměnné	Kontroly (n=23)	aMCI při AN (n=44)	Lehká demence při AN (n=31)	P hodnoty	Velikost účinku
<i>Demografické charakteristiky</i>					
Věk (roky)	67.04 (6.77)	74.43 (6.03)***	74.42 (6.90)***	<0.001	0.19
Ženy, n (%)	17 (74)	26 (59)	20 (65)	0.49	0.12
Vzdělání (roky)	16.65 (2.37)	15.48 (2.80)	13.84 (3.47)**	0.003	0.12
<i>MRI charakteristiky</i>					
Celkový objem mozku <sup>a</sup> (cm <sup>3</sup> )	924.29 (28.17)	896.14 (62.71)	898.18 (55.18)	0.134	0.05
Celkový objem hipokampu <sup>a</sup> (cm <sup>3</sup> )	7.55 (1.00)	6.00 (0.98)***	5.76 (0.84)***	<0.001	0.36
Celkový objem EC <sup>a</sup> (cm <sup>3</sup> )	3.58 (0.86)	2.86 (0.68)***	2.68 (0.50)***	<0.001	0.21
Celkový objem Ch1-2 <sup>a</sup> (cm <sup>3</sup> )	0.11 (0.02)	0.09 (0.03)**	0.08 (0.03)***	<0.001	0.17

**Tab 3:** Demografické, kognitivní a MRI charakteristiky. Hodnoty jsou reprezentovány jako: průměr (SD) s výjimkou pohlaví. Hodnoty *P* se vztahují k hlavnímu účinku ve všech skupinách. Pro hodnoty *P* uvádějící hladinu významnosti ve srovnání se skupinou kontrol: \**p* < 0,05; \*\**p* < 0,01; \*\*\**p* < 0,001; ve srovnání se skupinou aMCI: +*p* < 0,05; ++*p* < 0,01; +++*p* < 0,001. Velikosti účinku byly vypočteny jako Cramerovo *V* pro  $\chi^2$  test (pohlaví) a parciální  $\eta^2$  pro jednosměrnou analýzu rozptylu (všechny ostatní proměnné); <sup>a</sup>Normalizováno na odhadovaný celkový intrakraniální objem.

#### **4.2.2. Analýza MRI**

Charakteristiky objemů jednotlivých struktur u jednotlivých skupin jsou uvedeny v tabulce 3. Zjistili jsme rozdíly mezi skupinami v celkových objemech hipokampu, EC a BF ( $F[2, 95] \geq 8,25, p \leq 0.001$ ), přičemž skupina CN měla větší objemy než skupiny s aMCI a mírnou demencí ( $p \leq 0.001$ ). Mezi skupinami nebyly zjištěny žádné rozdíly v celkovém objemu mozku. V korelačních analýzách spolu korelovaly celkové objemy hipokampu, EC a BF ( $r \geq 0,380, p < 0,001$ ).

#### **4.2.3. Mediační analýza**

Abychom zjistili, zda objem hipokampu může zprostředkovat vztah mezi objemy EC a BF a výkonem v prostorové separaci nad rámec celkové atrofie mozku, provedli jsme mediační analýzy kontrolované na celkový objem mozku. V těchto mediačních modelech celkový objem hipokampu významně medioval asociaci mezi celkovým objemem EC a výkonem v separaci prostorových vzorů po 10s oddálení (nestandardizovaný nepřímý účinek = 1,10, 95% CI [0,35 – 2,03],  $p = 0,016, ME = 0,74$ ) a 20s oddálení (nestandardizovaný nepřímý účinek = 1,20, 95% CI [0,32 – 2,14],  $p = 0,012, ME = 0,91$ ). Přímý účinek celkového objemu EC na výkon v separaci prostorových vzorů po 10s oddálení (přímý účinek = 0,39, 95% CI [-0,93 – 1,71],  $p = 0,556$ ) a 20s oddálení (přímý účinek = 0,11, 95% CI [-1,25 – 1,48],  $p = 0,869$ ) nebyl významný. To značí, že objem hipokampu plně mediuje vztah mezi objemem EC a výkonem v separaci prostorových vzorů. V dalších mediačních modelech celkový objem hipokampu významně zprostředkoval asociaci mezi celkovým objemem BF mozku a výkonem v separaci prostorových vzorů po 10s oddálení (nestandardizovaný nepřímý účinek = 0,01, 95% CI [0,00 – 0,01],  $p = 0,025, \text{mediační účinek} = 0,44$ ) a 20s oddálení (nestandardizovaný nepřímý účinek = 0,00, 95% CI [0,00 – 0,01],  $p = .039, \text{mediační účinek} = 0,28$ ). Přímý účinek celkového objemu BF na výkon v separaci prostorových vzorů nebyl významný pro výkon po 10s oddálení (přímý účinek = 0,01, 95% CI [-0,00 – 0,01],  $p = 0,173$ ). Přímý účinek byl významný pro výkon po 20s oddálení (přímý účinek = 0,01, 95% CI [0,00 – 0,02],  $p = 0,021$ ). To naznačuje, že objem hipokampu plně zprostředkovává

asociaci mezi objemem BF a výkonem v separaci prostorových vzorů po 10s oddálení a částečně zprostředkovává asociaci mezi objemem BF a výkonem v separaci prostorových vzorů po 20s oddálení.

### 4.3. Studie č. 3.

#### 4.3.1. Charakteristika účastníků

Demografické charakteristiky jsou podrobně uvedeny v tabulce 4. Skupiny se nelišily ve věku. Skupina kontrol byla vzdělanější než skupina s mírnou demencí při AN ( $p = 0,007$ ). Ve skupinách s kontrol a mírnou demencí při AN bylo zastoupeno více žen než ve skupinách aMCI bez AN patologie a aMCI při AN (79 a 73% vs. 46 a 51%). Podle předpokladu měly skupiny aMCI bez AN, aMCI při AN a mírná demence při AN nižší skóre v MMSE ( $p < 0,001$ ) a nižší kognitivní výkon zejména v paměťových a jazykových testech ( $p \leq 0,026$ ) ve srovnání se skupinou kontrol. Skupiny aMCI bez AN a aMCI při AN se v kognitivním výkonu nelišily. Skupina aMCI bez AN a skupina s mírnou demencí při AN vykazovala vyšší úroveň depresivních příznaků než skupina kontrol ( $p < 0,001$ ). V míře úzkostných příznaků nebyly mezi skupinami žádné rozdíly.

**Tabulka 4: Charakteristika účastníků studie č.3 (Upraveno podle Laczó et al. 2021)**

Proměnné	Kontroly (n=29)	aMCI bez AN(n=26)	aMCI přiAN (n=37)	Lehká demence při AN(n=26)	P hodnoty	Velikost účinku
<i>Demografické charakteristiky</i>						
Věk (roky)	70.17 (6.33)	70.46 (8.43)	71.70 (6.78)	71.58 (4.52)	0.748	0.01
Ženy, n (%)	23 (79)	12 (46)	19 (51)	19 (73)	0.022	0.08
Vzdělání (roky)	16.34(2.02)	14.38 (2.68)	15.05 (3.07)	13.81 (3.26)*	0.008	0.01
<i>Separace prostorových vzorů</i>						
Prostorová separace (% správně)	85.45 (7.67)	74.76 (12.65)*	65.20 (15.06)***+	57.81 (16.66)*****	<0.001	0.37
<i>MRI charakteristiky<sup>a</sup></i>						
Hlava hipokampu <sup>b</sup> (cm <sup>3</sup> )	3.19 (0.45)	3.01 (0.55)	2.87 (0.40)*	2.76 (0.33)**	0.005	0.12
Tělo hipokampu <sup>b</sup> (cm <sup>3</sup> )	1.96 (0.20)	1.82 (0.35)	1.66 (0.26)***	1.57 (0.22)***+	<0.001	0.25
Ocas hipokampu <sup>b</sup> (cm <sup>3</sup> )	0.59 (0.09)	0.56 (0.09)	0.48 (0.08)***++	0.43 (0.09)*****	<0.001	0.32
aIEC <sup>b</sup> (cm <sup>3</sup> )	1.34 (0.15)	1.26 (0.20)	1.16 (0.14)***	1.13 (0.13)***	<0.001	0.23
pmEC <sup>b</sup> (cm <sup>3</sup> )	0.74 (0.09)	0.69 (0.09)	0.62 (0.07)***+	0.63 (0.07)***	<0.001	0.27
Ch1-2 jádra <sup>b</sup> (cm <sup>3</sup> )	0.11 (0.02)	0.10 (0.03)	0.10 (0.02)	0.10(0.03)	0.138	0.05

**Tab. 4:** Demografické, kognitivní a MRI charakteristiky. Hodnoty jsou reprezentovány jako průměr (SD) s výjimkou pohlaví. Hodnoty P se vztahují k hlavnímu účinku ve všech skupinách. Pro hodnoty p uvádějící hladinu významnosti ve srovnání se skupinou kontrol: \*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001; ve srovnání se skupinou aMCI bez AN: +p < 0,05; ++p < 0,01; +++p < 0,001; a ve srovnání se skupinou aMCI: x p < 0,05; x x p < 0,01; x x x p < 0,001. Velikosti účinků byly vypočteny jako Cramerovo V pro  $\chi^2$  test (pohlaví) a parciální eta<sup>2</sup> pro jednocestnou a smíšenou analýzu rozptylu (všechny ostatní proměnné). <sup>a</sup>Na základě vzorku s kompletními zobrazovacími daty mozku (n = 97). <sup>b</sup>Objem normalizovaný na odhadovaný celkový intrakraniální objem.

### 4.3.2. Analýza MRI

Charakteristiky objemů jednotlivých struktur u jednotlivých skupin jsou uvedeny v tabulce 4. Rozdíly mezi skupinami byly významné pro objemy hlavy, těla a ocasu hipokampu, aIEC a pmEC ( $F[3,100] \geq 4,59$ ,  $p \leq 0,005$ , parciální eta<sup>2</sup>  $\geq 0,12$ ), přičemž skupina kontrol měla větší objemy struktur než skupiny s aMCI při AN a mírnou demencí při AN ( $p \leq 0,032$ ) a byla podobná skupině aMCI bez AN ( $p \geq 0,200$ ). Skupina s aMCI při AN měla menší objemy hipokampálního ocasu a pmEC než skupina aMCI bez AN ( $p = 0,009$  a  $p = 0,024$ ). V korelačních analýzách (tab. 5) koreloval objem hlavy hipokampu s jeho tělem, ocasem, aIEC i pmEC. Objem podjádra Ch1-2 potom koreloval s objemem těla a ocasu hipokapu a pmEC, ale nikoli s objemem hlavy hippocampu či aIEC ( $r = 0,27 - 0,51$ ,  $p < 0,05$ ).

**Tabulka 5: Korelační matice výkonu v separaci prostorových vzorů a objemů specifických podoblastí hipokampu, EC a Ch1-2 podjádra (Upraveno podle Laczó et al. 2021)**

	1	2	3	4	5	6	7
1. Prostorová separace vzorů	–						
2. Hlava hipokampu	.195	–					
3. Tělo hipokampu	.277**	.436***	–				
4. Ocas hipokampu	.312**	.312**	.743***	–			
5. aIEC	.200*	.515***	.494***	.390***	–		
6. pmEC	.299**	.421***	.364***	.285**	.784***	–	
7. Ch1-2 jádra	.279**	.131	.302**	.311**	.207*	.260*	–

**Tab 5:** \* Korelace je významná na hladině 0.05, \*\* Korelace je významná na hladině 0.01, \*\*\* Korelace je významná na hladině 0.001. Hodnoty vyznačené tučně jsou významné po Holmově-Bonferroniho korekci pro vícenásobná srovnání.



### **4.3.3. Mediační analýza**

Na základě výsledků regresních analýz byly identifikovány tři mediátory (objem ocasu a těla hipokampu a pmEC) které byly následně použity v mediačních analýzách, což vedlo ke tvorbě dvou mediačních modelů. První mediační model zahrnoval objemy pmEC a hipokampálního ocasu jako mediátorů působících sériově a druhý mediační model zahrnoval objemy pmEC a hipokampálního těla jako mediátorů působících sériově. Celkový vliv objemu jader Ch1-2 na výkon v prostorové separaci byl významný v obou modelech (celkový účinek: 95% CI [0,032-0,321],  $p = 0,017$ ). V prvním mediačním modelu byla asociace mezi objemem jader Ch1-2 a výkonem v separaci prostorových vzorů zprostředkována objemem pmEC a hipokampálního ocasu (celkový nepřímý účinek: 95% CI [0,024-0,152]). Konkrétně byly v modelu významné dvě nepřímé cesty; cesta s objemem hipokampálního ocasu sloužícím jako jediný mediátor (nepřímý účinek: 95% CI [0,001-0,108]) a cesta s pmEC a objemem hipokampálního ocasu sloužící jako mediátory působící sériově (nepřímý účinek: 95% CI [0,000-0,028]). Nepřímá cesta s objemem pmEC sloužícím jako jediný mediátor nebyla významná (nepřímý účinek: 95% CI [-0,001 - 0,067]). Přímý účinek objemu jader Ch1-2 na výkon při separaci prostorových vzorů také nebyl významný (přímý účinek: 95% CI [-0,037-0,252],  $p = 0,144$ ), což naznačuje, že objem pmEC a objem hipokampálního ocasu plně zprostředkovávají vztah mezi objemem jader Ch1-2 a výkonem při separaci prostorových vzorů. Ve druhém mediačním modelu byla asociace mezi Ch1-2 jádry a výkonem separace prostorových vzorů zprostředkována objemy pmEC a těla hipokampu (celkový nepřímý účinek: 95% CI [0,012-0,115]). Konkrétně byla významná nepřímá cesta s objemy pmEC a těla hipokampu sloužícími jako mediátory působící sériově (nepřímý účinek: 95% CI [0,000-0,028]). Nepřímé cesty s objemy pmEC a těla hipokampu sloužícími jako jednotlivé mediátory nebyly významné (nepřímé účinky: 95% CI [-0,001-0,071] a 95% CI [-0,003-0,079]). Přímý účinek objemu jader Ch1-2 na výkon při separaci prostorových vzorů nebyl významný (přímý účinek: 95% CI [-0,020-0,269],  $p = 0,090$ ), což naznačuje, že objemy pmEC a těla hipokampu plně zprostředkovaly vztah mezi objemem jader BF Ch1-2 a výkonem v prostorové separaci vzorů.

### **4.3.4. Segmentační metriky**

Abychom otestovali spolehlivost našeho automatického segmentačního protokolu, vypočítali jsme Sørensen-Diceův koeficient (SDC), přičemž jsme porovnávali manuální a automatickou segmentaci účastníků, která byla použita pro vytvoření templátu. Koeficient je definován následovně:  $SDC = (2 * \text{objem}_{\text{překryv}}) / (\text{objem}_{\text{automatický}} + \text{objem}_{\text{manuální}})$ . Vypočítali

jsme individuální hodnotu SDC pro každého účastníka a průměrnou hodnotu SDC pro každou měřenou oblast (tj. hlavu hipokampu, tělo hipokampu, ocas hipokampu, aIEC a pmEC). Celková průměrná hodnota SDC v této studii byla 0,71. Pro jednotlivé struktury se hodnoty SCD pohybovaly v rozmezí od 0,62 do 0,85. Nejspolehlivější byla segmentace hlavy hipokampu (SDC = 0,85), zatímco nejméně spolehlivá byla segmentace pmEC (SDC = 0,62).

#### 4.4. Studie č. 4

##### 4.4.1. Charakteristika účastníků

Charakteristiky účastníků studie č. 4 (Lerch et al., 2022) jsou shrnuty v tabulce 6. Celkově byla skupina s přítomností E4 alely podobná skupině bez přítomnosti E4 alely. Skupiny byly shodné s ohledem na podíl účastníků s aMCI a SCD a zastoupení pohlaví. Dále mezi skupinami nebyl žádný rozdíl ve věku, vzdělání nebo pravorukosti. Skupiny se také nelišily v analyzovaných objemech mozkových struktur. V neuropsychologickém vyšetření dosáhli nositelé E4 alely mírně lepších výsledků v testu TMT A. Jiné rozdíly v neuropsychologických výkonech nebyly zjištěny.

**Tabulka 6: Charakteristiky účastníků studie č. 4 (Upraveno podle Lerch et al. 2022):**

	E4-pozitivní	E4-negativní	Celkem	p-hodnota
N	60	60	120	-
Klinický syndrom (SCD/aMCI)	31/29	31/29	62/58	-
Ženy (%)	63.33 %	63.33 %	63.33 %	-
Věk (roky)	68.85 (7.08)	70.07 (9.39)	69.46 (8.30)	0.425 <sup>1</sup>
Vzdělání (roky)	15.23 (2.99)	15.93 (3.25)	15.58 (3.13)	0.222 <sup>1</sup>
Pravorukost (%)	98.28 %	98.28 %	98.28 %	-
E4 % (% homozygotů)	100 % (10 %)	0 % (0 %)	50 % (5 %)	-
Ch1-2 <sup>a</sup> (objem; mm <sup>3</sup> )	103.97 (22.39)	100.26 (23.34)	102.11 (22.85)	0.377 <sup>1</sup>
Ch4p <sup>a</sup> (objem; mm <sup>3</sup> )	111.91 (28.90)	118.13 (28.08)	115.02 (28.55)	0.234 <sup>1</sup>
Ch4ai <sup>a</sup> (objem; mm <sup>3</sup> )	170.86 (61.69)	176.82 (55.97)	173.84 (58.73)	0.580 <sup>1</sup>
Hippocampus <sup>a</sup> (objem; mm <sup>3</sup> )	3470.88 (688.75)	3671.90 (717.20)	3571.39 (707.40)	0.120 <sup>1</sup>
EC (tloušťka; mm)	3.11 (0.49)	3.10 (0.52)	3.10 (0.50)	0.959 <sup>1</sup>
PFC (tloušťka; mm)	2.38 (0.21)	2.37 (0.23)	2.37 (0.22)	0.759 <sup>1</sup>
aSN (vzdálenostní chyba, cm)	52.50 (33.13)	56.25 (38.76)	54.37 (35.95)	0.570 <sup>1</sup>

**Tab. 6:** Hodnoty jsou vyjádřeny jako: průměr (SD), pokud není uvedeno jinak; E4 pozitivní = účastníci s alespoň 1 alelou E4; E4 negativní = účastníci bez alely E4; <sup>†</sup>t-test; <sup>a</sup>hodnoty byly korigovány na odhadovaný intrakraniální objem; \* = p < 0,05;

#### 4.4.2. Souvislosti mezi mozkovými strukturami a allocentrickou prostorovou navigací

Objemy jader BF Ch1-2, Ch4p, stejně jako objem hipokampu a tloušťka EC a PFC negativně korelovaly se vzdálenostní chybou v aSN ( $r = -0,31$  -  $-0,59$ ;  $p < 0,001$ ). Při použití MANOVA kontrolované pro věk, pohlaví a vzdělání zůstaly všechny asociace kromě asociace mezi objemem Ch4ai a aSN významné ( $\beta = -0,21$  -  $-0,43$ ;  $p < 0,01$ ) (tab. 7).

**Tabulka 7: Asociace mezi výkonem v aSN a vybranými mozkovými regiony (Upraveno z Lerch et al. 2022)**

Proměnné	Beta-hodnota	F-hodnota	Stupně volnosti	P-hodnota
aSN~Ch1-2	-0.273	9.589	117	0.003**
aSN~Ch4ai	-0.133	2.438	117	0.121
aSN~Ch4p	-0.215	6.407	117	0.013*
aSN~EC	-0.351	15.128	117	<0.001***
aSN~hipokampus	-0.361	25.155	117	<0.001***
aSN~PFC	-0.430	28.788	117	<0.001***

**Tab.7:** \* = p<0,05; \*\* = p<0,01; \*\*\* = p<0,001; Ve všech analýzách jsme použili MANOVA typu III s kontrolovanou pro věk, pohlaví a vzdělání.

#### 4.4.3. Modelování strukturálních rovnic

Hlavním zájmem této studie bylo zjistit podíl atrofie jednotlivých jader BF na výkonu aSN u starších nosičů a nenosičů alely E4, kteří neměli syndrom demence. Náš model jsme tedy aplikovali nejprve na celém souboru dat a následně separátně na skupinách nosičů a nenosičů alely E4.

##### 4.4.3.1. Tvorba modelu

Při použití na celém souboru dat dosáhl náš model (obr. 8) dobré shody ( $p = 0,08$ , CFI = 0,98, RMSEA = 0,071, SRMR = 0,045). Při aplikaci modelu na jednotlivé podskupiny dosáhl o něco lepší shody u nosičů alely E4 ( $p = 0,427$ , CFI = 0,99, RMSEA = 0,018, SRMR = 0,046) než u nenosičů ( $p = 0,074$ , CFI = 0,97, RMSEA = 0,076, SRMR = 0,037).

#### 4.4.3.2. Analýza drah pomocí SEM

V celém vzorku odhalila analýza modelu významný vliv atrofie jader Ch1-2 i Ch4 na výkon v aSN (tab. 8a). Výsledky analýzy drah ukázaly, že Ch1-2 ovlivňuje výkon v aSN nepřímo prostřednictvím objemu hipokampu (standardizovaný koeficient [SK] = -0,07;  $p=0,039$ ), zatímco přímý vliv Ch1-2 na výkon v aSN nebyl významný (SK = -0,04;  $p=0,597$ ). Ch4p ovlivňovalo výkon v aSN nepřímo prostřednictvím EC a následně hipokampu (SK = -0,02;  $p=0,04$ ), zatímco přímá cesta a nepřímá nehipokampální cesta (tj. Ch4p-EC-aSN) nebyly významné (SK = 0,04;  $p=0,672$ , resp. SK = -0,002;  $p=0,945$ ). Ch4ai také ovlivňovalo výkon v aSN nepřímo prostřednictvím PFC (SK = -0,07;  $p=0,044$ ), ale ne přímo (SK = 0,035;  $p=0,724$ ). U nenosičů E4 jsme pozorovali nepřímý vliv Ch1-2 (SK = -0,103;  $p=0,015$ ), zatímco vliv atrofie Ch4p i Ch4ai na výkon v aSN přestal být významný (SK < 0,001;  $p=0,963$ , resp. SK = -0,03;  $p=0,160$ ) (tab. 8b). U nosičů E4 jsme pozorovali změnu ve vzorci zapojení jednotlivých jader BF. Analýza dráhy ukázala, že nepřímý vliv Ch1-2 i Ch4ai přestal být významný (SK = -0,019;  $p=0,703$  a SK = 0,05;  $p=0,267$ ), zatímco nepřímý vliv Ch4p se stal výraznějším (SK = -0,064;  $p=0,035$ ) (tab. 8c).

**Tabulka 8a: SEM model – Všichni účastníci (Upraveno podle Lerch et al. 2022)**

P1	P2	Označení	Nestandardizovaný koeficient	Standardní chyba	SK	P-hodnota
<b>Regrese</b>						
aSN	Ch12	c1	-0.067	0.128	-0.043	0.597
aSN	Ch4p	c2	0.056	0.132	0.045	0.672
aSN	Ch4ai	c3	0.021	0.059	0.035	0.724
Hipokampus	Ch12	a1	2.445	1.046	0.181	0.019*
EC	Ch4p	a2	0.005	0.001	0.268	<0.001***
Hipokampus	EC	a2b	132.443	53.383	0.216	0.013*
PFC	Ch4ai	a3	0.001	<0.001	0.181	0.023*
aSN	Hipokampus	b1	-0.045	0.010	-0.387	<0.001***
aSN	EC	b2	-0.471	6.831	-0.007	0.945
aSN	PFC	b3	-63.809	14.780	-0.387	<0.001***
EC	PFC		0.761	0.198	0.326	<0.001***
EC	Ch12		0.003	0.002	0.124	0.106
Ch4p	Hipokampus		0.033	0.010	0.362	0.001**
Ch4ai	Hipokampus		0.061	0.021	0.319	0.003**
Ch12	PFC		41.175	9.605	0.388	<0.001***
Ch4p	PFC		16.958	9.706	0.128	0.081
<b>Kovariance</b>						
Ch4p	Ch4ai		774.642	131.780	0.650	<0.001***
<b>Analýza dráhy</b>						
Ch12 <sub>přímá</sub>	c1		-0.067	0.128	-0.043	0.597
Ch12 <sub>nepřímá</sub>	a1*b1		-0.109	0.053	-0.070	0.039*
Ch4p <sub>přímá</sub>	c2		0.056	0.132	0.045	0.672
Ch4p <sub>nchipokampální</sub>	a2*b2		-0.002	0.032	-0.002	0.945
Ch4p <sub>hipokampální</sub>	a2*a2b*b1		-0.028	0.014	-0.022	0.042*
Ch4ai <sub>přímá</sub>	c3		0.021	0.059	0.035	0.724
Ch4ai <sub>nepřímá</sub>	a3*b3		-0.042	0.021	-0.070	0.044*

**Tabulka 8b: SEM model – E4 nosiči (Upraveno podle Lerch et al. 2022)**

P1	P2	Označení	Nestandardizovaný koeficient	Standardní chyba	SK	P-hodnota
<b>Regrese</b>						
aSN	Ch12	c1	-0.226	0.130	-0.161	0.084
aSN	Ch4p	c2	-0.077	0.140	-0.066	0.581
aSN	Ch4ai	c3	0.016	0.066	0.028	0.809
Hipokampus	Ch12	a1	4.072	1.056	0.336	<0.001***
EC	Ch4p	a2	0.001	0.002	0.079	0.364
Hipokampus	EC	a2b	2.541	55.697	0.004	0.964
PFC	Ch4ai	a3	0.001	<0.001	0.228	0.005**
aSN	Hipokampus	b1	-0.035	0.011	-0.305	0.002**
aSN	EC	b2	-6.426	6.497	-0.096	0.323
aSN	PFC	b3	-22.777	13.990	-0.161	0.103
EC	PFC		0.779	0.200	0.366	<0.001***
EC	Ch12		0.004	0.002	0.174	0.040*
Ch4p	Hipokampus		0.042	0.009	0.427	<0.001***
Ch4ai	Hipokampus		0.073	0.020	0.355	<0.001***
Ch12	PFC		24.238	10.188	0.239	0.017*
Ch4p	PFC		11.304	9.287	0.093	0.224
<b>Kovariance</b>						
Ch4p	Ch4ai		763.151	134.153	0.649	<0.001***
<b>Analýza dráhy</b>						
Ch12 <sub>přímá</sub>	c1		-0.226	0.130	-0.161	0.084
Ch12 <sub>nepřímá</sub>	a1*b1		-0.144	0.059	-0.103	0.015*
Ch4p <sub>přímá</sub>	c2		-0.077	0.140	-0.066	0.581
Ch4p <sub>nchipokampální</sub>	a2*b2		-0.009	0.013	-0.008	0.504
Ch4p <sub>hipokampální</sub>	a2*a2b*b1		<0.001	0.003	<0.001	0.963
Ch4ai <sub>přímá</sub>	c3		0.016	0.066	0.028	0.809
Ch4ai <sub>nepřímá</sub>	a3*b3		-0.021	0.015	-0.037	0.160

**Tabulka 8c: SEM model – E4 nenosiči (Upraveno podle Lerch et al. 2022)**

P1	P2	Označení	Nestandardizovaný koeficient	Standardní chyba	SK	P-hodnota
<b>Regrese</b>						
aSN	Ch12	c1	0.005	0.145	0.003	0.974
aSN	Ch4p	c2	-0.048	0.149	-0.042	0.747
aSN	Ch4ai	c3	0.063	0.061	0.119	0.299
Hipokampus	Ch12	a1	0.480	1.252	0.036	0.702
EC	Ch4p	a2	0.006	0.002	0.368	<0.001***
Hipokampus	EC	a2b	203.474	67.588	0.334	0.003**
PFC	Ch4ai	a3	<0.001	<0.001	-0.142	0.236
aSN	Hipokampus	b1	-0.057	0.013	-0.520	<0.001***
aSN	EC	b2	7.974	9.598	0.119	0.406
aSN	PFC	b3	-59.045	18.658	-0.368	0.002**
EC	PFC		-3.077	0.937	-0.280	0.001**
EC	Ch12		1.005	0.260	0.419	<0.001***
Ch4p	Hipokampus		0.003	0.002	0.136	0.138
Ch4ai	Hipokampus		0.020	0.017	0.205	0.247
Ch12	PFC		0.033	0.034	0.160	0.335
Ch4p	PFC		43.690	15.601	0.400	0.005**
aSN	Ch12		23.899	16.747	0.169	0.154
<b>Kovariance</b>						
Ch4p	Ch4ai		694.349	185.032	0.569	<0.001***
<b>Analýza dráhy</b>						
Ch12 <sub>přímá</sub>	c1		0.005	0.145	0.003	0.974
Ch12 <sub>nepřímá</sub>	a1*b1		-0.027	0.072	-0.019	0.703
Ch4p <sub>přímá</sub>	c2		-0.048	0.149	-0.042	0.747
Ch4p <sub>nehipokampální</sub>	a2*b2		0.050	0.061	0.044	0.417
Ch4p <sub>hipokampální</sub>	a2*a2b*b1		-0.073	0.034	-0.064	0.035*
Ch4ai <sub>přímá</sub>	c3		0.063	0.061	0.119	0.299
Ch4ai <sub>nepřímá</sub>	a3*b3		0.028	0.025	0.052	0.267

**Tab. 8:** \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$ ; P1 = parametr 1 = závislá proměnná (regrese), první proměnná (kovariance), označení dráhy (analýza dráhy); P2 = parametr 2 = nezávislá proměnná (regrese), druhá proměnná (kovariance), definice cesty (analýza cesty); Ch12<sub>přímá</sub> = přímý vliv Ch1-2 na aSN; Ch12<sub>nepřímá</sub> = nepřímý vliv Ch1-2 na aSN; Ch4p<sub>přímá</sub> = přímý vliv Ch4p na aSN; Ch4p<sub>nehipokampální</sub> = nepřímý účinek Ch4p na aSN, cestou nezahrnující hipokampus; Ch4p<sub>hipokampální</sub> = nepřímý účinek Ch4p na aSN, cestou zahrnující hipokampus; Ch4ai<sub>přímá</sub> = přímý účinek Ch4ai na aSN; Ch4ai<sub>nepřímá</sub> = nepřímý účinek Ch4ai na aSN.

## **5. Diskuse**

Cílem této disertační práce bylo prozkoumat využití pokročilých zobrazovacích MRI technik k hodnocení strukturálních změn a jejich kognitivních korelátů v časně diagnostice neurodegenerativních onemocnění mozku. Konkrétně jsem se zaměřil struktury a podstruktury nejčasněji postižené v průběhu AN, tedy na BF a jeho podjádra a struktury MTL. Výsledky zde prezentovaných prací prokazují, že hodnocení atrofie těchto struktur má význam pro diagnostiku časných stádiích AN a přináší unikátní vhled do patofyziologie tohoto onemocnění

### **5.1. Přínos segmentace podjader bazálního telencefala a podstruktur mediálního temporálního laloku pro časnou a diferenciální diagnostiku**

V první řadě jsme hodnotili přínos měření struktur a podstruktur MTL a BF včetně jeho podjader. Ve studii č. 2 (Parizkova et al., 2020) jsme v souladu s našimi hypotézami prokázali, že snížený celkový objem hipokampů a EC může napomoci odlišit pacienty s aMCI při AN a demencí při AN od zdravých kontrol. Ve studii č. 1 (Parizkova et al., 2018) jsme prokázali, že to stejné platí při hodnocení objemu pravého i levého hipokampu separátně. Ve studii č.3 (M. Laczó et al., 2021) jsme následně prokázali, že totéž platí i pro všechny podoblasti hipokampu, tedy pro hlavu, tělo a ocas, stejně jako pro objem aIEC a pmEC.

Naše výsledky jsou konsistentní s existujícími důkazy o tom, že hipokampus degeneruje v počátečních stádiích AN (Braak & Braak, 1991) a jeho atrofie je prediktorem progresu ze stadia MCI do demence (Apostolova et al., 2006; Devanand et al., 2007a; Jack et al., 1999). Atrofie hipokampu byla zařazena jako časný biomarker do recentních diagnostických doporučení pro MCI i demenci v důsledku AN (Albert et al., 2011; Mckhann et al., 2011) a je rovněž součástí AT(N) kriterií (N) (Jack et al., 2018). V rámci hodnocení hipokampální asymetrie jsme v souladu s dosavadními znalostmi (Pedraza et al., 2004) pozorovali mírně větší objem pravého oproti levému hipokampu. Předchozí práce, hodnotící hipokampus v předozadní ose (t.j. ve směru hlava, tělo a ocas), prokázaly rozdílné aferentní a eferentní spoje předních a zadních částí hipokampu (Moser & Moser, 1998). Nejvýraznější atrofie u pacientů s demencí při AN byla pozorována v přední části v oblasti hlavy hipokampu (Raji et al., 2009), která je spojená zejména s emočním prožíváním a behaviorálními projevy (Maruszak & Thuret, 2014). Měření objemu zadního hipokampu (tj. tělo a ocas), funkčně



spojovaného s pamětí a prostorovou navigací, umožňuje ale spolehlivější rozlišení mezi zdravými kontrolami a pacienty s MCI (Maruszak & Thuret, 2014).

V diferenciální diagnostice aMCI při AN oproti aMCI bez AN jsme prokázali přínos zejména hodnocení hipokampálního ocasu a pmEC, tedy že obě tyto struktury měly významně nižší objem ve skupině aMCI při AN oproti aMCI bez AN. Předchozí práce srovnávající atrofii v oblasti hipokampu a EC u pacientů s AN a FTLD dokázaly odlišit FTLD pacienty s 79% sensitivitou a 83% specificitou, kdy obraz typický pro FTLD odpovídal postižení frontálních oblastí, rozšíření temporálního rohu a relativnímu zachování parahipokampálních struktur (Frisoni et al., 1999). Recentní multicentrická studie využívající voxel-based morfometrii k odlišení pacientů s AN a DLB identifikovala oblast MTL jako klíčovou k odlišení těchto dvou diagnóz (Matsuda et al., 2019). Další předchozí práce identifikovaly oblasti MTL jako klíčovou pro odlišení AN od DLB a VaD (Burton et al., 2009). Přestože nemáme přímé srovnání, naše data jsou konsistentní s těmito výsledky, kdy relativně vyšší míra a dynamika atrofie v oblasti zadního hipokampu a pmEC se zdá být charakteristikou odlišující AN od ostatních neurodegenerativních onemocnění.

Z našich výsledků dále vyplývá přínos hodnocení podjader BF. Ve studii č. 1 (Parizkova et al., 2018) jsme prokázali zmenšení celkového objemu BF ve skupině aMCI při AN a mírné demence při AN oproti kontrolám. Při analýze podjader BF se potom v souladu s našimi předpoklady ukázalo, že se jedná zejména o atrofii podjader projikujících do MTL, tedy jader Ch1-2 (projikujících přes fornix jako septohipokampální projekce do hipokampu) a jádra Ch4p (projikující do oblasti temporálního laloku). V tomto směru byl překvapivým zjištěním nález menšího objemu Ch3 u aMCI při AN ale nikoliv u mírné demence při AN ve srovnání s kontrolní skupinou. Tento výsledek se nepodařilo replikovat v dalších studiích a jedná se tedy nejspíše o pozorování související s paralelní atrofií jednotlivých podjader BF. Studie č. 2 (Parizkova et al., 2020) hodnotila pouze objem Ch1-2 a její výsledky byly v souladu se studií č. 1.

Výše uvedené výsledky jsou konsistentní s existující literaturou. Předchozí práce prokázaly atrofii jader BF u pacientů s aMCI při AN, demencí při AN i u pacientů s DLB. Vzorec atrofie u AN je typický a analogický vzorci atrofie u DLB, což znesnadňuje využití hodnocení atrofie BF v diferenciální diagnostice těchto chorob. Tento vzorec je charakterizovaný atrofií zadní části BF (Ch4p), při relativním zachování předních částí

(Ch1-2, Ch4ai) (Grothe et al., 2014). Atrofie BF dále predikuje konverzi z aMCI do demence (Brueggen et al., 2015; Grothe et al., 2014, 2010; Teipel et al., 2005). Podle některých autorů dokonce atrofie v oblasti BF předchází a predikuje atrofii v oblasti EC a parahipokampálního gyru (Schmitz et al., 2016). Tyto nálezy dobře korelují s klinickými studiemi i zkušenostmi, která potvrzuje, že inhibitory acetylcholinesterázy mají dobrý efekt u pacientů s časnou demencí při AN nebo DLB (Hort et al., 2010). Ve studii zaměřené na zkoumání jedinců se zvýšeném genetickém riziku AN (Lerch et al., 2022) jsme neprokázali rozdíly mezi objemy jader BF mezi skupinou nosičů a nenosičů E4 i přesto, že jsou dokumentovány změny cholinergní aktivity v BF u E4 nosičů (Poirier et al., 1995). Cholinergní dysfunkce na podkladě E4 nosičství tedy pravděpodobně vede k změnám na funkční a mikrostrukturální úrovni ale není u pacientů s SCD a aMCI spojena s výraznější atrofií BF.

## **5.2. Prozkoumání vzájemných vztahů a závislostí mezi podjádry bazálního telencefala a struktur a podstruktur mediálního temporálního laloku**

Dalším z cílů této práce bylo prozkoumání vzájemných vztahů a závislostí mezi podjádry BF a struktur a podstruktur MTL. V rámci studie č.4 (Lerch et al., 2022) jsme komplexně hodnotili asociace mezi jednotlivými měřenými strukturami. Objem hipokampu byl nejsilněji asociován s objemem Ch4p. Z dalších struktur byla významná asociace mezi objemem hipokampu a objemem podjader Ch4ai a Ch1-2 a EC. Tyto výsledky jsou v souladu s výsledky studie č.1 (Parizkova et al., 2018), kde jsme navíc prokázali asociaci s NSP – laterálním výběžkem Ch4 (v rámci studie č.4 jsme toto jádro nehodnotili). Vzhledem k absenci přímého anatomického propojení je relativně vysoká síla této asociace ( $r \sim 0,6 - 0,7$ ) překvapivá a poukazuje na silné funkční propojení mezi strukturami MTL s BF. Není možné vyloučit, že se jedná o falešnou asociaci při paralelní atrofii, vzhledem k tomu, že v obou strukturách dochází paralelně k rozvoji *tau* patologie spojené s výraznou atrofií již v časných stádiích AN (Braak & Braak, 1991). Při analýze jednotlivých podstruktur hipokampu v rámci studie č.3 (M. Laczó et al., 2021) koreloval objem hlavy hipokampu nejsilněji s objemem aIEC, méně potom s objemy ostatních podoblastí hipokampu a pmEC, ale ne s objemem Ch1-2. Objemy hipokampálního těla a ocasu měly silnou asociaci jednak navzájem a s hlavou hipokampu, a jednak s objemy aIEC a pmEC a Ch1-2. Naše výsledky jsou konsistentní s množstvím dostupné literatury dokumentující anatomické a funkční propojení hipokampu s EC (Canto et al., 2008) a BF (M. Mesulam et al., 1983a) stejně jako s rozvojem patologických změn v těchto oblastech v rámci AN (Braak & Braak, 1991).

Objem Ch1-2 podjádra BF byl ve studii č.4 (Lerch et al., 2022) významně asociován s objemem jak hipokampu, tak PFC. Ostatní studie potom potvrdily asociaci Ch1-2 s objemem hipokampu (Parizkova et al., 2018). Z hipokampálních podoblastí bylo Ch1-2 významně asociováno zejména s tělem a ocasem, ale nikoliv s hlavou hipokampu (M. Laczó et al., 2021). Je známo, že většina projekcí z Ch1 a podstatná část Ch2 směřuje přes fornix do hipokampu (M. Mesulam et al., 1983a). Distribuce těchto projekcí po předozadní ose hipokampu ale dle našich znalostí dosud zkoumána nebyla. Asociace objemu Ch1-2 s objemem EC byla ve studii č.4 významná pouze ve skupině E4 nenosičů. V ostatních studiích jsme ale tuto vazbu pozorovali jako významnou (Parizkova et al., 2020). Při analýze jednotlivých podčástí EC jsme pozorovali silnější vazbu mezi Ch1-2 a pmEC než mezi Ch1-2 a aLEC, která se po korekci pro vícečetná porovnání stala nevýznamnou (M. Laczó et al., 2021). Přestože většina projekcí z Ch1-2 směřuje do hipokampu, dle animálních studií menší část projekcí z Ch2 směřuje do také oblasti cingula, subcallosálních a parahipokampálních oblastí (M. Mesulam et al., 1983a). Naše výsledky prokazující slabou, nicméně signifikantní asociaci mezi těmito strukturami potom naznačují, že tyto projekce jsou přítomné i u lidí.

Objem Ch4p byl ve studii č.4 (Lerch et al., 2022), kromě objemu Ch4ai, asociován s objemem hipokampu a EC. Při analýze podskupin se potom ukázalo, že ve skupině E4 nosičů se vazba mezi Ch4p a EC posiluje, zatímco vazba mezi Ch4p a hipokampem se oslabuje. Ve skupině E4 nenosičů tomu bylo naopak. Tento nálezn je pravděpodobně způsoben kompenzatorním zapojením Ch4p a temporálních struktur s jejich následnou atrofií, na podkladě cholinerní dysfunkce spojené s E4 nosičstvím (Poirier et al., 1995; Scheller et al., 2017). Z ostatních studií jsme Ch4p zkoumali pouze ve studii č.1 (Parizkova et al., 2018), kde jsme prokázali silnou vazbu mezi objemy Ch4p a hipokampu (viz výše).

### **5.3. Prozkoumání kognitivních korelátů atrofie podjader BF a jednotlivých podstruktur mediálního temporálního laloku**

V rámci zkoumání kognitivních korelátů atrofie podjader BF a struktur MTL jsme se zaměřili na kognitivní úlohy specificky zaměřené na testování funkcí struktur MTL a BF.

Ve studii č.4 (Lerch et al., 2022) jsme zjistili, že výkon v *allocentrické navigaci* je asociován s objemy hipokampu a EC, ale i PFC, Ch1-2 a Ch4p. Vytvořili jsme komplexní model vzájemných vztahů mozkových struktur a allocentrické navigace s užitím metody SEM. Analýzou jednotlivých drah jsme zjistili, že vztah mezi aSN a EC, Ch1-2 i Ch4p je nepřímý

a je mediován hipokampem. Vztah Ch1-2 a aSN byl mediován hipokampem přímo, zatímco vztah Ch4p byl mediován přes EC a až následně přes hipokampus. Tato pozorování jsou v souladu se známým anatomickým a funkčním zapojením struktur BF a MTL (viz výše). V rámci analýzy podskupin E4 nosičů a E4 nenosičů jsme pozorovali posun v síle těchto vazeb. Zatímco o skupiny E4 nenosičů byl vliv BF na výkon v aSN zprostředkován Ch1-2 a hipokampem, ve skupině E4 nosičů se tento vztah stal nevýznamným a byl nahrazen asociací výkonu v aSN s Ch4p, zprostředkovanou sekvenčně přes EC a hipokampus. Domníváme, že to je výsledek snížené funkce Ch1-2 a následného kompenzatorního zapojení jádra Ch4p do procesu zpracování prostorové informace u pacientů s cholinergní dysfunkcí na podkladě E4 pozitivitu (Poirier et al., 1995; Scheller et al., 2017).

V předchozí studii s použitím jiné masky BF (Kerbler et al., 2015b) jsme zjistili souvislost mezi objemy jader BF a výkonem v aSN u starších kognitivně zdravých osob a jedinců s aMCI a mírnou až středně těžkou demencí při AN. Při analýze celého souboru jsme zjistili souvislosti mezi předními (včetně Ch1-2 a Ch4ai) a zadními (včetně Ch4p) objemy BF a výkonem v aSN. V analýze podskupin jsme však u účastníků s MCI a AN demencí nezjistili žádnou souvislost mezi objemy BF a výkonem v aSN. To naznačuje, že asociace Ch1-2 i Ch4p s výkonem v aSN je narušena u jedinců v pozdním stadiu MCI a mírnou až středně těžkou demencí při AN, kteří mají těžkou hipokampální atrofii (Kerbler et al., 2015b). Ve skupině s demencí při AN byla zjištěna souvislost mezi objemem předního BF a výkonem ve smíšené (kombinované egocentrické a alocentrické) navigaci, která byla nezávislá na objemu hipokampu. Je tedy pravděpodobné, že BF může stále přispívat k prostorové navigaci i v pozdních stádiích AN, zejména v navigaci, která je založena na nehipokampálních strategiích, jež v průběhu AN převládají (Parizkova et al., 2018). BF pravděpodobně přispívá k nehipokampálním strategiím prostřednictvím Ch4ai a projekcí do PFC (Gutchess et al., 2005).

Ve studii č. 2 (Parizkova et al., 2020) jsme prokázali, že vztah mezi výkonem v *prostorové separaci vzorů* a objemem EC a Ch1-2 je plně mediovaný hipokampem. V rámci navazující studie č.3 (M. Laczó et al., 2021) jsme potom zjistili, že tento vztah je specificky mediován sériově přes pmEC a zadní hipokampus (tělo a ocas). Tato zjištění odpovídají výsledkům předchozích studií, lokalizujících zpracování prostorových informací do pmEC a zadní části hipokampu. Tato zjištění jsou v souladu s předchozími výzkumy na zvířatech, které uváděly specifické cholinergní projekce z jader BF Ch1-2 do hipokampu a EC (Kondo & Zaborszky,

2016; M. Mesulam et al., 1983b) s více projekcemi do mediálního než do laterálního EC (S Desikan et al., 2018), které představují analogii lidského pmEC, respektive alEC, u zvířat a výzkumy na hlodavcích, které ukázaly méně efektivní prostorovou separaci vzorů v důsledku lézí cholinergních projekcí z BF do hipokampu (Ikonen et al., 2002). Souhrnně tato zjištění doplňují a dále rozšiřují předchozí práce na zvířatech a lidech, které prokázaly zásadní roli hipokampu při separaci vzorů (Yassa & Stark, 2011), zejména roli zadního hipokampu při jemné prostorové diskriminaci (McTighe et al., 2009), která je silně modulována aferentními projekcemi z EC prostřednictvím perforující dráhy (Hunsaker & Kesner, 2013; Yassa et al., 2011) a BF prostřednictvím drah jdoucích přes fimbrii a fornix (Ikonen et al., 2002).

Tyto výsledky dokládají jednak roli hipokampu v úlohách spojených s allocentrickou prostorovou navigací a separací prostorových vzorů a jednak prokazují senzitivitu těchto úloh pro detekci hipokampální dysfunkce.

## **6. Závěr**

V disertační práci se nám podařilo naplnit všechny vytyčené cíle. Většina výsledků disertační práce odpovídala našim hypotézám, přesto ale byly některé výsledky překvapivé. V rámci cíle 1) Prozkoumání přínosu segmentace podjader bazálního BF a podstruktur MTL pro časnou a diferenciální diagnostiku AN jsme prokázali, že atrofie všech hipokampálních a EC podoblastí může přispět k odlišení zdravých kontrol od pacientů s MCI a demencí a že hodnocení míry atrofie hipokampálního ocasu a pmEC může napomoci k odlišení MCI při AN od MCI bez AN. Dále jsme prokázali, že atrofie v podjádrech Ch1-2 a Ch4p, ale ne ostatních podjádrech BF, pomohla k odlišení kontrol od pacientů s MCI a demencí při AN. V rámci cíle 2) Prozkoumání vzájemných vztahů a závislostí mezi podjádry BF a struktur a podstruktur MTL jsme potvrdili asociaci mezi atrofií hipokampu a EC zejména hlavy a aIEC, lehkým překvapením potom byla relativně slabá síla asociace mezi atrofií těla a ocasu hipokampu a pmEC. Dále jsme prokázali asociaci objemu Ch1-2 s objemem hipokampu, ale i slabou asociaci s objemem EC, naznačující zachování funkčního propojení Ch2 a EC známého z animálního výzkumu. Také jsme prokázali měnlivou sílu asociace mezi Ch4p a EC a hipokampem v závislosti na nosičství E4 alely, nejspíše způsobenou kompenzatorním zapojením Ch4p při cholinergní dysfunkci známé u E4 nosičů. V rámci cíle 3) Prozkoumání kognitivních korelátů atrofie podjader BF a jednotlivých podstruktur MTL jsme prokázali, že asociace mezi výkonem v allocentrické prostorové navigaci a podjádry BF, známé z předchozího výzkumu, jsou plně mediovány hipokampem. BF může ovlivňovat hipokampální funkci různými cestami (Ch1-2 -> hipokampus; Ch4p -> EC -> hipokampus) v závislosti na E4 nosičství. Také jsme prokázali, že vliv Ch1-2 na výkon v prostorové separaci vzorů je plně mediován hipokampálním tělem a ocasem, buď přímo, či nepřímo přes pmEC. Doktorand se osobně významnou měrou podílel na tvorbě, optimalizaci a automatizaci všech procesních pipeline použitých na zpracování zobrazovacích dat v rámci studií č.1-4, jejich vlastním zpracování, kontrole kvality, analýze, interpretaci a přípravě metodické části publikace. U studií č.2 a 3 byl tvůrcem software testující úlohu separace prostorových vzorů. Dále se částečně podílel na přípravě a analýze nezobrazovacích dat všech výše zmíněných publikací. U studie č. 4 byl pak navíc tvůrcem komplexního SEM modelu a prováděl statistickou analýzu, významně se podílel na designu studie a přípravě publikace. Největším osobním přínosem pro doktoranda byla získaná zkušenost s tvorbou, optimalizací a automatizací komplexních procesních pipeline ke zpracování neurozobrazovacích dat.

## **7. Souhrn**

AN je progresivní degenerativní onemocnění mozku s dlouhou preklinickou fází, vedoucí k postupnému zhoršování kognitivních funkcí, zhoršení soběstačnosti a rozvoji syndromu demence. Jedním z hlavních úkolů klinického výzkumu AN je rozvoj screeningových a diagnostických nástrojů umožňující spolehlivou identifikaci jedinců ve zvýšeném riziku nebo již s časnými klinickými příznaky AN. Tato potřeba narůstá v souvislosti s pozitivními výsledky testování biologické léčby AN. Jedním z potenciálních diagnostických nástrojů v tomto kontextu je vyšetření MRI, které kombinuje minimální invazivitu s širokou dostupností. V rámci této práce jsme navázali na předchozí studie užívající strukturální MRI k hodnocení atrofie BF a jeho podjader a struktur a podstruktur MTL, tedy oblastí postižených v nejčasnějších stádiích AN. S využitím vysoce automatizovaných technik následného zpracování a MRI dat z přístrojů běžně využívaných v klinické praxi, jsme potvrdili a rozšířili výsledky předchozích studií. Prokázali jsme, že atrofie podjader BF, zejména Ch1-2 a Ch4p, má potenciální význam v diagnostice časných stadií AN, stejně jako dělení hipokampu v jeho předozadní ose nahlavu, tělo a ocas, a dělení EC na anterolaterální a posteromediální část. Prokázali jsme souvislost mezi kompenzatorním zapojením Ch4p v rámci cholinergní dysfunkce u E4 nosičů a jeho atrofí. Prokázali jsme velký přínos hodnocení zadního hipokampu a pmEC v diferenciatní diagnostice neurodegenerací a úzký vztah mezi atrofí struktur MTL a propojených jader BF. Prokázali jsme, že vztah mezi strukturami BF a MTL a výkonem v úlohách aSN a prostorové separace je plně mediován hipokampem, a tedy ukazuje možné využití těchto úloh pro specifické testování hipokampální dysfunkce. Naše práce potvrdila přínos segmentace BF a jeho podjader a podoblastí MTL pro časnou diagnostiku AN. Domníváme se, že kombinace pokročilých metod analýzy strukturálních MRI dat s nástroji analýzy vzorců atrofie a strojového učení může vést k rozvoji a aplikaci nových klinicky dostupných a neinvazivních metod v diagnostice neurodegenerativních onemocnění.

## **8. Summary**

AN is a progressive degenerative brain disease with a long preclinical phase, leading to progressive cognitive decline, impaired self-sufficiency and the development of dementia syndrome. One of the main challenges in clinical research on AN is the development of screening and diagnostic tools to reliably identify individuals at increased risk or with early clinical signs of AN. This need is increasing in the context of positive results from the testing of biological treatments for AN. One potential diagnostic tool in this context is MRI, which combines minimal invasiveness with wide availability. In the present study, we built on previous studies using structural MRI to assess atrophy of the BF and its nuclei and structures and substructures of the MTL, the areas affected in the earliest stages of AN. Using highly automated post-processing techniques and MRI data from instruments commonly used in clinical practice, we confirmed and extended the results of previous studies. We demonstrated that atrophy of the BF nuclei, particularly Ch1-2 and Ch4p, is of potential utility in the diagnosis of early stages of AN, as is the division of the hippocampus along its anteroposterior axis into head, body, and tail, and the division of the EC into anterolateral and posteromedial parts. We demonstrated a link between the compensatory involvement of Ch4p in cholinergic dysfunction in E4 carriers and its atrophy. We have demonstrated a strong utility of posterior hippocampal and pmEC assessment in the differential diagnosis of neurodegeneration and a close relationship between atrophy of MTL structures and connected BF nuclei. We have shown that the relationship between BF and MTL structures and performance on aSN and spatial separation tasks is fully mediated by the hippocampus, and thus suggests utility of these tasks for specific testing of hippocampal dysfunction. Our work confirmed the utility of segmentation of the BF and its nuclei and subregions of the MTL for early diagnosis of AN. We believe that the combination of advanced structural MRI data analysis techniques along with atrophy pattern analysis and machine learning tools may lead to the development and application of new clinically accessible and non-invasive methods in the diagnosis of neurodegenerative diseases.



## **9. Literatura**

1. Albert, DeKosky, Dickson, Dubois, Feldman, Fox, Gamst, Holtzman, Jagust, Petersen, Snyder, Carrillo, Thies, Phelps, 2011. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers. Dement.* 7, 270–9. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
2. Allison, Fagan, Morris, Head, 2016. Spatial Navigation in Preclinical Alzheimer's Disease. *J. Alzheimer's Dis.* 52, 77–90. <https://doi.org/10.3233/JAD-150855>
3. Ally, Hussey, Ko, Molitor, 2013. Pattern separation and pattern completion in Alzheimer's disease: evidence of rapid forgetting in amnesic mild cognitive impairment. *Hippocampus* 23, 1246–1258. <https://doi.org/10.1002/HIPO.22162>
4. Alonso, Hoi, Amaral, 1996. Cholinergic innervation of the primate hippocampal formation: II. Effects of fimbria/fornix transection. *J. Comp. Neurol.* 375, 527–551. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19961125\)375:4<527::AID-CNE1>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19961125)375:4<527::AID-CNE1>3.0.CO;2-3)
5. Amaral, Kurz, 1985. An analysis of the origins of the cholinergic and noncholinergic septal projections to the hippocampal formation of the rat. *J. Comp. Neurol.* 240, 37–59. <https://doi.org/10.1002/cne.902400104>
6. Anand, Dhikav, 2012. Hippocampus in health and disease: An overview. *Ann. Indian Acad. Neurol.* <https://doi.org/10.4103/0972-2327.104323>
7. Andersson, Blennow, Almkvist, Andreasen, Engfeldt, Johansson, Lindau, Eriksson-Jönhagen, 2008. Increasing CSF phospho-tau levels during cognitive decline and progression to dementia. *Neurobiol. Aging* 29, 1466–1473. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.03.027>
8. Apostolova, Dutton, Dinov, Hayashi, Toga, Cummings, Thompson, 2006. Conversion of Mild Cognitive Impairment to Alzheimer Disease Predicted by Hippocampal Atrophy Maps. *Arch. Neurol.* 63, 693. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.5.693>
9. Arendt, Bigl, Tennstedt, Arendt, 1985. Neuronal loss in different parts of the nucleus basalis is related to neuritic plaque formation in cortical target areas in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 14, 1–14. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(85\)90160-5](https://doi.org/10.1016/0306-4522(85)90160-5)
10. Arendt, Brückner, Bigl, Marcova, 1995. Dendritic reorganisation in the basal

- forebrain under degenerative conditions and its defects in Alzheimer's disease. II. Ageing, Korsakoff's disease, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *J. Comp. Neurol.* 351, 189–222. <https://doi.org/10.1002/cne.903510203>
11. Ashburner, 2007. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 38, 95–113. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.007>
  12. Ayala, 1915. A HITHERTO UNDIFFERENTIATED NUCLEUS IN THE FOREBRAIN ( NUCLEUS SUBPUTAMINALIS ). *Brain* 37, 433–448. <https://doi.org/10.1093/brain/37.3-4.433>
  13. Barber, Ballard, McKeith, Gholkar, O'Brien, 2000. MRI volumetric study of dementia with Lewy bodies: A comparison with AD and vascular dementia. *Neurology* 54, 1304–1309. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.6.1304>
  14. Barnes, Bartlett, van de Pol, Loy, Scahill, Frost, Thompson, Fox, 2009. A meta-analysis of hippocampal atrophy rates in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.01.010>
  15. Beck, Epstein, Brown, Steer, 1988. An Inventory for Measuring Clinical Anxiety: Psychometric Properties. *J. Consult. Clin. Psychol.* 56, 893–897. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.56.6.893>
  16. Belloy, Napolioni, Han, Le Guen, Greicius, 2020. Association of Klotho -VS Heterozygosity with Risk of Alzheimer Disease in Individuals Who Carry APOE4. *JAMA Neurol.* 77, 849–862. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0414>
  17. Benke, Karner, Petermichl, Prantner, Kemmler, 2014. Neuropsychological deficits associated with route learning in Alzheimer disease, MCI, and normal aging. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 28, 161–166. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000009>
  18. Berron, Neumann, Maass, Schütze, Fliessbach, Kiven, Jessen, Sauvage, Kumaran, Düzel, 2018. Age-related functional changes in domain-specific medial temporal lobe pathways. *Neurobiol. Aging* 65, 86–97. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2017.12.030>
  19. Berron, Vieweg, Hochkepler, Pluta, Ding, Maass, Luther, Xie, Das, Wolk, Wolbers, Yushkevich, Düzel, Wisse, 2017. A protocol for manual segmentation of medial temporal lobe subregions in 7 Tesla MRI. *NeuroImage Clin.* 15, 466–482. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.05.022>
  20. Bezdicek, Lukavsky, Stepankova, Nikolai, Axelrod, Michalec, Růžička, Kopecek, 2015. The Prague Stroop Test: Normative standards in older Czech adults and

- discriminative validity for mild cognitive impairment in Parkinsons disease. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 37, 794–807. <https://doi.org/10.1080/13803395.2015.1057106>
21. Bezdicek, Motak, Axelrod, Preiss, Nikolai, Vyhnalek, Poreh, Ruzicka, 2012. Czech version of the trail making test: Normative data and clinical utility. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 27, 906–914. <https://doi.org/10.1093/arclin/acs084>
22. Bezdicek, Stepankova, Moták, Axelrod, Woodard, Preiss, Nikolai, Růžicka, Poreh, 2014. Czech version of Rey Auditory Verbal Learning test: Normative data. *Aging, Neuropsychol. Cogn.* 21, 693–721. <https://doi.org/10.1080/13825585.2013.865699>
23. Boban, Kostovic, Simic, 2006. Nucleus subputaminalis: Neglected part of the basal nucleus of Meynert [1]. *Brain.* <https://doi.org/10.1093/brain/aw1025>
24. Bobinski, De Leon, Wegiel, Desanti, Convit, Saint Louis, Rusinek, Wisniewski, 1999. The histological validation of post mortem magnetic resonance imaging-determined hippocampal volume in Alzheimer’s disease. *Neuroscience* 95, 721–725. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(99\)00476-5](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(99)00476-5)
25. Boeve, Lowe, Kantarci, Ferman, Silber, St. Louis, Smith, Ivnik, Knopman, Jack, Petersen, 2013. DaTscan Findings in Patients with Mild Cognitive Impairment, Alzheimer’s Disease and Dementia with Lewy Bodies (IN3-1.008). *Neurology* 80.
26. Boyles, Pitas, Wilson, Mahley, Taylor, 1985. Apolipoprotein E associated with astrocytic glia of the central nervous system and with nonmyelinating glia of the peripheral nervous system. *J. Clin. Invest.* 76, 1501–1513. <https://doi.org/10.1172/JCI112130>
27. Braak, Braak, 1991. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 82, 239–259. <https://doi.org/10.1007/BF00308809>
28. Brueggen, Dyrba, Barkhof, Hausner, Filippi, Nestor, Hauenstein, Klöppel, Grothe, Kasper, Teipel, 2015. Basal Forebrain and Hippocampus as Predictors of Conversion to Alzheimer’s Disease in Patients with Mild Cognitive Impairment – A Multicenter DTI and Volumetry Study. *J. Alzheimer’s Dis.* 48, 197–204. <https://doi.org/10.3233/JAD-150063>
29. Buckner, Snyder, Shannon, LaRossa, Sachs, Fotenos, Sheline, Klunk, Mathis, Morris, Mintun, 2005. Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer’s disease: Evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J. Neurosci.* 25, 7709–7717. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2177-05.2005>
30. Burack, Hartlein, Flores, Taylor-Reinwald, Perlmutter, Cairns, 2010. In vivo

- amyloid imaging in autopsy-confirmed Parkinson disease with dementia. *Neurology* 74, 77–84. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c7da8e>
31. Burgess, Pedraza, Graff-Radford, Hirpa, Zou, Miles, Nguyen, Li, Lucas, Ivnik, Crook, Pankratz, Dickson, Petersen, Younkin, Ertekin-Taner, 2011. Association of common KIBRA variants with episodic memory and AD risk. *Neurobiol. Aging* 32, 557.e1-557.e9. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.11.004>
  32. Burton, Barber, Mukaetova-Ladinska, Robson, Perry, Jaros, Kalaria, O'Brien, 2009. Medial temporal lobe atrophy on MRI differentiates Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and vascular cognitive impairment: A prospective study with pathological verification of diagnosis. *Brain* 132, 195–203. <https://doi.org/10.1093/brain/awn298>
  33. Canto, Wouterlood, Witter, 2008. What does the anatomical organization of the entorhinal cortex tell us? *Neural Plast.* <https://doi.org/10.1155/2008/381243>
  34. Cardenas, Chao, Studholme, Yaffe, Miller, Madison, Buckley, Mungas, Schuff, Weiner, 2011. Brain atrophy associated with baseline and longitudinal measures of cognition. *Neurobiol. Aging* 32, 572–580. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.04.011>
  35. Cassinelli Petersen, Roytman, Chiang, Li, Gordon, Franceschi, 2022. Overview of tau PET molecular imaging. *Curr. Opin. Neurol.* <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001035>
  36. Chan, Fox, Scahill, Crum, Whitwell, Leschziner, Rossor, Stevens, Cipelotti, Rossor, 2001. Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 49, 433–442. <https://doi.org/10.1002/ana.92>
  37. Chan, Janssen, Whitwell, Watt, Jenkins, Frost, Rossor, Fox, 2003. Change in rates of cerebral atrophy over time in early-onset Alzheimer's disease: Longitudinal MRI study. *Lancet* 362, 1121–1122. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14469-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14469-8)
  38. Christensen, Girard, Bagby, 2007. Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition Short Form for Index and IQ Scores in a Psychiatric Population. *Psychol. Assess.* 19, 236–240. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.19.2.236>
  39. Corder, Saunders, Strittmatter, Schmechel, Gaskell, Small, Roses, Haines, Pericak-Vance, 1993. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* (80-. ). 261, 921–923. <https://doi.org/10.1126/science.8346443>
  40. Coughlan, Laczó, Hort, Minihane, Hornberger, 2018. Spatial navigation deficits —

- Overlooked cognitive marker for preclinical Alzheimer disease? *Nat. Rev. Neurol.*  
<https://doi.org/10.1038/s41582-018-0031-x>
41. Curtis, Gamez, Singh, Sadowsky, Villena, Sabbagh, Beach, Duara, Fleisher, Frey, Walker, Hunjan, Holmes, Escovar, Vera, Agronin, Ross, Bozoki, Akinola, Shi, Vandenberghe, Ikonovic, Sherwin, Grachev, Farrar, Smith, Buckley, Mclain, Salloway, 2015. Phase 3 Trial of Flutemetamol Labeled With Radioactive Fluorine 18 Imaging and Neuritic Plaque Density.  
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.4144>
  42. Dale, Fischl, Sereno, 1999. Cortical Surface-Based Analysis. *Neuroimage* 9, 179–194. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0395>
  43. Damoiseaux, Rombouts, Barkhof, Scheltens, Stam, Smith, Beckmann, 2006. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103, 13848–13853. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601417103>
  44. Davies, Maloney, 1976. SELECTIVE LOSS OF CENTRAL CHOLINERGIC NEURONS IN ALZHEIMER'S DISEASE. *Lancet.* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(76\)91936-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(76)91936-X)
  45. Davies, Scahill, Graham, Williams, Graham, Hodges, 2009. Development of an MRI rating scale for multiple brain regions: Comparison with volumetrics and with voxel-based morphometry. *Neuroradiology* 51, 491–503.  
<https://doi.org/10.1007/s00234-009-0521-z>
  46. de Rojas, Moreno-Grau, Tesi, Grenier-Boley, Andrade, Jansen, Pedersen, Stringa, Zettergren, Hernández, Montreal, Antúnez, Antonell, Tankard, Bis, Sims, Bellenguez, Quintela, González-Perez, Calero, Franco-Macías, Macías, Blesa, Cervera-Carles, Menéndez-González, Frank-García, Royo, Moreno, Huerto Vilas, Baquero, Diez-Fairen, Lage, García-Madróna, García-González, Alarcón-Martín, Valero, Sotolongo-Grau, Ullgren, Naj, Lemstra, Benaque, Pérez-Cordón, Benussi, Rábano, Padovani, Squassina, de Mendonça, Arias Pastor, Kok, Meggy, Pastor, Espinosa, Corma-Gómez, Martín Montes, Sanabria, DeStefano, Schneider, Haapasalo, Kinhult Ståhlbom, Tybjærg-Hansen, Hartmann, Spottke, Corbatón-Anchuelo, Rongve, Borroni, Arosio, Nacmias, Nordestgaard, Kunkle, Charbonnier, Abdelnour, Masullo, Martínez Rodríguez, Muñoz-Fernandez, Dufouil, Graff, Ferreira, Chillotti, Reynolds, Fenoglio, Van Broeckhoven, Clark, Pisanu, Satizabal, Holmes, Buiza-Rueda, Aarsland, Rujescu, Alcolea, Galimberti, Wallon, Seripa, Grünblatt, Dardiotis, Düzel, Scarpini, Conti, Rubino, Gelpi, Rodriguez-Rodriguez,

Duron, Boerwinkle, Ferri, Tagliavini, Küçükali, Pasquier, Sanchez-Garcia, Mangialasche, Jessen, Nicolas, Selbæk, Ortega, Chêne, Hadjigeorgiou, Rossi, Spalletta, Giaccone, Grande, Binetti, Papenberg, Hampel, Bailly, Zetterberg, Soininen, Karlsson, Alvarez, Appollonio, Giegling, Skoog, Saltvedt, Rainero, Rosas Allende, Hort, Diehl-Schmid, Van Dongen, Vidal, Lehtisalo, Wiltfang, Thomassen, Kornhuber, Haines, Vogelgsang, Pineda, Fortea, Popp, Deckert, Buerger, Morgan, Fließbach, Slegers, Molina-Porcel, Kilander, Weinhold, Farrer, Wang, Kleineidam, Farotti, Parnetti, Tremolizzo, Hausner, Benussi, Froelich, Ikram, Deniz-Naranjo, Tsolaki, Rosende-Roca, Löwenmark, Hulsman, Spallazzi, Pericak-Vance, Esiri, Bernal Sánchez-Arjona, Dalmaso, Martínez-Larrad, Arcaro, Nöthen, Fernández-Fuertes, Dichgans, Ingelsson, Herrmann, Scherer, Vyhnalek, Kosmidis, Yannakoulia, Schmid, Ewers, Heneka, Wagner, Scamosci, Kivipelto, Hiltunen, Zulaica, Alegret, Fornage, Roberto, van Schoor, Seidu, Banaj, Armstrong, Scarmeas, Scherbaum, Goldhardt, Hanon, Peters, Skrobot, Quenez, Lerch, Bossù, Caffarra, Dionigi Rossi, Sakka, Hoffmann, Holmans, Fischer, Riederer, Yang, Marshall, Kalaria, Mayeux, Vandenberghe, Cecchetti, Ghidoni, Frikke-Schmidt, Sorbi, Hägg, Engelborghs, Helisalmi, Botne Sando, Kern, Archetti, Boschi, Fostinelli, Gil, Mendoza, Mead, Ciccone, Djurovic, Heilmann-Heimbach, Riedel-Heller, Kuulasmaa, del Ser, Lebouvier, Polak, Ngandu, Grimmer, Bessi, Escott-Price, Giedraitis, Deramecourt, Maier, Jian, Pijnenburg, Smith, Saenz, Bizzarro, Lauria, Vacca, Solomon, Anastasiou, Richardson, Boland, Koivisto, Daniele, Greco, Marianthi, McGuinness, Fin, Ferrari, Custodero, Ferrarese, Ingino, Mangone, Reyes Toso, Martínez, Cuesta, Muchnik, Joachim, Ortiz, Besse, Johansson, Zoia, Laske, Anastasiou, Palacio, Politis, Janowitz, Craig, Mann, Neary, Jürgen, Daian, Belezhanska, Kohler, Castaño, Koutsouraki, Chipi, De Roeck, Costantini, Vardy, Piras, Roveta, Piras, Prestia, Assogna, Salani, Sala, Lacidogna, Novack, Wilcock, Thonberg, Kölsch, Weber, Boecker, Etchepareborda, Piaceri, Tuomilehto, Lindström, Laczó, Johnston, Deleuze, Harris, Schott, Priller, Bacha, Snowden, Lisso, Mihova, Traykov, Morelli, Brusco, Rainer, Takalo, Bjerke, Del Zompo, Serpente, Sanchez Abalos, Rios, Peltonen, Herrman, Kosmidis, Kohler, Rojo, Jones, Orsini, Medel, Olivar, Fox, Salvadori, Hooper, Galeano, Solis, Bastiani, Mecocci, Passmore, Heun, Antikainen, Olaso, Perneczky, Germani, López-García, Love, Mehrabian, Bagnoli, Kochen, Andreoni, Teipel, Todd, Pickering-Brown, Natunen, Tegos, Laatikainen, Strandberg, Polvikoski, Matoska,

- Ciullo, Cores, Solfrizzi, Lisetti, Sevillano, Abdelnour, Aguilera, Alarcon, Alegret, Benaque, Boada, Buendia, Cañabate, Carracedo, Corbatón-Anchuelo, Diego, Espinosa, Gailhajenet, Gil, Guitart, Hernández, Ibarria, Lafuente, Macias, Maroñas, Martín, Martínez, Marquié, Mauleón, Montreal, Moreno-Grau, Moreno, Orellana, Ortega, Pancho, Pelejá, Pérez-Cordon, Pineda, Preckler, Quintela, Real, Rosende-Roca, Ruiz, Sáez, Sanabria, Serrano-Rios, Sotolongo-Grau, Tárraga, Valero, Vargas, Adarmes-Gómez, Alarcón-Martín, Alonso, Álvarez, Álvarez, Amer-Ferrer, Antequera, Antúnez, Baquero, Bernal, Blesa, Boada, Buiza-Rueda, Bullido, Burguera, Calero, Carrillo, Carrión-Claro, Casajeros, Clarimón, Cruz-Gamero, de Pancorbo, del Ser, Diez-Fairen, Escuela, Garrote-Espina, Fortea, Franco-Macías, Frank-García, García-Alberca, Garcia Madrona, Garcia-Ribas, Gómez-Garre, Hernández, Hevilla, Jesús, Labrador Espinosa, Lage, Legaz, Lleó, Lopez de Munain, López-García, Macias-García, Manzanares, Marín, Marín-Muñoz, Marín, Marquié, Martín Montes, Martínez, Martínez, Martínez, Martínez-Lage Álvarez, Medina, Mendioroz Iriarte, Mir, Molinuevo, Pastor, Pérez Tur, Periñán-Tocino, Pineda-Sanchez, Piñol-Ripoll, Rábano, Real de Asúa, Rodrigo, Rodríguez-Rodríguez, Royo, Ruiz, Sanchez del Valle Díaz, Sánchez-Juan, Sastre, Valero, Vicente, Vigo-Ortega, Vivancos, Macleod, McCracken, Brayne, Bresner, Grozeva, Bellou, Sommerville, Matthews, Leonenko, Menzies, Windle, Harwood, Phillips, Bennett, Luckuck, Clare, Woods, Saad, Burholt, Jansen, Rongve, Kehoe, Garcia-Ribas, Sánchez-Juan, Pastor, Pérez-Tur, Piñol-Ripoll, Lopez de Munain, García-Alberca, Bullido, Álvarez, Lleó, Real, Medina, Scheltens, Holstege, Marquié, Sáez, Carracedo, Amouyel, Schellenberg, Williams, Seshadri, van Duijn, Mather, Sánchez-Valle, Serrano-Ríos, Orellana, Tárraga, Blennow, Huisman, Andreassen, Posthuma, Clarimón, Boada, van der Flier, Ramirez, Lambert, van der Lee, Ruiz, 2021. Common variants in Alzheimer's disease and risk stratification by polygenic risk scores. *Nat. Commun.* 12. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22491-8>
47. De Santi, De Leon, Rusinek, Convit, Tarshish, Roche, Tsui, Kandil, Boppana, Daisley, Wang, Schlyer, Fowler, 2001. Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiol. Aging* 22, 529–539. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(01\)00230-5](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(01)00230-5)
48. DeCarli, Frisoni, Clark, Harvey, Grundman, Petersen, Thal, Jin, Jack, Scheltens, 2007. Qualitative estimates of medial temporal atrophy as a predictor of progression from mild cognitive impairment to dementia. *Arch. Neurol.* 64, 108–

115. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.1.108>
49. Desikan, Srinidhi, Koser, Neitz, Monyer, 2018. Target selectivity of septal cholinergic neurons in the medial and lateral entorhinal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 115, E2644–E2652. <https://doi.org/10.1073/pnas.1716531115>
50. Desikan, S, Koser, Neitz, Monyer, 2018. Target selectivity of septal cholinergic neurons in the medial and lateral entorhinal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 115, E2644–E2652. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1716531115>
51. Desikan, Ségonne, Fischl, Quinn, Dickerson, Blacker, Buckner, Dale, Maguire, Hyman, Albert, Killiany, S?gonne, Fischl, Quinn, Dickerson, Blacker, Buckner, Dale, Maguire, Hyman, Albert, Killiany, 2006. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 31, 968–980. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>
52. Devanand, Pradhaban, Liu, Khandji, De Santi, Segal, Rusinek, Pelton, Honig, Mayeux, Stern, Tabert, De Leon, 2007a. Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: Prediction of Alzheimer disease. *Neurology* 68, 828–836. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000256697.20968.d7>
53. Devanand, Pradhaban, Liu, Khandji, De Santi, Segal, Rusinek, Pelton, Honig, Mayeux, Stern, Tabert, De Leon, 2007b. Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: Prediction of Alzheimer disease. *Neurology* 68, 828–836. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000256697.20968.d7>
54. Dickerson, Goncharova, Sullivan, Forchetti, Wilson, Bennett, Beckett, DeToledo-Morrell, 2001. MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer’s disease. *Neurobiol. Aging* 22, 747–754. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(01\)00271-8](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(01)00271-8)
55. Doan, Lagartos-Donate, Nilssen, Ohara, Witter, 2019. Convergent Projections from Perirhinal and Postrhinal Cortices Suggest a Multisensory Nature of Lateral, but Not Medial, Entorhinal Cortex. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.09.005>
56. Drzezga, Grimmer, Henriksen, Stangier, Perneczky, Diehl-Schmid, Mathis, Klunk, Price, DeKosky, Wester, Schwaiger, Kurz, 2008. Imaging of amyloid plaques and cerebral glucose metabolism in semantic dementia and Alzheimer’s disease. *Neuroimage* 39, 619–633. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.09.020>
57. Duara, Loewenstein, Potter, Appel, Greig, Urs, Shen, Raj, Small, Barker, Schofield, Wu, Potter, 2008. Medial temporal lobe atrophy on MRI scans and the



- diagnosis of Alzheimer disease. *Neurology* 71, 1986–1992.  
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000336925.79704.9f>
58. Dubois, Feldman, Jacova, DeKosky, Barberger-Gateau, Cummings, Delacourte, Galasko, Gauthier, Jicha, Meguro, O'Brien, Pasquier, Robert, Rossor, Salloway, Stern, Visser, Scheltens, 2007. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.*  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70178-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70178-3)
59. Dubois, Feldman, Jacova, Hampel, Molinuevo, Blennow, Dekosky, Gauthier, Selkoe, Bateman, Cappa, Crutch, Engelborghs, Frisoni, Fox, Galasko, Habert, Jicha, Nordberg, Pasquier, Rabinovici, Robert, Rowe, Salloway, Sarazin, Epelbaum, de Souza, Vellas, Visser, Schneider, Stern, Scheltens, Cummings, 2014. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70090-0)
60. Egan, Kojima, Callicott, Goldberg, Kolachana, Bertolino, Zaitsev, Gold, Goldman, Dean, Lu, Weinberger, 2003. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 112, 257–269. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00035-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00035-7)
61. Eisenberg, Kuzawa, Hayes, 2010. Worldwide allele frequencies of the human apolipoprotein E gene: Climate, local adaptations, and evolutionary history. *Am. J. Phys. Anthropol.* 143, 100–111. <https://doi.org/10.1002/ajpa.21298>
62. Farrer, 1997. Effects of Age, Sex, and Ethnicity on the Association Between Apolipoprotein E Genotype and Alzheimer Disease. *JAMA* 278, 1349.  
<https://doi.org/10.1001/jama.1997.03550160069041>
63. Fazekas, Chawluk, Alavi, Hurtig, Zimmerman, 1987. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *Am. J. Roentgenol.* 149, 351–356. <https://doi.org/10.2214/ajr.149.2.351>
64. Ferreira, Falahati, Linden, Buckley, Ellis, Savage, Villemagne, Rowe, Ames, Simmons, Westman, 2017a. A “Disease Severity Index” to identify individuals with Subjective Memory Decline who will progress to mild cognitive impairment or dementia. *Sci. Rep.* 7. <https://doi.org/10.1038/srep44368>
65. Ferreira, Verhagen, Hernández-Cabrera, Cavallin, Guo, Ekman, Muehlboeck, Simmons, Barroso, Wahlund, Westman, 2017b. Distinct subtypes of Alzheimer's disease based on patterns of brain atrophy: longitudinal trajectories and clinical applications. *Sci. Rep.* 7, 46263. <https://doi.org/10.1038/srep46263>

66. Fischl, Salat, Busa, Albert, Dieterich, Haselgrove, van der Kouwe, Killiany, Kennedy, Klaveness, Montillo, Makris, Rosen, Dale, 2002. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 33, 341–55.
67. Fischl, Van Der Kouwe, Destrieux, Halgren, Ségonne, Salat, Busa, Seidman, Goldstein, Kennedy, Caviness, Makris, Rosen, Dale, 2004. Automatically Parcellating the Human Cerebral Cortex. *Cereb. Cortex* 14, 11–22.  
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhg087>
68. Fleisher, Chen, Liu, Ayutyanont, Roontiva, Thiyyagura, Protas, Joshi, Sabbagh, Sadowsky, Sperling, Clark, Mintun, Pontecorvo, Coleman, Doraiswamy, Johnson, Carpenter, Skovronsky, Reiman, 2013. Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 and age effects on florbetapir positron emission tomography in healthy aging and Alzheimer disease. *Neurobiol. Aging* 34, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.04.017>
69. Foster, Chase, Fedio, Patronas, Brooks, Chiro, 1983. Alzheimer's disease: Focal cortical changes shown by positron emission tomography. *Neurology* 33, 961–965.  
<https://doi.org/10.1212/wnl.33.8.961>
70. Fox, Scahill, Crum, Rossor, 1999. Correlation between rates of brain atrophy and cognitive decline in AD. *Neurology* 52, 1687–1689.  
<https://doi.org/10.1212/wnl.52.8.1687>
71. Fox, Snyder, Vincent, Corbetta, Van Essen, Raichle, 2005. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, 9673–9678. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504136102>
72. Frisoni, Fox, Jack, Scheltens, Thompson, 2010. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.* 6, 67–77.  
<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.215>
73. Frisoni, Laakso, Beltramello, Geroldi, Bianchetti, Soininen, Trabucchi, 1999. Hippocampal and entorhinal cortex atrophy in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 52, 91–100. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.1.91>
74. Gakhar-Koppole, Hundeshagen, Mandl, Weyer, Allinquant, Müller, Ciccolini, 2008. Activity requires soluble amyloid precursor protein  $\alpha$  to promote neurite outgrowth in neural stem cell-derived neurons via activation of the MAPK pathway. *Eur. J. Neurosci.* 28, 871–882. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06398.x>
75. Gilbert, Kesner, 2006. The role of the dorsal CA3 hippocampal subregion in spatial

- working memory and pattern separation. *Behav. Brain Res.* 169, 142–149.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.01.002>
76. Gong, Kobayashi, Hayashi, Zou, Sawamura, Fujita, Yanagisawa, Michikawa, 2002. Apolipoprotein E (ApoE) isoform-dependent lipid release from astrocytes prepared from human ApoE3 and ApoE4 knock-in mice. *J. Biol. Chem.* 277, 29919–29926.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M203934200>
77. Gosche, Mortimer, Smith, Markesbery, Snowdon, 2002a. Hippocampal volume as an index of Alzheimer neuropathology: Findings from the Nun study. *Neurology* 58, 1476–1482. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.10.1476>
78. Gosche, Mortimer, Smith, Markesbery, Snowdon, 2002b. Hippocampal volume as an index of Alzheimer neuropathology: Findings from the Nun study. *Neurology* 58, 1476–1482. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.10.1476>
79. Grothe, Heinsen, Teipel, 2012. Atrophy of the cholinergic Basal forebrain over the adult age range and in early stages of Alzheimer’s disease. *Biol. Psychiatry* 71.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.06.019>
80. Grothe, Schuster, Bauer, Heinsen, Prudlo, Teipel, 2014. Atrophy of the cholinergic basal forebrain in dementia with Lewy bodies and Alzheimer’s disease dementia. *J. Neurol.* 261, 1939–1948. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7439-z>
81. Grothe, Zaborszky, Atienza, Gil-Neciga, Rodriguez-Romero, Teipel, Amunts, Suarez-Gonzalez, Cantero, 2010. Reduction of basal forebrain cholinergic system parallels cognitive impairment in patients at high risk of developing Alzheimer’s disease. *Cereb. Cortex* 20, 1685–1695. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp232>
82. Gutchess, Welsh, Hedden, Bangert, Minear, Liu, Park, 2005. Aging and the neural correlates of successful picture encoding: Frontal activations compensate for decreased medial-temporal activity. *J. Cogn. Neurosci.* 17, 84–96.  
<https://doi.org/10.1162/0898929052880048>
83. Hanes, Kovac, Kvaratsberg, Kontsekova, Fialova, Katina, Kovacech, Stevens, Hort, Vyhnaek, Boonkamp, Novak, Zetterberg, Hansson, Scheltens, Blennow, Teunissen, Zilka, 2020. Evaluation of a novel immunoassay to detect p-tau Thr217 in the CSF to distinguish Alzheimer disease from other dementias. *Neurology* 95, e3026–e3035. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010814>
84. Hanseeuw, Betensky, Mormino, Schultz, Sepulcre, Becker, Jacobs, Buckley, LaPoint, Vannini, Donovan, Chhatwal, Marshall, Papp, Amariglio, Rentz, Sperling, Johnson, 2018. PET staging of amyloidosis using striatum. *Alzheimer’s Dement.*

- 14, 1281–1292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.04.011>
85. Harris, Taylor, Minor, Elliott, Fernandez, O’Neal, McLeod, Delacqua, Delacqua, Kirby, Duda, 2019. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J. Biomed. Inform.*  
<https://doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103208>
86. Harris, Taylor, Thielke, Payne, Gonzalez, Conde, 2009. Research electronic data capture (REDCap)-A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J. Biomed. Inform.* 42, 377–381. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010>
87. Hashimoto, Kazui, Matsumoto, Nakano, Yasuda, Mori, 2005. Does donepezil treatment slow the progression of hippocampal atrophy in patients with Alzheimer’s disease? *Am. J. Psychiatry* 162, 676–682.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.4.676>
88. Hayes, 2013. Chapter 1: Introduction to Mediation, Moderation and Conditional Process Analysis. NY: The Guilford Press, New York.
89. Hixson, Vernier, 1990. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J. Lipid Res.* 31, 545–548.  
[https://doi.org/10.1016/s0022-2275\(20\)43176-1](https://doi.org/10.1016/s0022-2275(20)43176-1)
90. Holden, Hoebel, Loftis, Gilbert, 2012. Spatial pattern separation in cognitively normal young and older adults. *Hippocampus* 22, 1826–1832.  
<https://doi.org/10.1002/hipo.22017>
91. Holm, 1979. Board of the Foundation of the Scandinavian Journal of Statistics A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure, Source: Scandinavian Journal of Statistics.
92. Hooper, Coughlan, Mullen, 2008. Structural equation modelling: Guidelines for determining model fit. *Electron. J. Bus. Res. Methods* 6, 53–60.  
<https://doi.org/10.21427/D79B73>
93. Hort, Laczó, Vyhnaček, Bojar, Bures, Vlček, 2007. Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 104, 4042–4047.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0611314104>
94. Hort, O’Brien, Gainotti, Pirttila, Popescu, Rektorova, Sorbi, Scheltens, 2010. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer’s disease. *Eur. J. Neurol.* <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03040.x>
95. Hu, Jin, He, Xu, Hu, 2016. Whole-brain monosynaptic afferent inputs to basal

- forebrain cholinergic system. *Front. Neuroanat.* 10, 98.  
<https://doi.org/10.3389/fnana.2016.00098>
96. Hua, Leow, Parikshak, Lee, Chiang, Toga, Jack, Weiner, Thompson, 2008. Tensor-based morphometry as a neuroimaging biomarker for Alzheimer's disease: An MRI study of 676 AD, MCI, and normal subjects. *Neuroimage* 43, 458–469.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.07.013>
97. Hubáček, Piřha, Adámková, Škodová, Lánská, Poledne, 2003. Apolipoprotein E and Apolipoprotein CI Polymorphisms in the Czech Population: Almost Complete Linkage Disequilibrium of the Less Frequent Alleles of Both Polymorphisms. *Physiol. Res* 52, 195–200.
98. Hunsaker, Kesner, 2013. The operation of pattern separation and pattern completion processes associated with different attributes or domains of memory. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37, 36–58.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.09.014>
99. Hunsaker, Kesner, 2008. Evaluating the differential roles of the dorsal dentate gyrus, dorsal CA3, and dorsal CA1 during a temporal ordering for spatial locations task. *Hippocampus* 18, 955–964. <https://doi.org/10.1002/hipo.20455>
100. Ikonen, McMahan, Gallagher, Eichenbaum, Tanila, 2002. Cholinergic system regulation of spatial representation by the hippocampus. *Hippocampus*.  
<https://doi.org/10.1002/hipo.1109>
101. Ikonovic, Klunk, Abrahamson, Mathis, Price, Tsopelas, Lopresti, Ziolkó, Bi, Paljug, Debnath, Hope, Isanski, Hamilton, DeKosky, 2008. Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain* 131, 1630–1645. <https://doi.org/10.1093/brain/awn016>
102. Jack, Bennett, Blennow, Carrillo, Dunn, Haeberlein, Holtzman, Jagust, Jessen, Karlawish, Liu, Molinuevo, Montine, Phelps, Rankin, Rowe, Scheltens, Siemers, Snyder, Sperling, Elliott, Masliah, Ryan, Silverberg, 2018. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 14, 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
103. Jack, Dickson, Parisi, Xu, Cha, O'Brien, Edland, Smith, Boeve, Tangalos, Kokmen, Petersen, 2002. Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology* 58, 750–757.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.58.5.750>
104. Jack, Petersen, Xu, O'Brien, Smith, Ivnik, Boeve, Waring, Tangalos,

- Kokmen, 1999. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 52, 1397–1403.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.52.7.1397>
105. Jack, Twomey, Zinsmeister, Sharbrough, Petersen, Cascino, 1989. Anterior temporal lobes and hippocampal formations: Normative volumetric measurements from MR images in young adults. *Radiology* 172, 549–554.  
<https://doi.org/10.1148/radiology.172.2.2748838>
106. Jack, Weigand, Shiung, Przybelski, O'Brien, Gunter, Knopman, Boeve, Smith, Petersen, 2008. Atrophy rates accelerate in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology* 70, 1740–1752.  
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000281688.77598.35>
107. Jessen, Amariglio, van Boxtel, Breteler, Ceccaldi, Chételat, Dubois, Dufouil, Ellis, van der Flier, Glodzik, van Harten, de Leon, McHugh, Mielke, Molinuevo, Mosconi, Osorio, Perrotin, Petersen, Rabin, Rami, Reisberg, Rentz, Sachdev, de la Sayette, Saykin, Scheltens, Shulman, Slavin, Sperling, Stewart, Uspenskaya, Vellas, Visser, Wagner, Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group, 2014. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers. Dement.* 10, 844–52. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>
108. Joers, Emborg, 2014. Modeling and imaging cardiac sympathetic neurodegeneration in Parkinson's disease. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 4, 125–59.
109. Johnson, Fox, Sperling, Klunk, 2012. Brain imaging in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006213>
110. Juottonen, Lehtovirta, Helisalmi, Riekkinen, Soininen, 1998. Major decrease in the volume of the entorhinal cortex in patients with Alzheimer's disease carrying the apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 allele. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 65, 322–327. <https://doi.org/10.1136/jnnp.65.3.322>
111. Kaplan, Goodglass, Weintraub, 1976. Boston Naming Test.
112. Kerbler, Fripp, Rowe, Villemagne, Salvado, Rose, Coulson, 2015a. Basal forebrain atrophy correlates with amyloid beta burden in Alzheimer's disease. *NeuroImage Clin.* 7, 105–113. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.11.015>
113. Kerbler, Nedelska, Fripp, Laczó, Vyhnalek, Lisý, Hamlin, Rose, Hort, Coulson, Lisý, Hamlin, Rose, Hort, Coulson, 2015b. Basal Forebrain Atrophy

- Contributes to Allocentric Navigation Impairment in Alzheimer's Disease Patients. *Front. Aging Neurosci.* 7, 185. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00185>
114. Kerr, Agster, Furtak, Burwell, 2007. Functional neuroanatomy of the parahippocampal region: The lateral and medial entorhinal areas. *Hippocampus*. <https://doi.org/10.1002/hipo.20315>
  115. Kilimann, Grothe, Heinsen, Joaquim, Alho, Grinberg, Amaro, Bento, Santos, Emídio Da Silva, Mitchell, Frisoni, Bokde, Fellgiebel, Filippi, Hampel, Klöppel, Teipel, 2014. Subregional Basal Forebrain Atrophy in Alzheimer's Disease: A Multicenter Study. *J Alzheimers Dis* 40, 687–700. <https://doi.org/10.3233/JAD-132345>
  116. Killiany, Hyman, Gomez-Isla, Moss, Kikinis, Jolesz, Tanzi, Jones, Albert, 2002. MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. *Neurology* 58, 1188–1196. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.8.1188>
  117. Kline, 1998. *Principles and Practice of Structural Equation Modeling, Second Edition, Methodology in the social sciences.*
  118. Klunk, Engler, Nordberg, Wang, Blomqvist, Holt, Bergström, Savitcheva, Huang, Estrada, Ausén, Debnath, Barletta, Price, Sandell, Lopresti, Wall, Koivisto, Antoni, Mathis, Långström, 2004. Imaging Brain Amyloid in Alzheimer's Disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann. Neurol.* 55, 306–319. <https://doi.org/10.1002/ana.20009>
  119. Knierim, Lee, Hargreaves, 2006. Hippocampal place cells: Parallel input streams, subregional processing, and implications for episodic memory. *Hippocampus* 16, 755–764. <https://doi.org/10.1002/hipo.20203>
  120. Koedam, Lehmann, Van Der Flier, Scheltens, Pijnenburg, Fox, Barkhof, Wattjes, 2011. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2205-4>
  121. Kondo, Zaborszky, 2016. Topographic organization of the basal forebrain projections to the perirhinal, postrhinal, and entorhinal cortex in rats. *J. Comp. Neurol.* 524, 2503–2515. <https://doi.org/10.1002/CNE.23967>
  122. Korf, Wahlund, Visser, Scheltens, 2004. Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 63, 94–100. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000133114.92694.93>
  123. Koudinov, Berezov, Koudinova, 2001. The levels of soluble amyloid beta in different high density lipoprotein subfractions distinguish Alzheimer's and

- normal aging cerebrospinal fluid: Implication for brain cholesterol pathology? *Neurosci. Lett.* 314, 115–118. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(01\)02263-7](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(01)02263-7)
124. Kwong, Belliveau, Chesler, Goldberg, Weisskoff, Poncelet, Kennedy, Hoppel, Cohen, Turner, Cheng -, Brady, Rosen, 1992. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 89, 5675–5679. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.12.5675>
125. Laczó, Anđel, Vyhnalek, Matoska, Kaplan, Nedelska, Lerch, Gazova, Moffat, Hort, 2015. The effect of TOMM40 on spatial navigation in amnesic mild cognitive impairment. *Neurobiol. Aging* 36, 2024–2033. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.03.004>
126. Laczó, Anđel, Vyhnalek, Vlcek, Magerova, Varjassyova, Nedelska, Gazova, Bojar, Sheardova, Hort, 2012. From morris water maze to computer tests in the prediction of Alzheimer’s disease. *Neurodegener. Dis.* 10, 153–157. <https://doi.org/10.1159/000333121>
127. Laczó, Anđel, Vyhnalek, Vlcek, Magerova, Varjassyova, Tolar, Hort, 2010. Human analogue of the morris water maze for testing subjects at risk of Alzheimer’s Disease, in: *Neurodegenerative Diseases*. pp. 148–152. <https://doi.org/10.1159/000289226>
128. Laczó, J., Hort, Vyhnálek, 2021. Evaluation of brain atrophy using visual rating scales and their clinical contribution to the early and differential diagnosis of dementia. *Neurol. pro praxi* 22, 358–374. <https://doi.org/10.36290/neu.2021.026>
129. Laczó, M., Lerch, Martinkovic, Kalinova, Markova, Vyhnalek, Hort, Laczó, 2021. Spatial Pattern Separation Testing Differentiates Alzheimer’s Disease Biomarker-Positive and Biomarker-Negative Older Adults With Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Front. Aging Neurosci.* 13. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.774600>
130. Laczó, Vlček, Vyhnálek, Vajnerová, Ort, Holmerová, Tolar, Anđel, Bojar, Hort, 2009. Spatial navigation testing discriminates two types of amnesic mild cognitive impairment. *Behav. Brain Res.* 202, 252–259. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.03.041>
131. Lehericy, Baulac, Chiras, Pierot, Martin, Pillon, Deweer, Dubois, Marsault, 1994. Amygdalohippocampal MR volume measurements in the early stages of Alzheimer disease. *Am. J. Neuroradiol.* 15, 929–937.



132. Lerch, Laczó, Vyhnanek, Nedelská, Hort, Laczó, 2022. APOE $\epsilon$ 4 Allele Moderates the Association Between Basal Forebrain Nuclei Volumes and Allocentric Navigation in Older Adults Without Dementia. *J. Alzheimers. Dis.* 86, 155–171. <https://doi.org/10.3233/JAD-215034>
133. Leuzy, Chiotis, Lemoine, Gillberg, Almkvist, Rodriguez-Vieitez, Nordberg, 2019. Tau PET imaging in neurodegenerative tauopathies—still a challenge. *Mol. Psychiatry.* <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0342-8>
134. Likeman, Anderson, Stevens, Waldman, Godbolt, Frost, Rossor, Fox, 2005. Visual assessment of atrophy on magnetic resonance imaging in the diagnosis of pathologically confirmed young-onset dementias. *Arch. Neurol.* 62, 1410–1415. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.9.1410>
135. Lithfous, Dufour, Després, 2013. Spatial navigation in normal aging and the prodromal stage of Alzheimer’s disease: Insights from imaging and behavioral studies. *Ageing Res. Rev.* <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.04.007>
136. Logothetis, Pauls, Augath, Trinath, Oeltermann, 2001. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412, 150–157. <https://doi.org/10.1038/35084005>
137. Maass, Berron, Libby, Ranganath, Düzel, 2015. Functional subregions of the human entorhinal cortex. *Elife* 4, e06426. <https://doi.org/10.7554/ELIFE.06426>
138. Magistretti, 2006. Neuron-glia metabolic coupling and plasticity. *J. Exp. Biol.* <https://doi.org/10.1242/jeb.02208>
139. Maguire, Burgess, Donnett, Frackowiak, Frith, O’Keefe, 1998. Knowing where and getting there: A human navigation network. *Science* (80-. ). 280, 921–924. <https://doi.org/10.1126/science.280.5365.921>
140. Manjón, Coupé, 2016. volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System. *Front. Neuroinform.* 10, 30. <https://doi.org/10.3389/fninf.2016.00030>
141. Marr, 1971. Simple Memory: A Theory for Archicortex. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 262, 23–81. <https://doi.org/10.1098/rstb.1971.0078>
142. Maruszak, Thuret, 2014. Why looking at the whole hippocampus is not enough—a critical role for anteroposterior axis, subfield and activation analyses to enhance predictive value of hippocampal changes for Alzheimer’s disease diagnosis. *Front. Cell. Neurosci.* 8, 95. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00095>
143. Matsuda, Yokoyama, Sato, Ito, Nemoto, Oba, Hanyu, Kanetaka, Mizumura, Kitamura, Shinotoh, Shimada, Suhara, Terada, Nakatsuka, Kawakatsu, Hayashi,

- Asada, Ono, Goto, Shigemori, 2019. Differentiation between dementia with lewy bodies and alzheimer's disease using voxel-based morphometry of structural MRI: A multicenter study. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 15, 2715–2722.  
<https://doi.org/10.2147/NDT.S222966>
144. Mayeux, Stern, 2012. Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006239>
145. Mazancova, Nikolai, Stepankova, Kopecek, Bezdicek, 2017. The Reliability of Clock Drawing Test Scoring Systems Modeled on the Normative Data in Healthy Aging and Nonamnesic Mild Cognitive Impairment. *Assessment* 24, 945–957. <https://doi.org/10.1177/1073191116632586>
146. McKeith, Boeve, Dickson, Halliday, Taylor, Weintraub, Aarsland, Galvin, Attems, Ballard, Bayston, Beach, Blanc, Bohnen, Bonanni, Bras, Brundin, Burn, Chen-Plotkin, Duda, El-Agnaf, Feldman, Ferman, Ffytche, Fujishiro, Galasko, Goldman, Gomperts, Graff-Radford, Honig, Iranzo, Kantarci, Kaufer, Kukull, Lee, Leverenz, Lewis, Lippa, Lunde, Masellis, Masliah, McLean, Mollenhauer, Montine, Moreno, Mori, Murray, O'Brien, Orimo, Postuma, Ramaswamy, Ross, Salmon, Singleton, Taylor, Thomas, Tiraboschi, Toledo, Trojanowski, Tsuang, Walker, Yamada, Kosaka, 2017. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 10.1212/WNL.0000000000004058.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004058>
147. Mckhann, Knopman, Chertkow, Hyman, Jack, Kawas, Klunk, Koroshetz, Manly, Mayeux, Mohs, Morris, Rossor, Scheltens, Carillo, Thies, Weintraub, Phelps, 2011. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's Dement.* 1–7.  
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
148. McTighe, Mar, Romberg, Bussey, Saksida, 2009. A new touchscreen test of pattern separation: effect of hippocampal lesions. *Neuroreport* 20, 881–885.  
<https://doi.org/10.1097/WNR.0B013E32832C5EB2>
149. Mesulam, M., Mufson, Levey, Wainer, 1983a. Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: Cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (Substantia innominata), and hypothalamus in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 214, 170–197.

- <https://doi.org/10.1002/cne.902140206>
150. Mesulam, M., Mufson, Levey, Wainer, 1983b. Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: Cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (Substantia innominata), and hypothalamus in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 214, 170–197.  
<https://doi.org/10.1002/cne.902140206>
  151. Mesulam, M.M., Mufson, Wainer, Levey, 1983. Central cholinergic pathways in the rat: An overview based on an alternative nomenclature (Ch1-Ch6). *Neuroscience* 10, 1185–1201. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(83\)90108-2](https://doi.org/10.1016/0306-4522(83)90108-2)
  152. Meyers, Meyers, 1995. Rey Complex Figure Test under Four Different Administration Procedures. *Clin. Neuropsychol.* 9, 63–67.  
<https://doi.org/10.1080/13854049508402059>
  153. Minoshima, Giordani, Berent, Frey, Foster, Kuhl, 1997. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer’s disease, *Ann Neurol.*
  154. Mitchell, Beaumont, Ferguson, Yadegarfar, Stubbs, 2014. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: Meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* 130, 439–451.  
<https://doi.org/10.1111/acps.12336>
  155. Moffat, Kennedy, Rodrigue, Raz, 2007. Extrahippocampal contributions to age differences in human spatial navigation. *Cereb. Cortex* 17, 1274–1282.  
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhl036>
  156. Mokrisova, Laczó, Andel, Gazova, Vyhnalek, Nedelska, Levcik, Cerman, Vlcek, Hort, 2016. Real-space path integration is impaired in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment. *Behav. Brain Res.* 307, 150–158.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.03.052>
  157. Moser, Moser, 1998. Functional differentiation in the hippocampus. *Hippocampus*. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1998\)8:6<608::AID-HIPO3>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:6<608::AID-HIPO3>3.0.CO;2-7)
  158. Neary, Snowden, Gustafson, Passant, Stuss, Black, Freedman, Kertesz, Robert, Albert, Boone, Miller, Cummings, Benson, 1998. Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 51, 1546–1554. <https://doi.org/10.1212/WNL.51.6.1546>
  159. Nedelska, Andel, Laczó, Vlcek, Horinek, Lisy, Sheardova, Bures, Hort,

2012. Spatial navigation impairment is proportional to right hippocampal volume. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, 2590–4.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1121588109>
160. Nikolai, Štěpánková, Michalec, Bezdíček, Horáková, Marková, Růžička, Kopeček, 2015. Testy verbální fluence, česká normativní studie pro osoby vyššího věku. *Ces. a Slov. Neurol. a Neurochir.* 78, 292–299.  
<https://doi.org/10.14735/amcsnm2015292>
161. O’Keefe, Dostrovsky, 1971. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res.* 34, 171–5.
162. Ogawa, Lee, Nayak, Glynn, 1990. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn. Reson. Med.* 14, 68–78. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910140108>
163. Olsen, Yeung, Noly-Gandon, D’Angelo, Kacollja, Smith, Ryan, Barens, 2017. Human anterolateral entorhinal cortex volumes are associated with cognitive decline in aging prior to clinical diagnosis. *Neurobiol. Aging* 57, 195–205.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.04.025>
164. Orimo, Suzuki, Inaba, Mizusawa, 2012. 123I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson’s disease from other neurodegenerative parkinsonism: A systematic review and meta-analysis. *Park. Relat. Disord.* 18, 494–500. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.01.009>
165. Parasuraman, Greenwood, Sunderland, 2002. The apolipoprotein E gene, attention, and brain function. *Neuropsychology* 16, 254–274.  
<https://doi.org/10.1037//0894-4105.16.2.254>
166. Parizkova, Lerch, Andel, Kalinova, Markova, Vyhnalek, Hort, Laczo, 2020. Spatial Pattern Separation in Early Alzheimer’s Disease. *J. Alzheimer’s Dis.* 76, 121–138. <https://doi.org/10.3233/JAD-200093>
167. Parizkova, Lerch, Moffat, Andel, Mazancova, Nedelska, Vyhnalek, Hort, Laczó, 2018. The effect of Alzheimer’s disease on spatial navigation strategies. *Neurobiol. Aging* 64, 107–115.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.12.019>
168. Pasquier, Leys, Weerts, Mounier-Vehier, Barkhof, Scheltens, 1996. Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on mri scans with hemispheric infarcts. *Eur. Neurol.* 36, 268–272. <https://doi.org/10.1159/000117270>
169. Pedraza, Bowers, Gilmore, 2004. Asymmetry of the hippocampus and

- amygdala in MRI volumetric measurements of normal adults. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 10, 664–678. <https://doi.org/10.1017/S1355617704105080>
170. Petersen, 2004. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch. Neurol.* 62, 1160–1163; discussion 1167. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.7.1160>
171. Poirier, Delisle, Quirion, Aubert, Farlow, Lahiri, Hui, Bertrand, Nalbantoglu, Gilfix, Gauthier, 1995. Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 92, 12260–12264. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.26.12260>
172. Rabinovici, Furst, O’Neil, Racine, Mormino, Baker, Chetty, Patel, Pagliaro, Klunk, Mathis, Rosen, Miller, Jagust, 2007. 11C-PIB PET imaging in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 68, 1205–1212. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000259035.98480.ed>
173. Raichle, MacLeod, Snyder, Powers, Gusnard, Shulman, 2001. A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 676–682. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
174. Raji, Lopez, Kuller, Carmichael, Becker, 2009. Age, Alzheimer disease, and brain structure. *Neurology* 73, 1899–1905. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c3f293>
175. Reagh, Roberts, Ly, DiProspero, Murray, Yassa, 2014. Spatial discrimination deficits as a function of mnemonic interference in aged adults with and without memory impairment. *Hippocampus* 24, 303–314. <https://doi.org/10.1002/hipo.22224>
176. Reagh, Yassa, 2014. Object and spatial mnemonic interference differentially engage lateral and medial entorhinal cortex in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 111, E4264–E4273. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1411250111>
177. Reiman, Caselli, Yun, Chen, Bandy, Minoshima, Thibodeau, Osborne, 1996. Preclinical Evidence of Alzheimer’s Disease in Persons Homozygous for the  $\epsilon$ 4 Allele for Apolipoprotein E. *N. Engl. J. Med.* 334, 752–758. <https://doi.org/10.1056/nejm199603213341202>
178. Ridha, Anderson, Barnes, Boyes, Price, Rossor, Whitwell, Jenkins, Black, Grundman, Fox, 2008. Volumetric MRI and cognitive measures in Alzheimer disease: Comparison of markers of progression. *J. Neurol.* 255, 567–574. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0750-9>

179. Ridha, Barnes, Bartlett, Godbolt, Pepple, Rossor, Fox, 2006. Tracking atrophy progression in familial Alzheimer's disease: a serial MRI study. *Lancet Neurol.* 5, 828–834. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70550-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70550-6)
180. Rocher, Chapon, Blaizot, Baron, Chavoix, 2003. Resting-state brain glucose utilization as measured by PET is directly related to regional synaptophysin levels: A study in baboons. *Neuroimage* 20, 1894–1898. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.07.002>
181. Roses, Lutz, Amrine-Madsen, Saunders, Crenshaw, Sundseth, Huentelman, Welsh-Bohmer, Reiman, 2010. A TOMM40 variable-length polymorphism predicts the age of late-onset Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics J.* 10, 375–384. <https://doi.org/10.1038/tpj.2009.69>
182. Rosseel, 2012. Lavaan: An R package for structural equation modeling. *J. Stat. Softw.* 48, 1–36. <https://doi.org/10.18637/jss.v048.i02>
183. Sargolini, Fyhn, Hafting, McNaughton, Witter, Moser, Moser, 2006. Conjunctive representation of position, direction, and velocity in entorhinal cortex. *Science* (80-. ). 312, 758–762. <https://doi.org/10.1126/science.1125572>
184. Scahill, Schott, Stevens, Rossor, Fox, 2002. Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: Unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99, 4703–4707. <https://doi.org/10.1073/pnas.052587399>
185. Scheller, Peter, Schumacher, Lahr, Mader, Kaller, Klöppel, 2017. APOE moderates compensatory recruitment of neuronal resources during working memory processing in healthy older adults. *Neurobiol. Aging* 56, 127–137. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.04.015>
186. Scheltens, Fox, Barkhof, De Carli, 2002. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: Beyond exclusion. *Lancet Neurol.* [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(02\)00002-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(02)00002-9)
187. Scheltens, Kuiper, Ch Wolters, Barkhof, Valk, Weinstein, Leys, Vermersch, Huglo, Steinling, 1992. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in “probable” Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 55, 967–972. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.10.967>
188. Schmitz, Nathan Spreng, Weiner, Aisen, Petersen, Jack, Jagust, Trojanowki, Toga, Beckett, Green, Saykin, Morris, Shaw, Khachaturian, Sorensen,

Kuller, Raichle, Paul, Davies, Fillit, Hefti, Holtzman, Mesulam, Potter, Snyder, Schwartz, Montine, Thomas, Donohue, Walter, Gessert, Sather, Jiminez, Harvey, Bernstein, Fox, Thompson, Schuff, Borowski, Gunter, Senjem, Vemuri, Jones, Kantarci, Ward, Koeppe, Foster, Reiman, Chen, Mathis, Landau, Cairns, Householder, Taylor-Reinwald, Lee, Korecka, Figurski, Crawford, Neu, Foroud, Potkin, Shen, Faber, Kim, Nho, Thal, Buckholtz, Albert, Frank, Hsiao, Kaye, Quinn, Lind, Carter, Dolen, Schneider, Pawluczyk, Beccera, Teodoro, Spann, Brewer, Vanderswag, Fleisher, Heidebrink, Lord, Mason, Albers, Knopman, Johnson, Doody, Villanueva-Meyer, Chowdhury, Rountree, Dang, Stern, Honig, Bell, Ances, Carroll, Leon, Mintun, Schneider, Oliver, Marson, Griffith, Clark, Geldmacher, Brockington, Roberson, Grossman, Mitsis, de Toledo-Morrell, Shah, Duara, Varon, Greig, Roberts, Onyike, D'Agostino, Kielb, Galvin, Cerbone, Michel, Rusinek, de Leon, Glodzik, De Santi, Doraiswamy, Petrella, Wong, Arnold, Karlawish, Wolk, Smith, Jicha, Hardy, Sinha, Oates, Conrad, Lopez, Oakley, Simpson, Porsteinsson, Goldstein, Martin, Makino, Ismail, Brand, Mulnard, Thai, Mc-Adams-Ortiz, Womack, Mathews, Quiceno, Diaz-Arrastia, King, Martin-Cook, DeVous, Levey, Lah, Cellar, Burns, Anderson, Swerdlow, Apostolova, Tingus, Woo, Silverman, Lu, Bartzokis, Graff-Radford, Parfitt, Kendall, Johnson, Farlow, Hake, Matthews, Herring, Hunt, van Dyck, Carson, MacAvoy, Chertkow, Bergman, Hosein, Black, Stefanovic, Caldwell, Robin Hsiung, Feldman, Mudge, Assaly, Kertesz, Rogers, Bernick, Munic, Kerwin, Lipowski, Wu, Johnson, Sadowsky, Martinez, Villena, Turner, Reynolds, Sperling, Marshall, Frey, Lane, Rosen, Tinklenberg, Sabbagh, Belden, Jacobson, Sirrel, Kowall, Killiany, Budson, Norbash, Johnson, Allard, Lerner, Ogrocki, Hudson, Fletcher, Carmichael, Olichney, DeCarli, Kittur, Borrie, Lee, Bartha, Johnson, Asthana, Carlsson, Preda, Nguyen, Tariot, Reeder, Bates, Capote, Rainka, Scharre, Kataki, Adeli, Zimmerman, Celmins, Brown, Pearlson, Blank, Anderson, Santulli, Kitzmiller, Schwartz, Sink, Williamson, Garg, Watkins, Ott, Querfurth, Tremont, Salloway, Malloy, Correia, Rosen, Miller, Mintzer, Spicer, Bachman, Finger, Pasternak, Rachinsky, Drost, Pomara, Hernando, Sarrael, Schultz, Boles Ponto, Shim, Smith, Relkin, Chaing, Raudin, Smith, Fargher, Raj, Neylan, Grafman, Davis, Morrison, Hayes, Finley, Friedl, Fleischman, Arfanakis, James, Massoglia, Fruehling, Harding, Peskind, Petrie, Li, Yesavage, Taylor, Furst, 2016. Basal forebrain degeneration precedes and predicts the cortical spread of Alzheimer's

- pathology. *Nat. Commun.* 7, 13249. <https://doi.org/10.1038/ncomms13249>
189. Schröder, Haak, Jimenez, Beckmann, Doeller, 2015. Functional topography of the human entorhinal cortex. *Elife* 4, 1–17. <https://doi.org/10.7554/eLife.06738>
190. Schuff, Woerner, Boreta, Kornfield, Shaw, Trojanowski, Thompson, Jack, Weiner, 2009. MRI of hippocampal volume loss in early Alzheimer's disease in relation to ApoE genotype and biomarkers. *Brain* 132, 1067–1077. <https://doi.org/10.1093/brain/awp007>
191. Schwartz, Smith, Davidsen, Savaki, Sokoloff, Mata, Fink, Gainer, 1979. Metabolic mapping of functional activity in the hypothalamo- neurohypophysial system of the rat. *Science* (80-. ). 205, 723–725. <https://doi.org/10.1126/science.462184>
192. Sheardova, Vyhnalek, Nedelska, Laczó, Andel, Marciniak, Cerman, Lerch, Hort, 2019. Czech Brain Aging Study (CBAS): Prospective multicentre cohort study on risk and protective factors for dementia in the Czech Republic. *BMJ Open* 9. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-030379>
193. Shi, Loporé, Gutman, Thompson, Baxter, Caselli, Wang, 2014. Genetic influence of apolipoprotein E4 genotype on hippocampal morphometry: An N = 725 surface-based Alzheimer's disease neuroimaging initiative study. *Hum. Brain Mapp.* 35, 3903–3918. <https://doi.org/10.1002/hbm.22447>
194. Sibson, Dhankhar, Mason, Behar, Rothman, Shulman, 1997. In vivo <sup>13</sup>C NMR measurements of cerebral glutamine synthesis as evidence for glutamate-glutamine cycling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 94, 2699–2704. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.6.2699>
195. Sperling, Jack, Aisen, 2011. Testing the right target and right drug at the right stage. *Sci. Transl. Med.* <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002609>
196. Spulber, Simmons, Muehlboeck, Mecocci, Vellas, Tsolaki, Kłoszewska, Soininen, Spenger, Lovestone, Wahlund, Westman, 2013. An MRI-based index to measure the severity of Alzheimer's disease-like structural pattern in subjects with mild cognitive impairment. *J. Intern. Med.* 273, 396–409. <https://doi.org/10.1111/joim.12028>
197. Teipel, S.J., Flatz, Ackl, Grothe, Kilimann, Bokde, Grinberg, Amaro, Kljajevic, Alho, Knels, Ebert, Heinsen, Danek, 2014. Brain atrophy in primary progressive aphasia involves the cholinergic basal forebrain and Ayala's nucleus. *Psychiatry Res. - Neuroimaging* 221, 187–194.



- <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2013.10.003>
198. Teipel, Flatz, Heinsen, Bokde, Schoenberg, Stöckel, Dietrich, Reiser, Möller, Hampel, 2005. Measurement of basal forebrain atrophy in Alzheimer's disease using MRI. *Brain* 128, 2626–2644. <https://doi.org/10.1093/brain/awh589>
  199. Teipel, S., Heinsen, Amaro, Grinberg, Krause, Grothe, 2014. Cholinergic basal forebrain atrophy predicts amyloid burden in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 35. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.09.029>
  200. Teunissen, Verberk, Thijssen, Vermunt, Hansson, Zetterberg, van der Flier, Mielke, del Campo, 2022. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation. *Lancet Neurol.* [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00361-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00361-6)
  201. Thomann, Kaiser, Schönknecht, Pantel, Essig, Schröder, 2009. Association of total tau and phosphorylated tau 181 protein levels in cerebrospinal fluid with cerebral atrophy in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *J. Psychiatry Neurosci.* 34, 136–142.
  202. Thurfjell, Lilja, Lundqvist, Buckley, Smith, Vandenberghe, Sherwin, 2014. Automated quantification of 18F-flutemetamol PET activity for categorizing scans as negative or positive for brain amyloid: Concordance with visual image reads. *J. Nucl. Med.* 55, 1623–1628. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.142109>
  203. Tokuda, Calero, Matsubara, Vidal, Kumar, Permanne, Zlokovic, Smith, Ladu, Rostagno, Frangione, Ghiso, 2000. Lipidation of apolipoprotein E influences its isoform-specific interaction with Alzheimer's amyloid  $\beta$  peptides. *Biochem. J.* 348, 359–365. <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3480359>
  204. Tolar, Hey, Power, Abushakra, 2021. Neurotoxic soluble amyloid oligomers drive alzheimer's pathogenesis and represent a clinically validated target for slowing disease progression. *Int. J. Mol. Sci.* <https://doi.org/10.3390/ijms22126355>
  205. Tombaugh, McDowell, Kristjansson, Hubley, 1996. Mini-Mental State Examination (MMSE) and the modified MMSE (3MS): A psychometric comparison and normative data. *Psychol. Assess.* 8, 48–59. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.8.1.48>
  206. Tulskey, Chiaravalloti, Palmer, Chelune, 2003. The Wechsler Memory Scale, Third Edition, in: *Clinical Interpretation of the WAIS-III and WMS-III.* Elsevier, pp. 93–139. <https://doi.org/10.1016/b978-012703570-3/50007-9>

207. Tustison, Avants, Cook, Zheng, Egan, Yushkevich, Gee, 2010. N4ITK: Improved N3 bias correction. *IEEE Trans. Med. Imaging* 29, 1310–1320. <https://doi.org/10.1109/TMI.2010.2046908>
208. Urs, Potter, Barker, Appel, Loewenstein, Zhao, Duara, 2009. Visual rating system for assessing magnetic resonance images: A tool in the diagnosis of mild cognitive impairment and alzheimer disease. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 33, 73–78. <https://doi.org/10.1097/RCT.0b013e31816373d8>
209. Verghese, Castellano, Garai, Wang, Jiang, Shah, Bu, Frieden, Holtzman, 2013. ApoE influences amyloid- $\beta$  ( $A\beta$ ) clearance despite minimal apoE/ $A\beta$  association in physiological conditions. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110. <https://doi.org/10.1073/pnas.1220484110>
210. Villemagne, Burnham, Bourgeat, Brown, Ellis, Salvado, Szoeki, Macaulay, Martins, Maruff, Ames, Rowe, Masters, Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle (AIBL) Research Group, 2013. Amyloid  $\beta$  deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer’s disease: a prospective cohort study. *Lancet. Neurol.* 12, 357–67. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70044-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70044-9)
211. Villemagne, McLean, Reardon, Boyd, Lewis, Klug, Jones, Baxendale, Masters, Rowe, Collins, 2009. 11C-PiB PET studies in typical sporadic Creutzfeldt - Jakob disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 80, 998–1001. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.171496>
212. Vincent, Snyder, Fox, Shannon, Andrews, Raichle, Buckner, 2006. Coherent spontaneous activity identifies a hippocampal-parietal memory network. *J. Neurophysiol.* 96, 3517–3531. <https://doi.org/10.1152/jn.00048.2006>
213. Vlček, Laczó, 2014. Neural correlates of spatial navigation changes in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. *Front. Behav. Neurosci.* 8, 89. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00089>
214. Westman, Simmons, Zhang, Muehlboeck, Tunnard, Liu, Collins, Evans, Mecocci, Vellas, Tsolaki, Kłoszewska, Soininen, Lovestone, Spenger, Wahlund, AddNeuroMed consortium, 2011. Multivariate analysis of MRI data for Alzheimer’s disease, mild cognitive impairment and healthy controls. *Neuroimage* 54, 1178–1187. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.08.044>
215. Weston, Simpson, Ryan, Ourselin, Fox, 2015. Diffusion imaging changes in grey matter in Alzheimer’s disease: A potential marker of early neurodegeneration. *Alzheimer’s Res. Ther.* <https://doi.org/10.1186/s13195-015-0132-3>

216. Whitehouse, Price, Struble, Clark, Coyle, Delon, 1982. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 215, 1237–9. <https://doi.org/10.1126/science.7058341>
217. Wolf, Grothe, Fischer, Heinsen, Kilimann, Teipel, Fellgiebel, 2014. Association of basal forebrain volumes and cognition in normal aging. *Neuropsychologia* 53, 54–63. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.11.002>
218. Wolk, Detre, 2012. Arterial spin labeling MRI: An emerging biomarker for Alzheimer's disease and other neurodegenerative conditions. *Curr. Opin. Neurol.* <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328354ff0a>
219. Xu, Bernardo, Walker, Kanegawa, Mahley, Huang, 2006. Profile and regulation of apolipoprotein E (ApoE) expression in the CNS in mice with targeting of green fluorescent protein gene to the ApoE locus. *J. Neurosci.* 26, 4985–4994. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5476-05.2006>
220. Yassa, Mattfeld, Stark, Stark, 2011. Age-related memory deficits linked to circuit-specific disruptions in the hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 8873–8878. <https://doi.org/10.1073/pnas.1101567108>
221. Yassa, Stark, 2011. Pattern separation in the hippocampus. *Trends Neurosci.* 34, 515–525. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.06.006>
222. Yesavage, 1988. Geriatric Depression Scale. *Psychopharmacol. Bull.* 24, 709–710. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-69892-2\\_736-1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-69892-2_736-1)
223. Yushkevich, Piven, Hazlett, Smith, Ho, Gee, Gerig, 2006. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage* 31, 1116–1128. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.015>
224. Zhong, Moffat, 2018. Extrahippocampal contributions to age-related changes in spatial navigation ability. *Front. Hum. Neurosci.* 12, 272. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00272>

## **10. Přehled publikační činnosti**

### **1. Původní vědecké práce in extenso, které jsou podkladem disertace**

Laczó, M., **Lerch, O.**, Martinkovic, L., Kalinova, J., Markova, H., Vyhnalek, M., Hort, J., Laczó, J., 2021. Spatial Pattern Separation Testing Differentiates Alzheimer's Disease Biomarker-Positive and Biomarker-Negative Older Adults With Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Front. Aging Neurosci.* 13. **IF<sub>2021</sub> = 5.14**

**Lerch, O.**, Laczó, M., Vyhnálek, M., Nedelská, Z., Hort, J., Laczó, J., 2022. APOE  $\epsilon$ 4 Allele Moderates the Association Between Basal Forebrain Nuclei Volumes and Allocentric Navigation in Older Adults Without Dementia. *J. Alzheimer's Dis.* 1–17. **IF<sub>2022</sub> = 4.472**

Parizkova, M., **Lerch, O.**, Andel, R., Kalinova, J., Markova, H., Vyhnalek, M., Hort, J., Laczó, J., 2020. Spatial Pattern Separation in Early Alzheimer's Disease. *J. Alzheimer's* **IF<sub>2020</sub> = 4.07**

Parizkova, M., **Lerch, O.**, Moffat, S.D., Andel, R., Mazancova, A.F., Nedelska, Z., Vyhnalek, M., Hort, J., Laczó, J., 2018. The effect of Alzheimer's disease on spatial navigation strategies. *Neurobiol. Aging* 64, 107–115. **IF<sub>2018</sub> = 4.398**

### **2. Původní vědecké práce in extenso, se vztahem k tématu disertace, které nejsou podkladem disertace**

Laczó, M., Martinkovic L., **Lerch, O.**, Wiener J., Kalinova J., Matuskova V., Nedelska Z., Vyhnalek M., Hort J., Laczó J. (2022). Different profiles of spatial navigation deficits in Alzheimer's disease biomarker-positive versus biomarker-negative older adults with amnesic mild cognitive impairment. *Front. Aging Neurosci.*, accepted in press. **IF<sub>2022</sub> = 5.14**

Laczó, J., Andel, R., Vyhnalek, M., Matoska, V., Kaplan, V., Nedelska, Z., **Lerch, O.**, ... Hort, J. (2015). The effect of TOMM40 on spatial navigation in amnesic mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 36(6), 2024–2033. **IF<sub>2015</sub> = 5.153**

Laczó, J., Cechova, K., Parizkova, M., **Lerch, O.**, Andel, R., Matoska, V., ... 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. **IF<sub>2020</sub> = 4.472**

### 3. Původní vědecké práce in extenso bez vztahu k tématu disertace

- Bellenguez, C., Küçükali, F., Jansen, I. E., Klei, E. M., Moreno-Grau, S., Amin, N., ..., **Lerch, O.**, ..., Lambert, J.-C. (2022). New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. *Nature Genetics*, 54(4), 412–436. **IF<sub>2022</sub> = 23.98**
- Chanti-Ketterl, M., Andel, R., **Lerch, O.**, Laczo, J., & Hort, J. (2015). Cholesterol and cognitive performance among community volunteers from the Czech Republic. *International Psychogeriatrics*, 27(12), 2087–2095. **IF<sub>2015</sub> = 2.376**
- de Rojas, I., Moreno-Grau, S., Tesi, N., Grenier-Boley, B., ..., **Lerch, O.**, ..., Ruiz, A. (2021). Common variants in Alzheimer's disease and risk stratification by polygenic risk scores. *Nature Communications*, 12(1). **IF<sub>2021</sub> = 14.919**
- Gobom, J., Parnetti, L., Rosa-Neto, P., Vyhnalek, M., Gauthier, S., Cataldi, S., ..., **Lerch, O.**, ... Blennow, K. (2021). Validation of the LUMIPULSE automated immunoassay for the measurement of core AD biomarkers in cerebrospinal fluid. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. **IF<sub>2021</sub> = 3.694**
- Jester, D. J., Andel, R., Cechová, K., Laczó, J., **Lerch, O.**, Marková, H., ... Hort, J. (2021). 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*, 27(4), 329–342. **IF<sub>2021</sub> = 2.892**
- Nelson, M. E., Andel, R., Nedelska, Z., Martinkova, J., Cechova, K., Markova, H., ..., **Lerch, O.**, ... Hort, J. (2021). The Association between Homocysteine and Memory in Older Adults. *Journal of Alzheimer's Disease*, 81(1), 413–426. **IF<sub>2020</sub> = 4.472**
- Pappas, C., Small, B. J., Andel, R., Laczó, J., Parizkova, M., **Lerch, O.**, & Hort, J. (2018). Blood Glucose Levels May Exacerbate Executive Function Deficits in Older Adults with Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 67(1), 1–9. **IF<sub>2018</sub> = 3.517**
- Pařízková, M., Andel, R., **Lerch, O.**, Marková, H., Gažová, I., Vyhnálek, M., ... Laczó, J. (2017). Homocysteine and real-space navigation performance among non-demented older adults. *Journal of Alzheimer's Disease*, 55(3), 951–964. **IF<sub>2017</sub> = 3.476**
- Sheardova, K., Vyhnalek, M., Nedelska, Z., Laczo, 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). **IF<sub>2019</sub> = 2.57**

## **11. Přílohy**

viz. samostatné dokumenty