

UNIVERZITA KARLOVA

2. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



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*

Ondřej Lerch

Praha, 2022

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

Školitel: prof. MUDr. Jakub Hort, Ph.D., Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Konzultant: prof. MUDr. Jan Laczó, Ph.D., Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Oponenti:

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

Předsedou komise pro obhajobu disertační práce byl jmenován:

Předseda oborové rady a garant doktorského studijního programu:

prof. MUDr. Jan Laczó, Ph.D., Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Děkan fakulty: prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc.

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

Obsah

ABSTRAKT	4
ABSTRACT	6
1. ÚVOD DO PROBLEMATIKY	9
1.1. NEURODEGENERATIVNÍ ONEMOCNĚNÍ	9
1.2. ALZHEIMEROVA NEMOC.....	9
1.3. ATROFIE U ALZHEIMEROVY NEMOCI	9
1.4. POSTIŽENÍ KOGNITIVNÍCH FUNKCÍ U ALZHEIMEROVY NEMOCI	11
2. CÍLE A HYPOTÉZY	12
3. METODIKA	14
3.1. SOUBOR ÚČASTNÍKŮ	14
3.2. EXPERIMENTÁLNÍ NEUROPSYCHOLOGIE	14
3.3. ANALÝZA MRI	14
3.4. STATISTICKÁ ANALÝZA	18
4. VÝSLEDKY	22
4.1. STUDIE Č. 1.....	22
4.2. STUDIE Č. 2.....	24
4.3. STUDIE Č. 3.....	26
4.4. STUDIE Č. 4.....	29
5. DISKUSE	31
5.1. PŘÍNOS SEGMENTACE PODJADER BAZÁLNÍHO TELENCEFALA A PODSTRUKTUR MEDIÁLNÍHO TEMPORÁLNÍHO LALOKU PRO ČASNOU A DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKU	31
5.2. PROZKOUMÁNÍ VZÁJEMNÝCH VZTAHŮ A ZÁVISLOSTÍ MEZI PODJÁDRY BAZÁLNÍHO TELENCEFALA A STRUKTUR A PODSTRUKTUR MEDIÁLNÍHO TEMPORÁLNÍHO LALOKU	33
5.3. PROZKOUMÁNÍ KOGNITIVNÍCH KORELÁTŮ ATROFIE PODJADER BF A JEDNOTLIVÝCH PODSTRUKTUR MEDIÁLNÍHO TEMPORÁLNÍHO LALOKU	34
6. ZÁVĚR	36
7. SOUHRN	38
8. SUMMARY	39
9. LITERATURA	41
10. PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI AUTORA	46

Využití pokročilých zobrazovacích metod k hodnocení strukturálních změn a jejich kognitivních korelátů v časné 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 cholinerní 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 hodnotit možnosti využití zobrazovacích metod k hodnocení strukturálních změn a jejich kognitivních korelátů v časné diagnostice neurodegenerací, zejména zhodnocení přínosu segmentace podstruktur BF a MTL v časné a diferenciální diagnostice AN, jejich vzájemných vztahů a kognitivních korelátů. Potvrdili jsme, že rozdíly v atrofii 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 prostrové 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 telencefalón, 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 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

1. Úvod do problematiky

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. 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 kterém dochází k iniciálnímu ukládání proteinu.

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 (zdroj: www.who.int). Patologicky je AN charakterizována extracelulární akumulací amyloidu beta (A β), 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). Ke změnám nejdříve dochází v entorhinální oblasti a postupně se šíří do ostatních oblastí mozku. K nejdříve postiženým strukturám patří transentorhinální a entorhinální kůra (EC; entorhinal cortex), hippocampus a oblast bazálního telencefala (BF; basal forebrain) (Braak a Braak, 1991).

1.3. Atrofie u Alzheimerovy nemoci

Strukturálním korelátorem těchto patologických změn je mozková atrofie (Johnson et al., 2012). Nejrozšířenější a nejspolehlivější metodou měření mozkové atrofie je v

současné době zobrazení magnetickou resonancí (MRI; magnetic resonance imaging). 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 (Jack et al., 2002). 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; Lehericy et al., 1994). V rámci této práce jsme se zaměřili na tři struktury nejčasněji postižené v rámci AN – na hipokampus, EC a BF.

1.3.1. 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. Jeho atrofie je dobře zdokumentovaným příznakem onemocnění, který predikuje přechod z MCI do demence (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).

1.3.2. 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. V rámci AN patří EC k nejčasněji postiženým strukturám. Změny EC tak předcházejí změny v oblasti hipokampu i BF (Braak a Braak, 1991). MRI studie u pacientů s AN prokázaly, že atrofie EC predikuje progresi z MCI do demence (Devanand et al., 2007).

1.3.3. 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 (Mesulam et al., 1983). Selektivní degenerace cholinergních neuronů v BF je výrazným rysem AN (Whitehouse et al., 1982) a v časných stádiích onemocnění ji lze odhalit pomocí strukturální MRI (Teipel et al., 2005).

1.4. 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. V kontextu této práce jsem se zaměřil zejména na úlohy testující funkce struktur MTL – prostorovou navigaci a prostorovou separaci vzorů.

1.4.1. Prostorová navigace

Porucha prostorové navigace patří k časným kognitivním markerům AN (Lithfous et al., 2013). Konkrétně 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 a Moffat, 2018).

1.4.2. Prostorová separace vzorů

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 (Yassa a Stark, 2011). Procesy prostorové separace jsou silně závislé na hipokampu, zejména na gyrus dentatus (Hunsaker and Kesner, 2008). Byly identifikovány dvě podoblasti EC, které jsou součástí dvou odlišných drah zpracování informací - anterolaterální EC (alEC) dostává aferentace z perirhinální kůry a je nutná pro zpracování informací o objektech (rozlišování objektů), zatímco posteromediální EC (pmEC) dostává aferentace z parahipokampální kůry a je nutná pro zpracování prostorových informací (prostorové rozlišování) (Knierim et al., 2006).

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

nepřímo 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 laboratorii 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

Účastníci studií byli vybráni z kohorty České studie stárnutí mozku (CBAS; Czech Brain Aging Study). Jedná se o longitudinální multicentrickou prospektivní studii jejímž cílem je zkoumání neuroepidemiologických charakteristik stárnutí mozku v České republice. (Sheardova et al., 2019) (www.cbас.cz).

3.2. Experimentální neuropsychologie

3.2.1. Vyšetření prostorové separace – studie č. 2 a 3

V rámci studie studie č. 2 (Parizkova et al., 2020) a č. 3 (Laczó et al., 2021) a jsme použili úlohu separace prostorových vzorů, která byla upravena z předchozí studie (Holden et al., 2012). Úloha byla prováděna na počítači s 24" monitorem a skládala se ze 32 pokusů.

3.2.2. Vyšetření prostorové kognice – studie č. 4

Prostorová navigace byla hodnocena pomocí reálné verze hMWM testu (Laczó et al., 2010). 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. 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.

3.3. Analýza MRI

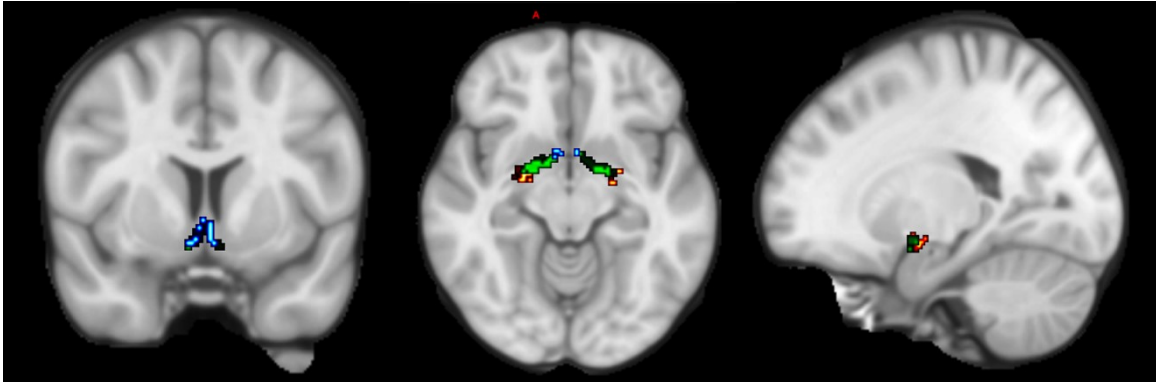
3.3.1. Akvizice MRI snímků

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). 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.

3.3.2. 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 a Coupé, 2016). Pro získání objemů jednotlivých jader BF jsme postupovali podle modifikace dříve popsaného protokolu (Wolf et al., 2014). 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) (obr. 1). Masku zahrnovala podoblasti odpovídající jádrům Ch1-2 (BF6), Ch3 (BF3), Ch4p (BF1; zadní), Ch4ai (BF2; přední a střední) a nucleus subputaminalis (NSP; BF4). Objemy BF a hipokampu byly před analýzou normalizovány na odhadovaný celkový nitrolební objem (eTIV; estimated total intracranial volume) 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).



Obr. 1 Lokalizace jader BF v rámci atlasu MNI152 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.

3.3.3. Studie č. 2

Ve studii č. 2 (Parizkova et al., 2020) jsme také použili kombinaci segmentačních protokolů. Provedli jsme segmentaci BF pomocí segmentačního protokolu popsáno 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, tlustky EC a eTIV jsme použili software FreeSurfer 5.3. Metodika měření byla extenzivně popsána v předcházejících studiích (Dale et al., 1999; Fischl et al., 2002) (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Analyzované objemy mozkových struktur byly před analýzou normalizovány na eTIV pomocí výše popsáno regrese vzorce.

3.3.4. Studie č. 3

Ve studii č. 3 (Laczó et al., 2021) jsme též použili kombinaci segmentačních postupů. Segmentace BF byla provedena pomocí automatizovaného segmentačního protokolu popsáno v rámci studie č. 1. V rámci této studie byly analyzovány pouze objemy Ch1-2.

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. 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 (<http://stnava.github.io/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. Po vytvoření počáteční šablony jsme přistoupili k vytvoření definitivní šablony registrující snímky iterativně do počáteční šablony. Ruční segmentace potom byla provedena individuálně pro každého z 26 CN účastníků použitých pro vytvoření šablony. Segmentace hipokampu, jeho dělení v předozadní ose na hlavu, tělo a ocas, stejně jako segmentace EC a její dělení na alEC a pmEC byla vymezena ručně pomocí anatomických orientačních bodů s užitím dříve publikovaných protokolů manuální segmentace (Berron et al., 2017; Olsen et al., 2017). Všechny ručně vymezené ROI byly poté transformovány do prostoru MNI pomocí deformačních polí získaných při vytváření šablony. Následně jsme vytvořili templáty jednotlivých struktur (tj. hlavy, těla a ocasu hipokampu, alEC a pmEC). Výsledné masky byly poté přeškálovány na hodnoty 0-100, aby reprezentovaly pravděpodobnostní rozdělení. Pro měření individuálních objemů hipokampálních a EC subregionů jsme provedli základní zpracování (zbavení lebky, korekci nehomogenity intenzity B1 pole pomocí algoritmu N4) a provedli segmentaci tří typů tkáně 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. Masky jednotlivých ROI byly následně oříznuty pomocí ROI šedé hmoty a byly extrahovány jejich objemy. Objemy mozkových struktur byly před analýzou normalizovány na eTIV pomocí výše popsaného regresního vzorce

3.3.5. 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) (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. Analyzované objemy mozkových struktur byly před analýzou normalizovány na eTIV pomocí výše popsaného regresního vzorce.

3.4. Statistická analýza

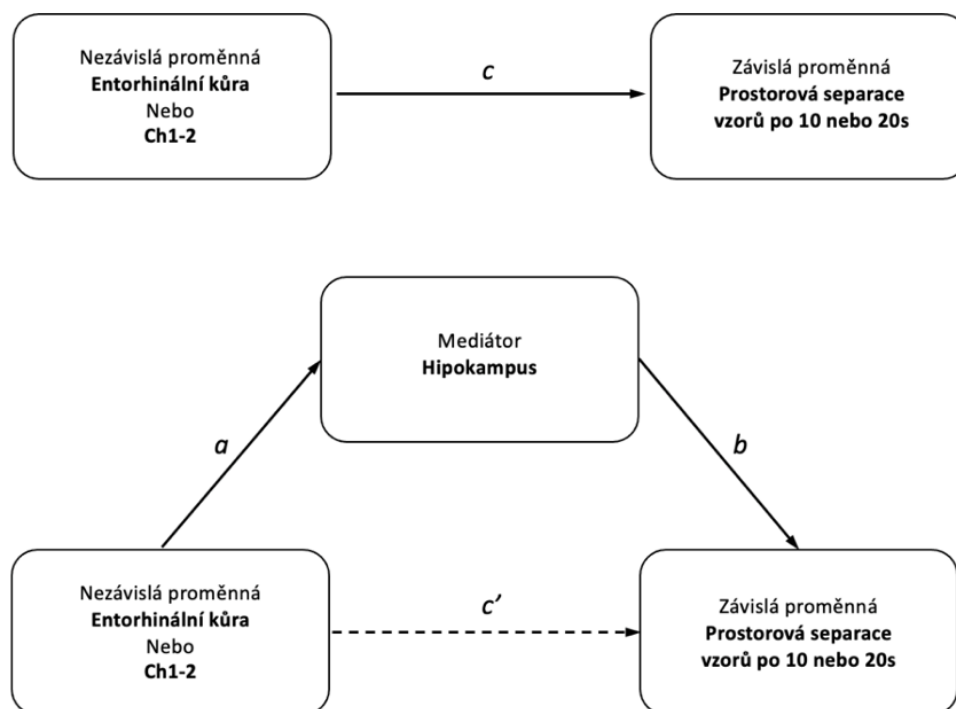
3.4.1. Studie č. 1

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 určením 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.

3.4.2. 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 10s a 20s 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. Byly provedeny mediační analýzy kontrolované na celkový objem mozku a demografické charakteristiky pomocí techniky bootstrappingu (Hayes, 2013) (obr. 2).

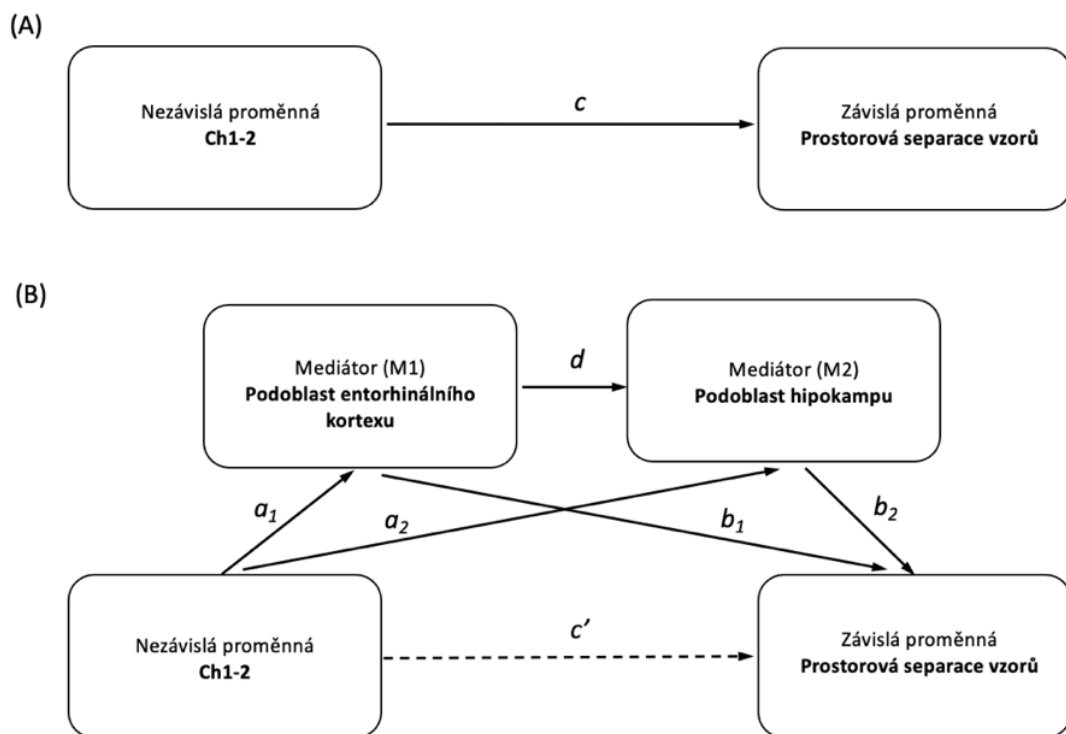


Obr. 2 Schéma mediační analýzy podle Parizkova et al., 2020. c , celkový účinek nezávislé proměnné na závislou proměnnou; c' , přímý účinek nezávislé proměnné na závislou proměnnou kontrolovaný mediátorem; $a*b$, nepřímý účinek nezávislé proměnné na závislou proměnnou prostřednictvím mediátoru.

3.4.3. Studie č. 3

Všechny analýzy ve studii č. 3 (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) (obr. 3).

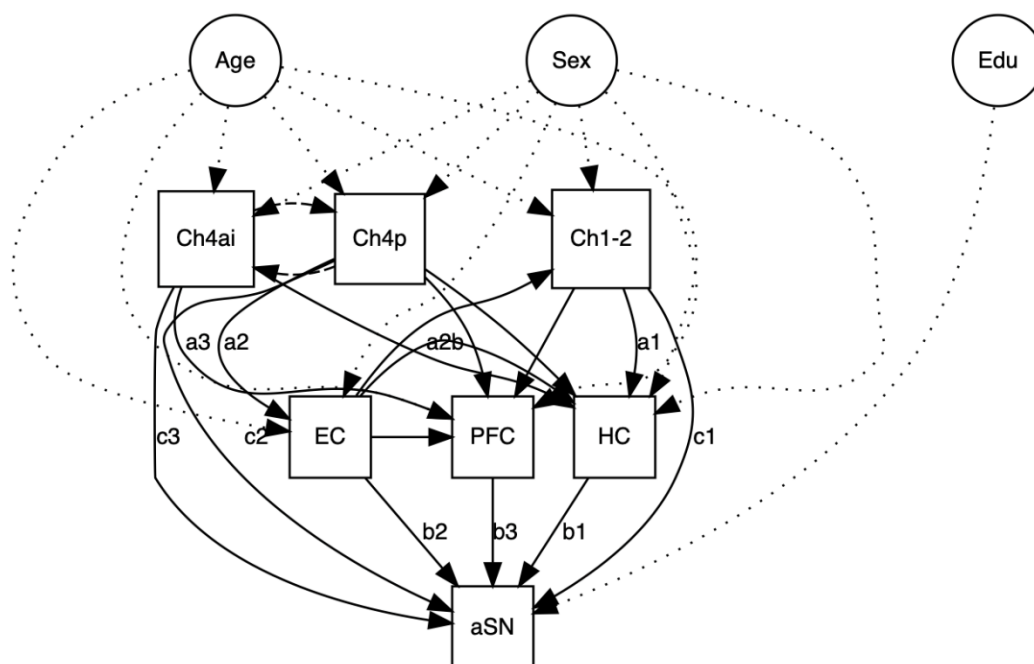


Obr. 3 Schéma mediační analýzy podle Laczó et al., 2021. A) Celkový efekt představuje vztah mezi jádry Ch1-2 a výkonem separace prostorových vzorů bez mediátorů (cesta c). B) Přímý účinek představuje asociaci mezi jádry Ch1-2 a výkonem separace prostorových vzorů při zohlednění mediátorů (cesta c'). Nepřímý účinek představuje asociaci mezi jádry Ch1-2 a výkonem separace prostorových vzorů prostřednictvím mediátorů (cesty $a_1 \cdot b_1$, $a_2 \cdot b_2$ a $a_1 \cdot d \cdot b_2$). 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 podoblastmi EC a podoblasti hipokampu (cesta d). Každá podoblast EC a hipokampu, která byla v regresní analýze významná, byla zahrnuta samostatně jako mediátor.

3.4.4. Studie č. 4

Ke statistické analýze v rámci studie č. 4 (Lerch et al., 2022) jsme užili programovací jazyk R (R Foundation for Statistical Computing, Vídeň, Rakousko; 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. 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). K posouzení kvality přizpůsobení modelu jsme použili kombinaci doporučených ukazatelů (Kline, 1998). K posouzení celkové shody jsme použili hodnotu χ^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 a poté jsme analyzovali modifikační indexy, abychom zohlednili potenciálně opomenuté interakce. Výsledný model (obr. 4) 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 ε4).



Obr. 4 Schéma finálního modelu SEM 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

Charakteristiky účastníků jsou uvedeny v tabulce 1. Dále jsme zjistili rozdíly mezi skupinami v objemech hipokampů ($F(2) \geq 19,12$, $p < 0,001$, $\text{parciální } \eta^2 \geq 0,40$), 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 ($F(2) \geq 3,80$, $p < 0,028$, $\text{parciální } \eta^2 \geq 0,12$), 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).

Tab. 1 Charakteristiky účastníků studie č. 1 (Upraveno podle Laczó et al. 2018). 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: + $p < 0,05$; ++ $p < 0,01$; +++ $p < 0,001$.

Proměnné	Kontoly (n=20)	aMCIpři AN (n=28)	Demence při AN (n=21)	P- hodnoty
<i>Demografie a</i>				
<i>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 ³)	7.88 (0.60)	6.37 (0.80)***	6.30 (0.78)***	<.001
Objem pravého hipokampu (cm ³)	3.91 (0.32)	3.29 (0.49)***	3.16 (0.42)***	<.001
Objem levého hipokampu (cm ³)	3.96 (0.31)	3.07 (0.38)***	3.14 (0.38)***	<.001
Celkový objem BF (mm ³)	553.57 (128.45)	441.07 (84.43)**	467.72 (121.15)*	.004
Objem BF1 (mm ³)	127.05 (17.34)	91.85 (22.64)***	78.59 (23.31)***	<.001
Objem BF2 (mm ³)	149.53 (40.39)	127.18 (41.69)	135.10 (42.16)	0.162
Objem BF3 (mm ³)	164.18 (56.71)	110.73 (42.86)*	140.17 (65.82)	.028
Objem BF4 (mm ³)	122.53 (35.96)	107.67 (33.94)	99.47 (43.53)	.067
Objem BF6 (mm ³)	109.95 (24.37)	88.04 (22.03)**	87.94 (29.48)**	.004

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

Tab. 2 Korelace objemů hipokampu s BF podjádry (Upraveno podle Laczó et al. 2018).Hodnoty = Pearsonovův korelační koeficient; * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$.

	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**

4.2. Studie č. 2

Charakteristiky účastníků a 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 aMCIa 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 ($r \geq 0,380$, $p < 0,001$).

Tab. 3 Charakteristiky účastníků studie č. 2 (Upraveno podle Pařízková et al. 2020).

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 χ^2 test (pohlaví) a parciální η^2 pro jednosměrnou analýzu rozptylu (všechny ostatní proměnné); ^aNormalizováno na odhadovaný celkový intrakraniální objem.

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 ^a (cm ³)	924.29 (28.17)	896.14 (62.71)	898.18 (55.18)	0.134	0.05
Celkový objem hipokampu ^a (cm ³)	7.55 (1.00)	6.00 (0.98)***	5.76 (0.84)***	<0.001	0.36
Celkový objem EC ^a (cm ³)	3.58 (0.86)	2.86 (0.68)***	2.68 (0.50)***	<0.001	0.21
Celkový objem Ch1- 2 ^a (cm ³)	0.11 (0.02)	0.09 (0.03)**	0.08 (0.03)***	<0.001	0.17

V 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 10 s 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. V dalších mediačních modelech celkový objem hipokampu významně zprostředkoval asociaci mezi celkovým objemem BF mozku a výkonem v separaci prostorových vzorů po 10 s oddálení (nestandardizovaný nepřímý účinek = 0,01, 95% CI [0,00 – 0,01], $p = 0,025$, mediační účinek = 0,44) a 20s oddálení (nestandardizovaný nepřímý účinek = 0,00, 95% CI [0,00 – 0,01], $p = .039$, 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], $p = 0,021$).

4.3. Studie č. 3

Demografické charakteristiky a 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 $\eta^2 \geq 0,12$), 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 $p = 0,024$).

Tab. 4 Charakteristika účastníků studie č. 3 (Upraveno podle Laczó et al 2021).

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: $\times p < 0,05$; $\times \times p < 0,01$; $\times \times \times p < 0,001$. Velikosti účinků byly vypočteny jako Cramerovo V pro χ^2 test (pohlaví) a parciální η^2 pro jednocestnou a smíšenou analýzu rozptylu (všechny ostatní proměnné). ^aNa základě vzorku s kompletními zobrazovacími daty mozku ($n = 97$). ^bObjem normalizovaný na odhadovaný celkový intrakraniální objem.

Proměnné	Kontrol y (n=29)	aMCI bez AN (n=26)	aMCI při AN (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^a</i>						
Hlava hipokampu ^b (cm ³)	3.19 (0.45)	3.01 (0.55)	2.87 (0.40)*	2.76 (0.33)**	0.005	0.12
Tělo hipokampu ^b (cm ³)	1.96 (0.20)	1.82 (0.35)	1.66 (0.26)***	1.57 (0.22)***+	<0.001	0.25
Ocas hipokampu ^b (cm ³)	0.59 (0.09)	0.56 (0.09)	0.48 (0.08) ***+	0.43 (0.09) ***+	<0.001	0.32
alEC ^b (cm ³)	1.34 (0.15)	1.26 (0.20)	1.16 (0.14)***	1.13 (0.13)***	<0.001	0.23
pmEC ^b (cm ³)	0.74 (0.09)	0.69 (0.09)	0.62 (0.07)***+	0.63 (0.07)***	<0.001	0.27
Ch1-2 jádra ^b (cm ³)	0.11 (0.02)	0.10 (0.03)	0.10 (0.02)	0.10(0.03)	0.138	0.05

V korelačních analýzách (tab. 5) koreloval objem hlavy hipokampu s jeho tělem, ocasem, alEC i pmEC. Objem podjádra Ch1-2 potom koreloval s objemem těla a ocasu hipokapu a pmEC, ale nikoli s objemem hlavy hippocampu či alEC ($r = 0,27 - 0,51, p < 0,05$).

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

	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				.390**	–		
	.200*	.515***	.494***	*	–		
6. pmEC	.299**	.421***	.364***	.285**	.784***	–	
7. Ch1-2 jádra	.279**	.131	.302**	.311**	.207*	.260*	–

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 byly v modelu významné konkrétně 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 ani přímý účinek objemu jader Ch1-2 na výkon při separaci prostorových vzorů nebyly významné. V druhém mediačním modelu 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 ani přímý účinek objemu jader Ch1-2 nebyly významné.

4.4. Studie č. 4

Charakteristiky účastníků studie č. 4 (Lerch et al., 2022) jsou shrnuty v tabulce 6.

Tab. 6 Charakteristiky účastníků studie č. 4 (Upraveno podle Lerch et al 2022). Hodnoty jsou vyjádřeny jako: průměr (SD), pokud není uvedeno jinak; E4 pozitivní = účastníci s alespoň 1 alelou E4; E4 negativní = účastníci bez alely E4; ¹t-test; ^ahodnoty byly korigovány na odhadovaný intrakraniální objem; * = p < 0,05.

	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 ¹
Vzdělání (roky)	15.23 (2.99)	15.93 (3.25)	15.58 (3.13)	0.222 ¹
Pravorukost (%)	98.28 %	98.28 %	98.28 %	-
E4 % (% homozygotů)	100 % (10 %)	0 % (0 %)	50 % (5 %)	-
Ch1-2 ^a (objem; mm ³)	103.97 (22.39)	100.26 (23.34)	102.11 (22.85)	0.377 ¹
Ch4p ^a (objem; mm ³)	111.91 (28.90)	118.13 (28.08)	115.02 (28.55)	0.234 ¹
Ch4ai ^a (objem; mm ³)	170.86 (61.69)	176.82 (55.97)	173.84 (58.73)	0.580 ¹
Hippocampus ^a (objem; mm ³)	3470.88 (688.75)	3671.90 (717.20)	3571.39 (707.40)	0.120 ¹
EC (tloušťka; mm)	3.11 (0.49)	3.10 (0.52)	3.10 (0.50)	0.959 ¹
PFC (tloušťka; mm)	2.38 (0.21)	2.37 (0.23)	2.37 (0.22)	0.759 ¹
aSN (vzdálenostní chyba, cm)	52.50 (33.13)	56.25 (38.76)	54.37 (35.95)	0.570 ¹

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). Ve všech analýzách jsme použili MANOVA typu III kontrolovanou pro věk, pohlaví a vzdělání.

Tab. 7 Asociace mezi výkonem v aSN a vybranými mozkovými regiony (Upraveno z Lerch et al. 2022). * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$;

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***

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 SEM model jsme tedy aplikovali nejprve na celém souboru dat a následně separátně na skupinách nosičů a nenosičů alely E4. Při použití na celém souboru dat dosáhl náš model (obr. 4) 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). V celém vzorku odhalila analýza modelu významný vliv atrofie jader Ch1-2 i Ch4 na výkon v aSN. 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). 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).

5. Diskuse

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 (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 aEC a pmEC. Naše výsledky jsou konsistentní s existujícími důkazy o tom, že hipokampus degeneruje v počátečních stadiích AN (Braak a Braak, 1991) a jeho atrofie je prediktorem progresu ze stadia MCI do demence (Jack et al., 1999). Předchozí práce, hodnotící hipokampus v předozadní ose (tj. ve směru hlava, tělo a ocas), prokázaly rozdílné aferentní a eferentní spoje předních a zadních částí hipokampu (Moser a 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 a 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 a 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 frontotemporální lobární degenerací (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 demencí s Lewyho tělísky (DLB) identifikovala oblast MTL jako klíčovou k odlišení těchto dvou diagnóz (Matsuda et al., 2019). 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). Výše uvedené výsledky jsou konsistentní s existující literaturou. Předchozí práce prokázaly atrofii jader BF u pacientů s aMCI při AN, demencí při ANi 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 (Grothe et al., 2010). Podle některých autorů dokonce atrofie v oblasti BF předchází a predikuje atrofii v oblasti EC a parahipokampálního gyru (Schmitz et al., 2016).

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 a Braak, 1991). Při analýze jednotlivých podstruktur hipokampu v rámci studie č. 3 (Laczó et al., 2021) koreloval objem hlavy hipokampu nejsilněji s objemem alEC, 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 alEC 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 (Mesulam et al., 1983) stejně jako s rozvojem patologických změn v těchto oblastech v rámci AN (Braak a 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 (Laczó et al., 2021). Je známo, že většina projekcí z Ch1 a podstatná část Ch2 směřuje přes fornix do hipokampu (Mesulam et al., 1983). 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 (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 (Mesulam et al., 1983). 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 cholinergní dysfunkce spojené s E4 nosičstvím (Poirier et al., 1995; Scheller et al., 2017).

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 zprostředován 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). 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 mediován hipokampem. V rámci navazující studie č. 3 (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 částí 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 a Zaborszky, 2016) s více projekcemi do mediálního než do laterálního EC (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). 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 aLEC, 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 atrofií. Prokázali jsme velký přínos hodnocení zadního hipokampu a pmEC v diferenciální diagnostice neurodegenerací a úzký vztah mezi atrofií 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

- Albert, M.S., DeKosky, S.T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H.H., Fox, N.C., Gamst, A., Holtzman, D.M., Jagust, W.J., Petersen, R.C., Snyder, P.J., Carrillo, M.C., Thies, B., Phelps, C.H., 2011. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers. Dement.* 7, 270–9.
- Berron, D., Vieweg, P., Hochkeppeler, A., Pluta, J.B., Ding, S.L., Maass, A., Luther, A., Xie, L., Das, S.R., Wolk, D.A., Wolbers, T., Yushkevich, P.A., Düzel, E., Wisse, L.E.M., 2017. A protocol for manual segmentation of medial temporal lobe subregions in 7 Tesla MRI. *NeuroImage Clin.* 15, 466–482.
- Braak, H., Braak, E., 1991. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 82, 239–259.
- Canto, C.B., Wouterlood, F.G., Witter, M.P., 2008. What does the anatomical organization of the entorhinal cortex tell us? *Neural Plast.*
- Chan, D., Fox, N.C., Scahill, R.I., Crum, W.R., Whitwell, J.L., Leschziner, G., Rossor, A.M., Stevens, J.M., Cipelotti, L., Rossor, M.N., 2001. Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 49, 433–442.
- Dale, A.M., Fischl, B., Sereno, M.I., 1999. Cortical Surface-Based Analysis. *Neuroimage* 9, 179–194.
- Desikan, R.S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B.T., Dickerson, B.C., Blacker, D., Buckner, R.L., Dale, A.M., Maguire, R.P., Hyman, B.T., Albert, M.S., Killiany, R.J., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B.T., Dickerson, B.C., Blacker, D., Buckner, R.L., Dale, A.M., Maguire, R.P., Hyman, B.T., Albert, M.S., Killiany, R.J., 2006. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 31, 968–980.
- Desikan, S., Koser, D.E., Neitz, A., Monyer, H., 2018. Target selectivity of septal cholinergic neurons in the medial and lateral entorhinal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 115, E2644–E2652.
- Devanand, D.P., Pradhaban, G., Liu, X., Khandji, A., De Santi, S., Segal, S., Rusinek, H., Pelton, G.H., Honig, L.S., Mayeux, R., Stern, Y., Tabert, M.H., De Leon, M.J., 2007. Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: Prediction of Alzheimer disease. *Neurology* 68, 828–836.
- Fischl, B., Salat, D.H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., van der Kouwe, A., Killiany, R., Kennedy, D., Klaveness, S., Montillo, A., Makris, N., Rosen, B., Dale, A.M., 2002. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 33, 341–55.
- Frisoni, G.B., Laakso, M.P., Beltramello, A., Geroldi, C., Bianchetti, A., Soininen, H., Trabucchi, M., 1999. Hippocampal and entorhinal cortex atrophy in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 52, 91–100.
- Grothe, M., Zaborszky, L., Atienza, M., Gil-Neciga, E., Rodriguez-Romero, R., Teipel, S.J., Amunts, K., Suarez-Gonzalez, A., Cantero, J.L., 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.
- Grothe, M.J., Schuster, C., Bauer, F., Heinsen, H., Prudlo, J., Teipel, S.J., 2014. Atrophy of the cholinergic basal forebrain in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease

- dementia. *J. Neurol.* 261, 1939–1948.
- Hayes, A.F., 2013. Chapter 1: Introduction to Mediation, Moderation and Conditional Process Analysis. NY: The Guilford Press, New York.
- Holden, H.M., Hoebel, C., Loftis, K., Gilbert, P.E., 2012. Spatial pattern separation in cognitively normal young and older adults. *Hippocampus* 22, 1826–1832.
- Holm, S., 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*.
- Hooper, D., Coughlan, J., Mullen, M.R., 2008. Structural equation modelling: Guidelines for determining model fit. *Electron. J. Bus. Res. Methods* 6, 53–60.
- Hunsaker, M.R., Kesner, R.P., 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.
- Ikonen, S., McMahan, R., Gallagher, M., Eichenbaum, H., Tanila, H., 2002. Cholinergic system regulation of spatial representation by the hippocampus. *Hippocampus*.
- Jack, C.R., Dickson, D.W., Parisi, J.E., Xu, Y.C., Cha, R.H., O'Brien, P.C., Edland, S.D., Smith, G.E., Boeve, B.F., Tangalos, E.G., Kokmen, E., Petersen, R.C., 2002. Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology* 58, 750–757.
- Jack, C.R., Petersen, R.C., Xu, Y.C., O'Brien, P.C., Smith, G.E., Ivnik, R.J., Boeve, B.F., Waring, S.C., Tangalos, E.G., Kokmen, E., 1999. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 52, 1397–1403.
- Jack, C.R., Twomey, C.K., Zinsmeister, A.R., Sharbrough, F.W., Petersen, R.C., Cascino, G.D., 1989. Anterior temporal lobes and hippocampal formations: normative volumetric measurements from MR images in young adults. *Radiology* 172, 549–554.
- Johnson, K.A., Fox, N.C., Sperling, R.A., Klunk, W.E., 2012. Brain imaging in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2.
- Kilimann, I., Grothe, M., Heinsen, H., Joaquim, E., Alho, L., Grinberg, L., Amaro, E.F., Bento, G.A., Santos, D., Emídio Da Silva, R., Mitchell, A.J., Frisoni, G.B., Bokde, A.L.W., Fellgiebel, A., Filippi, M., Hampel, H., Klöppel, S., Teipel, S.J., 2014. Subregional Basal Forebrain Atrophy in Alzheimer's Disease: A Multicenter Study. *J Alzheimers Dis* 40, 687–700.
- Kline, R.B., 1998. Principles and Practice of Structural Equation Modeling, Second Edition, Methodology in the social sciences.
- Knierim, J.J., Lee, I., Hargreaves, E.L., 2006. Hippocampal place cells: Parallel input streams, subregional processing, and implications for episodic memory. *Hippocampus* 16, 755–764.
- Kondo, H., Zaborszky, L., 2016. Topographic organization of the basal forebrain projections to the perirhinal, postrhinal, and entorhinal cortex in rats. *J. Comp. Neurol.* 524, 2503–2515.
- Laczó, J., Andel, R., Vyhnalek, M., Vlcek, K., Magerova, H., Varjassyova, A., Tolar, M., Hort, J., 2010. Human analogue of the morris water maze for testing subjects at risk of Alzheimer's Disease, in: *Neurodegenerative Diseases*. pp. 148–152.
- 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.

- Lehericy, S., Baulac, M., Chiras, J., Pierot, L., Martin, N., Pillon, B., Deweer, B., Dubois, B., Marsault, C., 1994. Amygdalohippocampal MR volume measurements in the early stages of Alzheimer disease. *Am. J. Neuroradiol.* 15, 929–937.
- Lerch, O., Laczó, M., Vyhánek, M., Nedelská, Z., Hort, J., Laczó, J., 2022. APOE ϵ 4 Allele Moderates the Association Between Basal Forebrain Nuclei Volumes and Allocentric Navigation in Older Adults Without Dementia. *J. Alzheimers. Dis.* 86, 155–171.
- Lithfous, S., Dufour, A., Després, O., 2013. Spatial navigation in normal aging and the prodromal stage of Alzheimer’s disease: Insights from imaging and behavioral studies. *Ageing Res. Rev.*
- Maguire, E.A., Burgess, N., Donnett, J.G., Frackowiak, R.S.J., Frith, C.D., O’Keefe, J., 1998. Knowing where and getting there: A human navigation network. *Science* (80-.). 280, 921–924.
- Manjón, J. V., Coupé, P., 2016. volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System. *Front. Neuroinform.* 10, 30.
- Maruszak, A., Thuret, S., 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.
- Matsuda, H., Yokoyama, K., Sato, N., Ito, K., Nemoto, K., Oba, H., Hanyu, H., Kanetaka, H., Mizumura, S., Kitamura, S., Shinotoh, H., Shimada, H., Suhara, T., Terada, H., Nakatsuka, T., Kawakatsu, S., Hayashi, H., Asada, T., Ono, T., Goto, T., Shigemori, K., 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.
- Mckhann, G.M., Knopman, D.S., Chertkow, H., Hyman, B.T., Jack, C.R., Kawas, C.H., Klunk, W.E., Koroshetz, W.J., Manly, J.J., Mayeux, R., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rossor, M.N., Scheltens, P., Carillo, M.C., Thies, B., Weintraub, S., Phelps, C.H., 2011. The diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer’s Association workgroup. *Alzheimer’s Dement.* 1–7.
- Mesulam, M., Mufson, E.J., Levey, A.I., Wainer, B.H., 1983. 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.
- Mesulam, Marsel M., Mufson, E.J., Wainer, B.H., Levey, A.I., 1983. Central cholinergic pathways in the rat: An overview based on an alternative nomenclature (Ch1-Ch6). *Neuroscience* 10, 1185–1201.
- Moser, M.B., Moser, E.I., 1998. Functional differentiation in the hippocampus. *Hippocampus.*
- Olsen, R.K., Yeung, L.K., Noly-Gandon, A., D’Angelo, M.C., Kacollja, A., Smith, V.M., Ryan, J.D., Barse, M.D., 2017. Human anterolateral entorhinal cortex volumes are associated with cognitive decline in aging prior to clinical diagnosis. *Neurobiol. Aging* 57, 195–205.
- Parizkova, M., Lerch, O., Andel, R., Kalinova, J., Markova, H., Vyhánek, M., Hort, J., Laczo, J., 2020. Spatial Pattern Separation in Early Alzheimer’s Disease. *J. Alzheimer’s Dis.* 76, 121–138.
- Parizkova, M., Lerch, O., Moffat, S.D., Andel, R., Mazancova, A.F., Nedelska, Z., Vyhánek, M., Hort, J., Laczó, J., 2018. The effect of Alzheimer’s disease on spatial navigation strategies. *Neurobiol. Aging* 64, 107–115.
- Poirier, J., Delisle, M.C., Quirion, R., Aubert, I., Farlow, M., Lahiri, D., Hui, S., Bertrand, P.,

- Nalbantoglu, J., Gilfix, B.M., Gauthier, S., 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.
- Raji, C.A., Lopez, O.L., Kuller, L.H., Carmichael, O.T., Becker, J.T., 2009. Age, Alzheimer disease, and brain structure. *Neurology* 73, 1899–1905.
- Rosseel, Y., 2012. Lavaan: An R package for structural equation modeling. *J. Stat. Softw.* 48, 1–36.
- Scahill, R.I., Schott, J.M., Stevens, J.M., Rossor, M.N., Fox, N.C., 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.
- Scheller, E., Peter, J., Schumacher, L. V., Lahr, J., Mader, I., Kaller, C.P., Klöppel, S., 2017. APOE moderates compensatory recruitment of neuronal resources during working memory processing in healthy older adults. *Neurobiol. Aging* 56, 127–137.
- Schmitz, T.W., Nathan Spreng, R., Weiner, M.W.M., Aisen, P., Petersen, R., Jack, C.R., Jagust, W., Trojanowki, J.Q., Toga, A.W., Beckett, L., Green, R.C., Saykin, A.J., Morris, J., Shaw, L.M., Khachaturian, Z., Sorensen, G., Kuller, L., Raichle, M., Paul, S., Davies, P., Fillit, H., Hefti, F., Holtzman, D., Mesulam, M., Potter, W., Snyder, P., Schwartz, A., Montine, T., Thomas, R.G., Donohue, M., Walter, S., Gessert, D., Sather, T., Jiminez, G., Harvey, D., Bernstein, M., Fox, N., Thompson, P., Schuff, N., Borowski, B., Gunter, J., Senjem, M., Vemuri, P., Jones, D., Kantarci, K., Ward, C., Koeppe, R.A., Foster, N., Reiman, E.M., Chen, K., Mathis, C., Landau, S., Cairns, N.J., Householder, E., Taylor-Reinwald, L., Lee, V., Korecka, M., Figurski, M., Crawford, K., Neu, S., Foroud, T.M., Potkin, S.G., Shen, L., Faber, K., Kim, S., Nho, K., Thal, L., Buckholz, N., Albert, M.M., Frank, R., Hsiao, J., Kaye, J., Quinn, J., Lind, B., Carter, R., Dolen, S., Schneider, L.S., Pawluczyk, S., Beccera, M., Teodoro, L., Spann, B.M., Brewer, J., Vanderswag, H., Fleisher, A., Heidebrink, J.L., Lord, J.L., Mason, S.S., Albers, C.S., Knopman, D., Johnson, K.K.A.K., Doody, R.S., Villanueva-Meyer, J., Chowdhury, M., Rountree, S., Dang, M., Stern, Y., Honig, L.S., Bell, K.L., Ances, B., Carroll, M., Leon, S., Mintun, M.A., Schneider, S., Oliver, A., Marson, D., Griffith, R., Clark, D., Geldmacher, D., Brockington, J., Roberson, E., Grossman, H., Mitsis, E., de Toledo-Morrell, L., Shah, R.C., Duara, R., Varon, D., Greig, M.T., Roberts, P., Onyike, C., D’Agostino, D., Kielb, S., Galvin, J.E., Cerbone, B., Michel, C.A., Rusinek, H., de Leon, M.J., Glodzik, L., De Santi, S., Doraiswamy, P.M., Petrella, J.R., Wong, T.Z., Arnold, S.E., Karlawish, J.H., Wolk, D., Smith, C.D., Jicha, G., Hardy, P., Sinha, P., Oates, E., Conrad, G., Lopez, O.L., Oakley, M., Simpson, D.M., Porsteinsson, A.P., Goldstein, B.S., Martin, K., Makino, K.M., Ismail, M.S., Brand, C., Mulnard, R.A., Thai, G., McAdams-Ortiz, C., Womack, K., Mathews, D., Quiceno, M., Diaz-Arrastia, R., King, R., Martin-Cook, K., DeVous, M., Levey, A.I., Lah, J.J., Cellar, J.S., Burns, J.M., Anderson, H.S., Swerdlow, R.H., Apostolova, L., Tingus, K., Woo, E., Silverman, D.H.S., Lu, P.H., Bartzokis, G., Graff-Radford, N.R., Parfitt, F., Kendall, T., Johnson, H., Farlow, M.R., Hake, A., Matthews, B.R., Herring, S., Hunt, C., van Dyck, C.H., Carson, R.E., MacAvoy, M.G., Chertkow, H., Bergman, H., Hosein, C., Black, S., Stefanovic, B., Caldwell, C., Robin Hsiung, G.-Y., Feldman, H., Mudge, B., Assaly, M., Kertesz, A., Rogers, J., Bernick, C., Munic, D., Kerwin, D., Lipowski, K., Wu, C.-K., Johnson, N., Sadowsky, C., Martinez, W., Villena, T., Turner, R.S., Reynolds, B., Sperling, R.A., Marshall, G., Frey, M., Lane, B., Rosen, A., Tinklenberg, J., Sabbagh, M.N., Belden, C.M., Jacobson, S.A., Sirrel, S.A., Kowall, N., Killiany, R., Budson, A.E., Norbash, A., Johnson, P.L., Allard, J., Lerner, A., Ogrocki, P., Hudson, L., Fletcher, E., Carmichael, O., Olichney, J., DeCarli, C., Kittur, S., Borrie, M., Lee, T.-Y., Bartha, R., Johnson, S., Asthana, S., Carlsson, C.M., Preda, A., Nguyen, D., Tariot, P., Reeder, S., Bates, V., Capote, H., Rainka, M., Scharre, D.W.,

- Kataki, M., Adeli, A., Zimmerman, E.A., Celmins, D., Brown, A.D., Pearlson, G.D., Blank, K., Anderson, K., Santulli, R.B., Kitzmiller, T.J., Schwartz, E.S., Sink, K.M., Williamson, J.D., Garg, P., Watkins, F., Ott, B.R., Querfurth, H., Tremont, G., Salloway, S., Malloy, P., Correia, S., Rosen, H.J., Miller, B.L., Mintzer, J., Spicer, K., Bachman, D., Finger, E., Pasternak, S., Rachinsky, I., Drost, D., Pomara, N., Hernando, R., Sarrael, A., Schultz, S.K., Boles Ponto, L.L., Shim, H., Smith, K.E., Relkin, N., Chaing, G., Raudin, L., Smith, A., Fargher, K., Raj, B.A., Neylan, T., Grafman, J., Davis, M., Morrison, R., Hayes, J., Finley, S., Friedl, K., Fleischman, D., Arfanakis, K., James, O., Massoglia, D., Fruehling, J.J., Harding, S., Peskind, E.R., Petrie, E.C., Li, G., Yesavage, J.A., Taylor, J.L., Furst, A.J., 2016. Basal forebrain degeneration precedes and predicts the cortical spread of Alzheimer's pathology. *Nat. Commun.* 7, 13249.
- Sheardova, K., Vyhnalek, M., Nedelska, Z., Laczko, J., Andel, R., Marciniak, R., Cerman, J., Lerch, O., Hort, J., 2019. Czech Brain Aging Study (CBAS): Prospective multicentre cohort study on risk and protective factors for dementia in the Czech Republic. *BMJ Open* 9.
- Teipel, S.J., Flatz, W.H., Heinsen, H., Bokde, A.L.W., Schoenberg, S.O., Stöckel, S., Dietrich, O., Reiser, M.F., Möller, H.J., Hampel, H., 2005. Measurement of basal forebrain atrophy in Alzheimer's disease using MRI. *Brain* 128, 2626–2644.
- Tustison, N.J., Avants, B.B., Cook, P.A., Zheng, Y., Egan, A., Yushkevich, P.A., Gee, J.C., 2010. N4ITK: Improved N3 bias correction. *IEEE Trans. Med. Imaging* 29, 1310–1320.
- Villemagne, V.L., Burnham, S., Bourgeat, P., Brown, B., Ellis, K.A., Salvado, O., Szoëke, C., Macaulay, S.L., Martins, R., Maruff, P., Ames, D., Rowe, C.C., Masters, C.L., Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle (AIBL) Research Group, 2013. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet. Neurol.* 12, 357–67.
- Whitehouse, P.J., Price, D.L., Struble, R.G., Clark, A.W., Coyle, J.T., Delon, M.R., 1982. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 215, 1237–9.
- Wolf, D., Grothe, M., Fischer, F.U., Heinsen, H., Kilimann, I., Teipel, S., Fellgiebel, A., 2014. Association of basal forebrain volumes and cognition in normal aging. *Neuropsychologia* 53, 54–63.
- Yassa, M.A., Stark, C.E.L., 2011. Pattern separation in the hippocampus. *Trends Neurosci.* 34, 515–525.
- Zhong, J.Y., Moffat, S.D., 2018. Extrahippocampal contributions to age-related changes in spatial navigation ability. *Front. Hum. Neurosci.* 12, 272.

10. Přehled publikační činnosti autora

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.

IF₂₀₂₁ = 5.14

Lerch, O., Laczó, M., Vyhnálek, M., Nedelská, Z., Hort, J., Laczó, J., 2022. APOE ε4 Allele Moderates the Association Between Basal Forebrain Nuclei Volumes and Allocentric Navigation in Older Adults Without Dementia. *J. Alzheimer's Dis.* 1– 17. **IF₂₀₂₂ = 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* **IF₂₀₂₀ = 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. **IF₂₀₁₈ = 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. **IF₂₀₂₂ = 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. **IF₂₀₁₅ = 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. **IF₂₀₂₀ = 4.472**

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

Bellenguez, C., Küçükali, F., Jansen, I. E., Kleindam, L., 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.

IF₂₀₂₂ = 23.98

Chanti-Ketterl, M., Andel, R., **Lerch, O.**, Laczó, J., & Hort, J. (2015). Cholesterol and cognitive performance among community volunteers from the Czech Republic. *International Psychogeriatrics*, 27(12), 2087–2095. **IF₂₀₁₅ = 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). **IF₂₀₂₁ = 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*. **IF₂₀₂₁ = 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. **IF₂₀₂₁ = 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.

IF₂₀₂₀ = 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. **IF₂₀₁₈ = 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.

IF₂₀₁₇ = 3.476

Sheardova, K., Vyhnalek, M., Nedelska, Z., Laczko, 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). **IF₂₀₁₉ = 2.57**