

Univerzita Karlova

2. lékařská fakulta

Doktorský studijní program: Neurovědy



Mgr. et Mgr. Kateřina Čechová

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

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

Disertační práce

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

Praha, 2020

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem disertační práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

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

V Praze, 23. 12. 2020

Kateřina Čechová

.....

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala všem, bez kterých by tato práce, a s ní spojený začátek mé vědecké kariéry, nemohla vzniknout. V první řadě patří poděkování mému školiteli a vedoucímu Kognitivního centra FN Motol, prof. MUDr. Jakubu Hortovi, Ph.D., který mě vždy velmi podporoval a inspiruje mě k dalšímu rozvoji ve vědecké práci. Rozvíjí v našem týmu i na pracovišti tolik potřebný (a bohužel stále velmi vzácný) multidisciplinární přístup ke studiu klinických neurověd, za což si ho velmi vážím.

Velké poděkování patří vedoucímu Laboratoře prostorové kognice prof. MUDr. Janu Laczóovi, Ph.D. a vedoucímu Neuropsychologické laboratoře doc. MUDr. Martinu Vyhnálkovi, Ph.D. za jejich odborné vedení, podporu při vědecké práci a psaní odborných publikací, díky kterým jsem se během doktorského studia naučila základům vědecké práce.

Děkuji také svým kolegům z Neuropsychologické laboratoře Mgr. Tomáši Nikolaiovi, Ph.D., Mgr. Haně Markové, Ph.D., Mgr. Adéle Fendrych Mazancové a Mgr. Veronice Matuškové za možnost učit se od nich klinickou neuropsychologií, za spolupráci a pomoc při psaní odborných publikací a velkou psychickou podporu při celém doktorském studiu, nejen na pracovišti. Děkuji studentkám Bc. Svatavě Krejčové a Bc. Terezii Zuntychové za nemalou pomoc při naší výzkumné práci. Poděkování také patří kolegům z biochemické laboratoře, M.Sc. Francescovi Angeluccimu, Ph.D., Mgr. Zuzaně Chmátalové, Ph.D. a RNDr. Jitce Hanzalové za možnost učit se od nich laboratorní práci, za odbornou spolupráci při psaní vědeckých publikací a spolupráci při rozvoji biochemického týmu. Dále děkuji kolegům z Kognitivního centra, jmenovitě MUDr. Martině Pařízkové, MUDr. Ondřeji Lerchovi, MUDr. Jiřímu Cermanovi, Ph.D., MUDr. Zuzaně Nedelské a MUDr. Julii Martínkové za pomoc s vyšetřováním pacientů a psaní odborných publikací. Velkou podporou našeho týmu, a tedy i mé vědecké práce zajišťuje Vladislava Fulínová, které patří velké poděkování za její pomoc a trpělivost při koordinaci našeho výzkumu.

Poděkování patří i ředitelce Alzheimer nadačního fondu Mgr. Šárce Kovandové, která se stala během mého doktorského studia velkou podporou a která nám umožnila rozvíjet se i mimo vědecké pracoviště.

Děkuji vedení Neurologické kliniky 2. LF UK a FN Motol, prof. MUDr. Petru Marusičovi, Ph.D. za možnost realizovat mou vědeckou práci na tomto prestižním pracovišti. Děkuji také všem pacientům a jejich rodinám za jejich ochotu účastnit se naší studie.

V neposlední řadě patří dík mé rodině a partnerovi, za jejich nekonečnou podporu, trpělivost a pochopení během celého mého studia, bez nichž by se má vědecká kariéra nemohla dále rozvíjet.

Abstrakt

Alzheimerova nemoc (AN) je pomalu progredující neurodegenerativní onemocnění mozku charakterizované extracelulární akumulací senilních plak a intracelulárními neurofibrilárními tangles. Vedle těchto typických změn je AN velmi heterogenní onemocnění, a to zejména věkem nástupu, prvních klinických obtíží a rychlostí progresu. Klíčovými modulátory této variability jsou genetické polymorfismy. Jedním z nich je polymorfismus v genu pro Brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*), neurotrofin podílející se na formování synaptické plasticity v oblasti hipokampu a mediálního temporálního laloku, tedy oblastí primárně postižených u AN. Cílem disertační práce bylo prozkoumat vliv polymorfismu *BDNF* Val66Met, společně s hlavním genetickým rizikovým faktorem sporadické AN, Apolipoproteinem E (*APOE*), na kognitivní funkce a strukturální změny mozku. Prokázali jsme, že kombinace rizikových alel *BDNF* Met a *APOE* ε4 je spojena s výraznějším narušením epizodické paměti, egocentrické orientace v prostoru a menšími objemy struktur mediálního temporálního laloku u jedinců ve stádiu amnestické mírné kognitivní poruchy (aMCI), a allocentrické orientace u jedinců bez kognitivního deficitu.

Tato zjištění naznačují, že nositelé kombinace *BDNF* Met a *APOE* ε4 mají vyšší riziko progresu do těžších stádií AN, a současně podporují význam stanovení těchto polymorfismů jako klinicky relevantních genetických markerů pro identifikaci bezpříznakových jedinců ve zvýšeném riziku rozvoje AN.

Klíčová slova

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

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a slowly progressing neurodegenerative disease characterized by an extracellular accumulation of senile plaques and intracellular neurofibrillary tangles. Apart from these hallmarks, AD is very heterogeneous, especially at the age of onset and the rate of progression. Genetic polymorphisms are key modulators influencing these factors. One of them is a polymorphism for the Brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*), a neurotrophin involved in the synaptic plasticity in the hippocampus and medial temporal lobe structures, areas primarily affected in AD. The thesis aimed to investigate the effect of *BDNF* Val66Met polymorphism together with the main genetic risk factor for sporadic AD, Apolipoprotein E (*APOE*) polymorphism, on cognitive functions and structural brain changes. We have shown that the combination of risk alleles *BDNF* Met and *APOE* ϵ 4 is associated with more severe impairment in episodic memory, egocentric orientation and smaller volumes of medial temporal lobe structures in individuals with amnesic mild cognitive impairment (aMCI), and allocentric orientation in cognitively unimpaired individuals compared to non-carriers.

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

Key words

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

Seznam zkratek

ALS = amyotrofická laterální skleróza
aMCI = amnestická mírná kognitivní porucha
AN = Alzheimerova nemoc
ANCOVA = analýza kovariance
ANOVA = jednorozměrná analýza rozptylu
APOE = apolipoprotein E
APP = amyloidový prekurzorový protein
Arg = arginin
AUC = plocha pod křivkou
A β = beta amyloid
BAI = Beckova škála úzkosti
BDNF = Brain-derived neurotrophic factor
BNT = Bostonský test pojmenování
BVA = Blue Velvet Arena
CBAS = Česká studie stárnutí mozku
NIA-AA = National Institute on Aging-Alzheimer's Association
CDR = Clinical Dementia Rating
CDT = Test hodin
CJD = Creutzfeld-Jakobova choroba
CMP = cévní mozková příhoda
CNS = centrální nervový systém
CSF = cerebrospinální tekutina
CT = carboxy-terminal
Cys = cystein
eTIV = přibližný celkový intrakraniální objem
FTLD = frontotemporální lobární degenerace
GCA = Globální kortikální atrofie
GDS = Geriatrická škála deprese
HRM = analýza křivky tání s vysokým rozlišením
KL = KLOTHO
LTP = dlouhodobá potenciace
MANCOVA = vícerozměrná analýza kovariance
MAP = mikrotubuly asociovaný protein

MCI = mírná kognitivní porucha
mdMCI = vícedoménová mírná kognitivní porucha
MMSE = Mini-Mental State Examination
MPRAGE = magnetization-prepared rapid acquisition with gradient echo
MRI = magnetická rezonance
MTA = mediotemporální atrofie
naMCI = neamnestická mírná kognitivní porucha
NFL = lehká neurofilamenta
NGF = nervový růstový faktor
NIA-AA = Národního institut Alzheimerovské asociace
NT3 = neurotrofin 3
NTR = neurotrofinový receptor
PAI-1 = inhibitor aktivátoru plazminogenu-1
PCR = polymerázová řetězová reakce
PET = pozitronová emisní tomografie
PPA = primární progresivní afázie
PSEN = presenilin
P-tau = hyperfosforylovaný tau protein
p75^{NTR} = neurotrofinový receptor p75
RAVLT = Paměťový test učení
ROC = receiver operating characteristic
ROCFT = Rey-Osterriethova komplexní figura
SCD = subjektivní kognitivní pokles
SD = směrodatná odchylka
sdMCI = jednodoménová mírná kognitivní porucha
Simoa = single molecule array technology
SNP = jednonukleotidový polymorfismus
STP = krátkodobá potenciace
TMT = test cesty
TNF = tumor necrosis factor
tPA = aktivátor plasminogenu tkáňového typu
TRK = tyrosinkinázový receptor
TrkB = tyrosinkinázový receptor B
T-tau = celkový tau protein

Tukey HSD = Tukey's honestly significant differences test

VLDL = lipoprotein s velmi nízkou hustotou

WAIS-III = Wechslerova škála inteligence pro dospělé – třetí revize

WMS-III = Wechslerova paměťová škála – třetí revize

Obsah

1	ÚVOD	12
1.1	Neurodegenerativní onemocnění	12
1.2	Alzheimerova nemoc	13
1.2.1	<i>Kontinuum Alzheimerovy nemoci</i>	14
1.2.2	<i>Klinické subtypy AN</i>	17
1.2.3	<i>Metabolické biomarkery</i>	18
1.2.4	<i>Strukturální biomarkery</i>	25
1.2.5	<i>Kognitivní markery</i>	26
1.2.6	<i>Genetické markery</i>	35
1.3	Brain-derived neurotrophic factor	36
1.3.1	<i>Polymorfismus v genu pro BDNF</i>	37
1.3.2	<i>BDNF a jeho vliv na kognitivní funkce</i>	38
1.3.3	<i>BDNF a jeho interakce s $A\beta$</i>	39
1.3.4	<i>BDNF a epigenetické ovlivnění</i>	40
1.4	Apolipoprotein E	41
1.4.1	<i>Polymorfismus v genu pro ApoE</i>	42
1.4.2	<i>APOE a jeho vliv na kognitivní funkce</i>	43
1.4.3	<i>APOE $\epsilon 4$ a jeho interakce s $A\beta$</i>	45
1.4.4	<i>APOE $\epsilon 4$ a KLOTHO</i>	46
1.5	Interakce APOE a BDNF	47
2	CÍLE A HYPOTÉZY PRÁCE	49
3	METODIKA	50
3.1	Výzkumný soubor	50
3.1.1	<i>Výzkumný soubor studie 1</i>	50
3.1.2	<i>Výzkumný soubor studie 2</i>	51
3.2	Neuropsychologické vyšetření	52
3.3	Vyšetření prostorové orientace	52
3.4	Stanovení genetických polymorfismů v genech pro <i>APOE</i> a <i>BDNF</i>	54
3.5	Vyšetření magnetickou rezonancí a analýza dat	55
3.6	Statistická analýza výzkumné studie 1	56
3.7	Statistická analýza výzkumné studie 2	57
4	VÝSLEDKY	60
4.1	Výsledky studie 1	60
4.1.1	<i>Demografické charakteristiky</i>	60
4.1.2	<i>Kognitivní domény</i>	60
4.1.3	<i>MRI charakteristiky</i>	62

4.2	Výsledky studie 2.....	63
4.2.1	Demografické a neuropsychologické charakteristiky	63
4.2.2	Prostorová orientace.....	65
4.2.3	MRI charakteristiky a jejich asociace s prostorovou orientací.....	68
5	DISKUZE	72
5.1	Diskuze studie 1	72
5.2	Diskuze studie 2.....	75
6	ZÁVĚR	80
7	SOUHRN.....	81
8	SUMMARY.....	83
9	LITERATURA	85
10	SEZNAM PUBLIKACÍ.....	108
10.1	Původní vědecké práce <i>in extenso</i> , které jsou podkladem disertace.....	108
10.2	Přehledové články vztahující se k tématu disertace.....	108
10.3	Původní vědecké práce <i>in extenso</i> bez vztahu k tématu disertace	108
10.4	Přehledové články bez vztahu k tématu disertace	109
10.5	Monografie.....	109
10.6	Kapitoly v knize.....	110
11	PŘÍLOHY	111

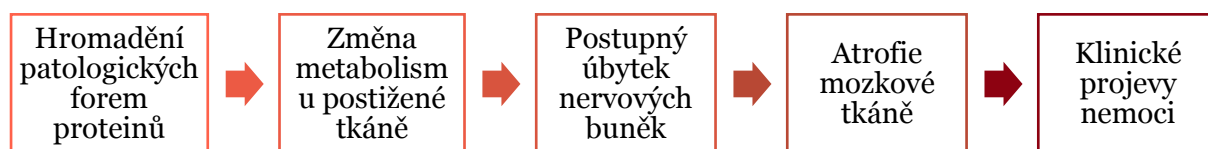
1 Úvod

1.1 Neurodegenerativní onemocnění

Neurodegenerativní onemocnění jsou heterogenní skupina onemocnění, pro kterou je charakteristické postupné poškozování a úbytek nervových buněk. Onemocnění z této skupiny se odlišují podle patologické formy proteinu, které stojí na začátku celé neurodegenerativní kaskády a z tohoto důvodu jsou tyto nemoci označovány jako *proteinopatie*. Rozdílné jsou rovněž oblasti centrální nervové soustavy, kde primárně k neurodegeneraci dochází.

V mozku existuje celá řada aktivních proteinů podílejících se na metabolismu mozkové tkáně, jejich správná funkčnost je klíčová pro fungování mozku jako celku. Specifikaci jednotlivých proteinů zajišťuje jejich biochemické složení (aminokyselinová sekvence v primární struktuře) a s tím související konformační změna, tedy sbalení do správného tvaru, které zajistí proteinu biologicky aktivní strukturu. Podobně jako ohnutým klíčem dveře neotevřeme, patologicky sbalený protein nemá v buňce své původní uplatnění a buňka jej musí odstranit. Pokud ale množství takových proteinů přesáhne určitou úroveň, buňka toto odstraňování již nezvládá a patologicky sbalené proteiny se intra nebo extracelulárně hromadí, narušují její metabolickou aktivitu a postupně buňka spustí mechanismy vedoucí k jejímu zániku (apoptóze) (Čechová et al., 2019).

K odumírání neuronů dochází v oblasti mozku specifické pro konkrétní neurodegenerativní onemocnění. Postupné, stále větší ubývání nervových buněk vede k narušování funkce příslušné oblasti, které se projevuje klinicky. Přestože až rozvoj prvních klinických příznaků je obvyklým důvodem, kvůli kterému pacient přichází k lékaři, k hromadění patologického proteinu dochází již desítky let před tím, než nemocný zaznamená první změny (Obrázek 1).



Obrázek 1 Schématické znázornění neurodegenerativních změn (upraveno dle Čechová et al. 2019).

1.2 Alzheimerova nemoc

Alzheimerova nemoc (AN) je progresivní neurodegenerativní onemocnění mozku, které se projevuje pomalým plíživým zhoršováním kognice, narušením integrity osobnosti a postupnou ztrátou soběstačnosti. AN je celosvětově nejčastější příčinou syndromu demence a na žebříčku příčin úmrtnosti uzavírá neslavnou první pěťici (Roth et al., 2018). Prevalence onemocnění AN roste exponenciálně s věkem. Dle dat z USA je nemocných s AN 3 % starších jedinců ve věku 65-74 let, 17 % ve věkové skupině 75-84 let a nad 85 let je nemocný již každý třetí až druhý člověk (Hebert et al., 2013).

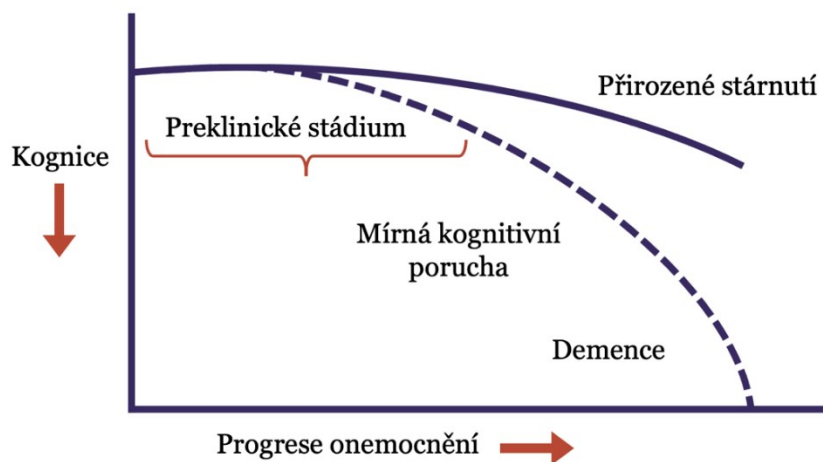
V České republice je aktuálně nemocných přes 160 000 a předpokládá se, že dalších 540 000 lidí se o ně musí každodenně starat. Prevalence AN rovněž roste s věkem, mezi osobami staršími 65 let je nemocný 1 ze 13 lidí, mezi osobami staršími 80 let je to již 1 z 5 osob a nad 90 let je to každý druhý. Nemoc častěji postihuje ženy, obvykle dvě ze tří nemocných (Česká alzheimerovská společnost, 2019). Tento fakt představuje obrovský celospolečenský problém, vytváří tlak na restrukturalizaci péče, vytvoření sociálních podpor pro pečující rodiny a ekonomicky výrazně zatěžuje rozpočet téměř každého moderního státu. Jen v České republice jsou náklady na péči pacienta 1,5 miliardy Kč při reportovaných 46tis. pacientech z údajů Všeobecné zdravotní pojišťovny. Tato fakta jsou také motivací a zdrojem silné touhy výzkumníků objevit konečně po 114 letech od popsání nemoci její prvotní příčinu, a s tím i tolik potřebnou kauzální léčbu této nemoci.

Přesnější by bylo dnes hovořit o Alzheimer-Fischerově nemoci, po obou lékařích, kteří o ni v roce 1907 publikovali odbornou studii a prezentovali ji tak široké veřejnosti. Alois Alzheimer byl přezdíván jako „psychiatr s mikroskopem“ pro svou zálibu v mikroskopii. V roce 1907 publikoval kazuistiku „*O zvláštní nemoci mozkové kůry*“ dnes slavné pacientky Augusty Deterové, u které popsal známky neurodegenerativní poruchy manifestující se extracelulárními amyloidovými deposity a do té doby neznámými klubky (tangles) v neuronech (Hippius & Neundörfer, 2003). Byl tak první, který prosazoval teorii, že příčina „duševního onemocnění“ je ryze biologická, a nikoliv čistě psychologická. Český rodák židovského původu Oskar Fischer publikoval téhož roku odbornou studii s obdobnými závěry, dokonce na vzorku 12 pacientů s kontrolní skupinou 10 osob, s obdobnými závěry. Nicméně zejména historické okolnosti způsobili, že Alzheimer se dočkal světového věhlasu, zatímco Fischer byl v roce 1941 zatčen

gestapem a odvezen do koncentračního tábora v Terezíně, kde roku 1942 zemřel. Jeho práce byla „znovuobjevena“ až v roce 2008 (Goedert, 2009).

1.2.1 Kontinuum Alzheimerovy nemoci

Nejnovější poznatky naznačují, že AN je ve své podstatě téměř celoživotním onemocněním, kdy syndrom demence představuje pouze terminální stádium AN. Velmi dlouho před prvními klinickými projevy, přibližně o 20 - 25 let dříve (Bateman et al., 2012), se ukládá patologická forma proteinu beta amyloidu ($A\beta$) v mozkové tkáni postiženého, který však nemá žádné subjektivní ani objektivní kognitivní obtíže. Toto období se nazývá **preklinické stádium** nemoci (Dubois et al., 2016; Sperling, Aisen, et al., 2011). Později si postižený začne změny subjektivně uvědomovat nebo je lze již objektivizovat při neuropsychologickém vyšetření. Je ale nadále zcela soběstačný v aktivitách denního života a takový stav se označuje jako mírná kognitivní porucha (= **prodromální stádium nemoci**) (Albert et al., 2011). Teprve ve chvíli, kdy jsou změny v kognici a chování natolik závažné, že pacient ztrácí svou soběstačnost, diagnostikujeme **syndrom demence** (Obrázek 2) (McKhann et al., 2011). Udává se, že nemocní přezívají průměrně 7-10 let s celkovou dobou nesoběstačnosti 5-8 let (Zanetti et al., 2009).



Obrázek 2 *Kontinuum Alzheimerovy nemoci* (upraveno dle Sperling et al, 2011; Albert et al, 2011).

1.2.1.1 Preklinické stádium

Preklinické stádium AN je charakteristické patofyziologickými změnami bez klinicky objektivizovatelného deficitu. První patofyziologické změny v mozkové tkáni nastávají přibližně 25 let před prvními klinickými projevy a patří mezi ně extracelulární akumulace senilních plak amyloidu beta ($A\beta$) a následně intracelulární tvorba

neurofibrilárních tangles tvořených hyperfosforylovaným proteinem tau (p-tau). Z hlediska kognitivních změn může docházet v průběhu postupujících změn ke zhoršování oproti dřívějšímu kognitivnímu výkonu, který je ovšem tak nenápadný, že jej dosud nebylo možno zachytit pomocí standardních neuropsychologických metod (Sperling, Aisen, et al., 2011). Někteří jedinci přesto mohou i tyto velmi nenápadné změny subjektivně pociťovat (Jessen, 2014). Koncept preklinického stádia AN je v současné době postaven výlučně na analýze specifických biomarkerů AN. V současné době má význam zejména pro výzkumné účely, prevenci a vývoj nových léků.

1.2.1.1.1 Subjektivní kognitivní pokles

Koncept **subjektivního kognitivního poklesu** (SCD; subjective cognitive decline) vychází z předpokladu, že i velmi mírné změny v kognici, charakteristické pro preklinické stádium, může jedinec zaregistrovat, přestože při standardní neuropsychologické diagnostice je není možno objektivizovat. Tito pacienti jsou ve zvýšeném riziku rozvoje mírné kognitivní poruchy (Jessen et al., 2014; Markova et al., 2019). Někdy se tomuto stádiu říká, že „pacient již ví, zatímco lékař ještě ne“ (Reisberg et al., 2008). Prevalence kognitivních stížností je mezi staršími jedinci relativně vysoká, ukazuje se, že při posuzování rizika kognitivního deficitu je klíčové, koho se ptát a na co se ptát. Progrese do stádia MCI je výrazně vyšší u klinické skupiny s SCD ve srovnání s populační skupinou. To znamená, že ve zvýšeném riziku je ten, kdo vyhledá kvůli SCD pomoc lékaře (Snitz et al., 2018). Také ten, kdo má SCD, je starší 60ti let a jeho kognitivní obtíže jej znepokojují (Jessen et al., 2020). Specifické stížnosti zahrnují stížnosti na obtíže s orientací v prostoru a na horší paměť v porovnání s vrstevníky. Kritériem jejich rizikovitosti ovšem je jejich recentní rozvoj a subjektivně vnímaná progrese (Markova et al., 2017, 2019).

1.2.1.2 Prodromální stádium

Prodromální stádium onemocnění představuje tzv. **mírná kognitivní porucha** (MCI; mild cognitive impairment). Ta je definována jako signifikantní pokles v alespoň jedné doméně kognitivních funkcí, měřeno standardizovanými neuropsychologickými testy o 1 – 1,5 směrodatnou odchylku (SD) pod průměrem věkově a vzdělanostně vázaných norem. Zároveň pacient nebo jeho blízké okolí referuje stížnosti na kognici, nejsou narušeny aktivity denního života a není přítomen syndrom demence (Albert et al., 2011; Petersen, 2004).

Klasifikace MCI vychází jednak z přítomnosti či absence mnestického deficitu, rozlišujeme amnestickou MCI (aMCI; amnesic MCI) a neamnestickou MCI (naMCI; nonamnesic MCI) (Petersen, 2004, 2007). A dále dle počtu narušených kognitivních domén na jednodoménovou MCI (sdMCI; single domain MCI), v případě poklesu v jedné kognitivní oblasti jako je paměť, pozornost, exekutivní funkce, jazyk nebo vizuospeciální funkce nebo vícedoménovou (mdMCI; multiple domain MCI), pokud je postižena více než jedna kognitivní doména (Petersen, 2004, 2007).

Tato klasifikace kognitivní poruchy byla nápomocná zejména pro predikci dalšího progresu nemoci. MCI je syndromologická jednotka a neříká nám nic o etiologii. Dlouho se předpokládalo, že aMCI je prodromální stádium pro AN, kdežto pacient s naMCI progreduje do jiných neurodegenerativních onemocnění (Petersen, 2004). Až zavedení stanovení biomarkerů *in vivo* umožňuje klasifikovat MCI ve světle své etiologie. Ukázalo se, že AN je klinicky mnohem více heterogenní onemocnění než se původně předpokládalo, a projevuje se tedy v narušení i jiných kognitivních domén nežli paměti a současně, že poruchou paměti se mohou manifestovat i jiná onemocnění (Schneider et al., 2009). Novější koncept si klade za cíl vymezit syndrom MCI vždy současně s jeho etiologií pomocí současného definování specifických biomarkerů, tedy např. MCI při AN (Albert et al., 2011).

1.2.1.3 Syndrom demence

Demence je získaný syndrom charakteristický postižením kognitivních funkcí již v takové hloubce a šíři, které způsobuje ztrátu soběstačnosti v aktivitách denního života a pacient se tak stává závislým na péči okolí. Syndrom demence se primárně rozvíjí na podkladě neurodegenerativního onemocnění nebo může vzniknout jako sekundární příčina v důsledku jiného primárního onemocnění, jako je například cévní mozková příhoda (CMP), mozkový tumor, hydrocefalus, traumatické poranění mozku nebo onemocnění autoimunní a zánětlivé (Hort, Rusina, et al., 2007).

Syndrom demence při AN je tedy terminálním stádiem onemocnění v důsledku rozsáhlých neurodegenerativních změn, které vedle výrazného kognitivního deficitu vedou v pozdějších stádiích k narušení chování a prožívání a následné ztrátě soběstačnosti (McKhann et al., 2011). V klinické praxi se pro zjednodušení užívá tzv. ABC definice, kdy ve stádiu syndromu demence jsou narušeny všechny tři oblasti: kognitivní funkce (**C**ognition), chování (**B**ehaviour) a aktivity denního života (**A**ctivity

of daily living). Ztráta soběstačnosti je arbitrárním kritériem pro diagnózu syndromu demence a jeho odlišení od stádia MCI (Wada-Isoe et al., 2020).

V praxi se stále relativně často setkáváme s pojmem „*stařecká demence*“, většinou v rozhovoru s pacienty nebo jejich rodinnými příslušníky, kteří tento pojem zmiňují v rodinné anamnéze. Toto označení původně vycházelo z mylného předpokladu, že demence je nevyhnutelnou součástí stárnutí. Stáří je ale etapa lidského života, demence je důsledek nemoci a nemusí spolu nevyhnutelně souviset. Během fyziologického stárnutí dochází nejvýrazněji k úbytku mozkové tkáně v oblasti, která kontroluje ukládání nových vzpomínek, proto má starší člověk problémy zapamatovat si nedávné události, naučit se nové informace nebo jména. Ale nikdy tato „benigní stařecká zapomnětlivost“ nevede ke ztrátě soběstačnosti (Kral, 1962). Termín stařecká demence je pozůstatek z dob, kdy nebyly příčiny syndromu demence důkladně prostudovány. Dnes již víme, že demence je vždy příčinou určitého onemocnění, proto by pojem stařecká demence neměl být v odborných kruzích používán.

1.2.2 Klinické subtypy AN

V klinickém projevu se AN může demonstrovat velmi heterogenně. V současné době se rozděluje několik klinických subtypů AN, na které je potřeba při diagnostice myslet. Klinická odlišnost jednotlivých subtypů AN je v důsledku neuropatologických změn v odlišných oblastech mozku, přestože podkladem těchto změn jsou stejné patologické proteiny. Jejich rozlišení vychází z neuropatologických a neurozobrazovacích studií, ve kterých byly opakovaně identifikovány čtyři subtypy AN: (1) typická s predominantním postižením hipokampů, (2) atypická AN s ušetřením hipokampů, (3) AN s predominantním postižením limbického systému a (4) AN s minimální atrofií. Z provedené metaanalýzy je patrné, že frekvence odlišných subtypů je relativně vysoká. Typická AN se vyskytuje přibližně v 55 %, AN, s predominantním postižením limbického systému ve 21 %, atypická AN s ušetřením hipokampů v 17 % a AN s minimální atrofií 15 % (Ferreira et al., 2020).

Pro (1) **typickou variantu AN** jsou první patofyziologické změny charakteristické v oblasti hipokampu a přilehlých mediotemporálních strukturách a na kognitivní úrovni jsou přítomny obtíže v oblasti vstřípivosti paměti. Typická varianta je nejčastější u pacientů s AN s pozdním počátkem, tedy s prvními klinickými obtížemi po 65. roce života. U pacientů s časným počátkem AN, tedy s prvními klinickými obtížemi před 65. rokem života častěji dochází k atypické prezentaci AN, (2) **atypická varianta**

s ušetřením hipokampů (*hippocampal sparing*). Mezi atypickou prezentaci patří **jazyková (logopenická) varianta** projevující se postižením řeči s dominující poruchou pojmenování (anomie), **zadní kortikální atrofie**, která se primárně klinicky projeví narušenými vizuospeciálními funkcemi a je relativně vzácná, a **frontální (behaviorální nebo dysexekutivní) forma AN**, která je charakteristická poruchou chování nebo deficitem v oblasti exekutivních funkcí. Ze všech subtypů postihuje atypická varianta AN častěji muže a jedince s vyšším počtem let vzdělání (Ferreira et al., 2020). V případě výrazného selektivního narušení paměti s dobře ušetřenými ostatními kognitivními oblastmi hovoříme o (3) **AN s predominantním postižením limbického systému** (*limbic predominant*). Tento subtyp ve srovnání s ostatními třemi častěji postihuje ženy a spíše ve vyšším věku (Ferreira et al., 2020). Posledním subtypem je (4) **AN s minimální atrofií**, kdy u pacientů klinicky pozorujeme lepší kognitivní výkonnost ve srovnání s ostatními subtypy a nižší počet let vzdělání (Ferreira et al., 2020). Nejrychlejší progresi nemoci byla pozorována u typické varianty a AN s predominantním postižením limbického systému (Ferreira et al., 2017), zatímco u AN s minimální atrofií byla progresi nejpomalejší (Byun et al., 2015).

Přestože existuje velmi vžitý stereotyp „typického“ pacienta s AN, ve skutečnosti je toto onemocnění velmi heterogenní a klinický obraz může i zkušeného klinika zmást. Současně má řada pacientů i více neurodegenerativních onemocnění najednou, což diagnostiku dále ztěžuje (Rohan et al., 2015). Proto se dnes diagnostická kritéria díky rozvoji moderních technik a metod opírají spíše o biologické markery onemocnění nežli o samotný klinický projev.

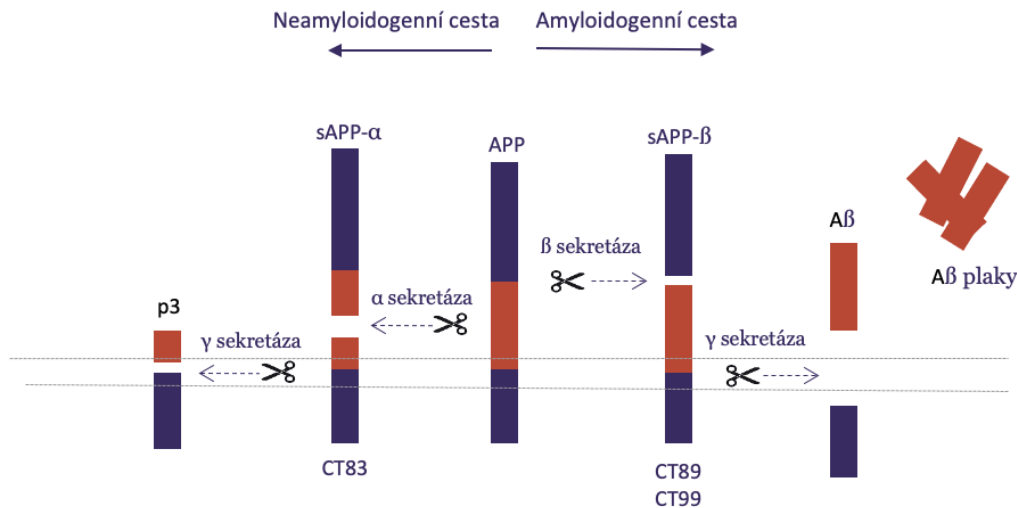
1.2.3 Metabolické biomarkery

Do nedávné doby byla diagnostika AN a dalších neurodegenerativních onemocnění závislá pouze na klinickém projevu, jejíž definitivní potvrzení bylo možné pouze post-mortem. V současné době představují metabolické biomarkery spolehlivý zdroj pro diagnostiku závažných neurodegenerativních onemocnění již během života pacienta. Identifikace spolehlivých biomarkerů je nezbytná pro zvýšení diagnostické přesnosti, monitoraci klinického stavu, přesnější výběr jedinců do klinických studií a s tím spojený i vývoj kauzální léčby a aplikaci preventivních opatření. Diagnostika AN je v současné době založena na stanovení přítomnosti specifických proteinů v mozkomíšním moku (CSF; cerebrospinal fluid), případně jejich zobrazení pomocí pozitronové emisní tomografie (PET). Obě tyto metody jsou relativně organizačně a technicky náročné

a mohou pacienta vystavit jistému riziku a dyskomfortu. Z tohoto důvodu se velmi dynamicky rozvíjí diagnostika AN z krevních vzorků pacienta (tzv. krevní biomarkery), které představují naději pro včasnou a rychlou diagnostiku a zároveň monitoraci jedinců ve zvýšeném riziku rozvoje AN (Hansson et al., 2018).

1.2.3.1 Amyloid beta

Senilní plaky jsou tvořeny patologickou formou amyloidu beta ($A\beta$). Protein $A\beta$ je tvořen prostřednictvím štěpení ze svého prekurzoru transmembránového amyloidového prekurzorového proteinu (APP). APP může být štěpen dvěma odlišnými dráhami se zcela odlišnými důsledky (Obrázek 3). V případě tzv. neamyloidogenní cesty je APP protein štěpen pomocí α sekretázy za tvorby solubilní formy APP ($sAPP-\alpha$), která má v nervové tkáni neuroprotektivní a neurotrofní funkci, a karboxyterminálního (CT; carboxy-terminal) fragmentu asociovaného s membránou, CT83 (Gakhar-Koppole et al., 2008). Pokud je ovšem extracelulární část APP štěpena β sekretázou, dochází k tvorbě dvou fragmentů: $sAPP-\beta$ a CT89 nebo CT99. CT99 může být následně štěpen komplexem γ sekretázy (obsahující nicastrin, anterior pharynx defective 1, presenilin enhancer 2, presenilin 1 nebo presenilin 2), čímž dochází k tvorbě $A\beta$ o délce mezi 38 a 43 aminokyselinami. Až 90 % tvoří isoforma $A\beta_{40}$ a 10 % forma náchylná k tvorbě fibril $A\beta_{42}$ (Nalivaeva & Turner, 2013). Fyziologická funkce $A\beta$ v centrálním nervovém systému (CNS) je podílet se na synaptické plasticitě a přežívání neuronů, velmi důležitá je ale jeho nízká koncentrace v řádech pikomolů (Pearson & Peers, 2006; Plant et al., 2003). Peptid $A\beta$ má schopnost auto-agregace, může tedy existovat ve formě monomer, dimer i oligomer, které následně mohou generovat fibrily, které mají strukturu β listů (*beta sheet*) a mají tendenci se ukládat a vytvářet extracelulární $A\beta$ plaky. $A\beta$ je velmi dynamický protein, který prochází změnami konformace v krátkých časových intervalech. Z APP vznikají nejdříve monomery a pak dimery, které dle nejnovějších poznatků nejvíce vytváří toxické oligomery. Z nich následně vznikají fibrily a poté $A\beta$ plaky. Diagnostické metody PET a analýza CSF identifikují zejména fibrilární $A\beta$ plaky, léčebně se však uvažuje o větším významu ovlivnit toxické oligomery. Tento proces je považován za počátek tzv. amyloidové kaskádové hypotézy (Selkoe & Hardy, 2016).



Obrázek 3 Schématické znázornění tvorby beta amyloidu ($A\beta$). Neamyloidogenní cestou je amyloidový prekurzorový protein (APP) štěpen α sekretázou na solubilní APP (sAPP α) a karboxyterminální fragment 83 (CT83). Amyloidogenní cestou dochází ke štěpení APP β sekretázou na sAPP β a CT89 a CT99. CT99 je následně štěpen γ sekretázou za tvorby $A\beta$ (upraveno dle Čechová et al. 2019).

Zvýšenou akumulaci $A\beta$ v nervové tkáni odráží snížené množství hladiny $A\beta_{42}$ v CSF. Právě tuto změnu oproti zdravým jedincům můžeme detekovat jako první mnoho let před prvními klinickými obtížemi, přestože ostatní biomarkery AN jsou stále v rámci normy (Buchhave et al., 2012). Nejdříve se snižuje vylučování $A\beta$ do CSF, což s odstupem vede k jeho zvýšené akumulaci v CNS viditelné později na PET. O něco přesnější predikci nástupu AN a odlišení od jiných neurodegenerativních onemocnění umožňuje stanovení poměru $A\beta_{42}/A\beta_{40}$, a to pravděpodobně díky normalizaci interindividuálních rozdílů v hladinách $A\beta_{42}$ a jeho uvolnění do CSF. Při porovnání ROC (receiver operating characteristic) křivek dosahuje stanovení $A\beta_{42}$ v CSF dobré senzitivity 83 % a specifity 83 %, ale poměr $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ dokonce velmi dobré úrovně senzitivity 97 % a specifity 88 % (Hansson et al., 2007; Janelidze et al., 2016).

Snížené hladiny $A\beta_{42}$ v CSF predikují kortikální akumulaci $A\beta$ v mozkové tkáni detekovatelnou pomocí amyloid PET za aplikace radioligandu Pittsburgské substance, Flutemetamolu, Fluorbetabenu a Fluorbetapiru (Vallabhajosula, 2011). Amyloidová PET je velice senzitivní a minimálně invazivní technologie pro detekci přítomnosti fibrilární $A\beta$ v mozkovém kortexu *in vivo*, nicméně hustota amyloidních plak nekoreluje spolehlivě se stupněm neurodegenerace ani s kognitivním poškozením pacienta, a v čase je spíše stabilní (Klunk et al., 2006). Nálezy akumulace $A\beta$ v subkortikálních oblastech (oblast striata) jsou však prediktorem progresu do stádia MCI (Hanseeuw et al., 2018). Při

porovnání post-mortem histopatologie s výsledkem amyloidové PET dosahuje vysoké senzitivity 88-92 % i specifity 88-90 % (Salloway et al., 2017).

Nové ultrasenzitivní technologie se zaměřují na vývoj esejí pro detekci A β v krevní plazmě nebo séru. Pomocí technologie Simoa (single molecule array) bylo naměřeno snížené množství A β 42 i poměru A β 42/A β 40 v krevní plazmě u jedinců v preklinickém stádiu AN, nicméně korelace s biomarkery v CSF se ukázala jako poměrně nízká (A β 42: $r=0,18$, poměr A β 42/ A β 40: $r=0,38$; $p < 0,001$). Stejně tak senzitivita 76 % a specifita 75 % pro poměr A β 42/ A β 40 pro predikci CSF hladin a pro predikci kortikálního amyloidu senzitivita 70 % a specifita 78 %, které se nezdají být pro spolehlivou diagnostiku dostatečné (Verberk et al., 2018). Hlavní výzvou stanovení A β v plazmě nebo séru je vazba nebo maskování plazmatickými bílkoviny.

V současné době má tedy vyšetření přítomnosti patologie A β důležité místo zejména v oblasti výzkumu AN, kdy spolehlivě přispívá k odlišení od jiných etiologií. V oblasti klinické je ale jeho přínos diskutabilní vzhledem k absenci kauzální léčby. Stejně tak otázka sdělování výsledků vyšetření pacientovi je stále předmětem rozsáhlých diskusí pro její etickou rovinu. Změnu přinese registrace nových léků nebo další pokroky v primární a sekundární prevenci.

1.2.3.2 Fosforylovaný tau protein

Neurofibrilární tangles jsou intracelulárně tvořeny hyperfosforylovanou formou proteinu tau (P-tau). Tau protein je hlavní s mikrotubuly asociovaný protein (MAP) v axonu nervových buněk. Hlavní funkcí MAP proteinů je jejich interakce s tubulinem a podpora tvorby a stabilizace mikrotubulů. Fosforylovaný tau protein podporuje polymerizaci mikrotubulů, ale v případě hyperfosforylace dochází k poklesu jeho biologické aktivity. U pacientů s AN je tau hyperfosforylován třikrát až čtyřikrát více než v mozku zdravého člověka, tím dochází k polymerizaci do párových helikálních filament a vytváří se neurofibrilární tangles. Dochází k rozpadu mikrotubulů, narušuje se axonální transport a spouští se kaskáda vedoucí ke smrti neuronů (Alonso et al., 1994; Grundke-Iqbal et al., 1986).

Rozpad nervových buněk se proto projeví zvýšenou hladinou P-tau v CSF oproti zdravým kontrolám, k diagnostice AN se nejčastěji užívá P-tau na threoninu 181 (P-tau181) (M. Jensen et al., 1995; Lehmann et al., 2014). Zvýšené hladiny P-tau181 dokážou odlišit pacienty s AN od kontrol se senzitivitou okolo 80 % a specifitou 92 %

(Blennow, 2004). Na rozdíl od A β 42, P-tau181 reflektuje stupeň neurodegenerace a jeho zvýšené množství predikuje kognitivní pokles (Thomann et al., 2009) a konverzi do stádia demence (Andersson et al., 2008). Zvýšené hladiny v CSF byly pozorovány i u jiných neurodegenerativních onemocnění, jako je frontotemporální lobární degenerace (FTLD) (Marelli et al., 2015). Z tohoto důvodu bylo cílem identifikovat i jiné isoformy proteinu P-tau, které by mohly být více specifické pro AN. Zdá se, že tohoto cíle se podařilo dosáhnout s P-tau na threoninu 217 (P-tau217), jehož hodnota byla u pacientů s AN několikanásobně vyšší než hodnota P-tau181 ve srovnání se zdravými kontrolami. Při ROC analýzách dosahovala hodnota plochy pod křivkou (AUC) 96 % pro P-tau217, zatímco pro P-tau181 pouze 79 % (Barthélemy et al., 2020; Hanes et al., 2020).

Opět díky vývoji ultrasenzitivních technologií se podařilo dosáhnout detekce P-tau v krevních vzorcích a přináší obdobně dobré výsledky jako stanovení P-tau v CSF. Plazmatické hladiny P-tau181 se ukázaly jako spolehlivé pro odlišení jedinců s AN od jedinců s FTLD (AUC = 0,89), jedinců s pozitivní a negativní amyloidovou PET (se senzitivitou 89 % a specifitou 85 %) a zvýšené hladiny P-tau181 reflektovaly stupeň neurodegenerace dle Braakových stádií a rychlejším kognitivním poklesem (Thijssen et al., 2020). Plazmatické hladiny P-tau217 také spolehlivě rozlišují AN od jiných neurodegenerací s vysokou přesností (AUC = 0,96) a to dokonce s vyšší než plazmatický P-tau181 (AUC = 0,81) (Palmqvist et al., 2020). V longitudinálním sledování korelovaly zvyšující se hladiny plazmatického P-tau217 s rychlejším poklesem kognitivní výkonnosti a vyšším stupněm neurodegenerace (Mattsson-Carlgrén et al., 2020). Plazmatické hladiny P-tau tak představují slibný biomarker pro diagnostiku AN i monitoraci progresu nemoci v čase, vzhledem k možnosti (a ochotě pacientů) odebrat krevní vzorky od pacientů opakovaně.

1.2.3.3 Celkový tau protein

Celkový tau protein (T-tau) odráží hodnotu proteinu tau, který není hyperfosforylován, ale vzhledem k tomu, že je důležitou součástí axonu neuronů, jeho zvýšené hladiny v CSF reflektují rozpad nervových buněk. Je tak zvýšen u neurodegenerativních onemocnění, ale i akutně například u CMP. V současné době se proto v diagnostice AN stanovuje i hodnota T-tau, která reflektuje neurodegeneraci, přestože samostatná hodnota není pro AN specifická oproti P-tau (Blennow & Hampel, 2003). Zvýšené hladiny ve srovnání s kontrolami vidíme například také u FTLD (Green et al., 1999). Obvykle velmi vysoké hladiny tau proteinu vidíme u velmi rychle

progredujících onemocnění a stavů jako je amyotrofická laterální skleróza nebo CMP a extrémně vysoké hodnoty jsou pozorovány u Creutzfeldt-Jakobovy choroby (CJD; Creutzfeldt-Jakob disease) (Hesse et al., 2001; Scarafino et al., 2018; Wang et al., 2010). Podobně jako se stanovuje poměr A β 42/A β 40, je výhodné stanovit i poměr P-tau/T-tau, který je například u CJD až dvacetinásobně nižší vzhledem k vysokým hladinám T-tau, ale normálním hodnotám P-tau, což kontrastuje s nálezy u AN (Riemenschneider et al., 2003). Během fyziologického stárnutí jsou také v důsledku přirozeného úbytku nervových buněk pozorovány zvýšené hladiny T-tau, přesto nedosahují takové úrovně jako v případě neurodegenerace při AN (Glodzik-Sobanska et al., 2009).

Plazmatické hladiny T-tau je možno pomocí ultrasenzitivních technologií stanovit, ale jejich hodnota nekorelovala s výsledky měření T-tau z CSF, přestože zvýšené hladiny v plazmě značily riziko pro rozvoj AN (Pase et al., 2019). V longitudinálním sledování byly vyšší hladiny T-tau rizikové pro kognitivní pokles, ale nepředstavovaly zvýšené riziko pro progresi ze stádia MCI do stádia syndromu demence. Zároveň nebyla pozorována žádná souvislost s výsledkem amyloidové PET (Mielke et al., 2017). T-tau protein nese informační hodnotu zejména v kontextu dalších biomarkerů.

1.2.3.4 Lehká neurofilamenta

Lehká neurofilamenta (NFL; neurofilament light) patří mezi intermediální filamenta, které tvoří hlavní složku cytoskeletu neuronů a jsou klíčová pro udržování homeostázy a synaptický přenos. V případě, že dojde k poškození axonů, mohou se řetězce neurofilament uvolňovat do extracelulárního prostoru a díky své velmi nízké molekulové hmotnosti prostupují do CSF i do krve, kde mohou být detekovány (Olsson et al., 2019). Důležité je, že hladiny NFL v CSF a krevním séru spolu silně korelují, proto představují nadějný biomarker axonálního poškození (Disanto et al., 2017). Zvýšené hladiny NFL byly pozorovány v reakci na akutní mozkovou komoci u sportovců (Shahim et al., 2018), ale i u různých neurologických onemocnění jako například roztroušené sklerózy (Disanto et al., 2017), amyotrofické laterální sklerózy, multisystémové atrofie, FTLD i AN (Gaetani et al., 2019). Výhodou NFL jako biomarkeru je, že je velmi dynamický, senzitivní pro axonální poškození, ale není specifický. Stupeň neurodegenerace odráží hodnota T-tau, tak v čem může být NFL přínosný? Zatímco hodnoty T-tau v CSF reflektují neurodegeneraci závislou na neuronech postižených A β , NFL v CSF se zdá být slibným biomarkerem odumírání neuronů poškozených akumulací A β , tak i těch na A β nezávislých, kdy k odumírání neuronů dochází i v důsledku jiných

mechanismů (Gaetani et al., 2019). Ukazuje se, že hladiny NFL by tak mohly sloužit jako velmi časný marker progresu onemocnění, kterou protein tau ještě nereflektuje. Kognitivně zdraví starší jedinci s vyšší hladinou NFL v CSF mají třikrát vyšší pravděpodobnost rozvoje MCI během čtyř let. Vztah mezi hladinami T-tau ani P-tau a rizikem rozvoje MCI nebyl pozorován (Kern et al., 2019).

Nejnovější poznatky ukazují, že velmi spolehlivým prediktorem kognitivního poklesu a rozvoje syndromu demence u pacientů ve stádiu MCI je kombinace plazmatických hladin biomarkerů NFL a P-tau181. Ve čtyřletém sledování tato kombinace předpověděla klinickou progresi s vysokou pravděpodobností ve dvou nezávislých kohortách (AUC = 0,82-0,95) (Cullen et al., 2020).

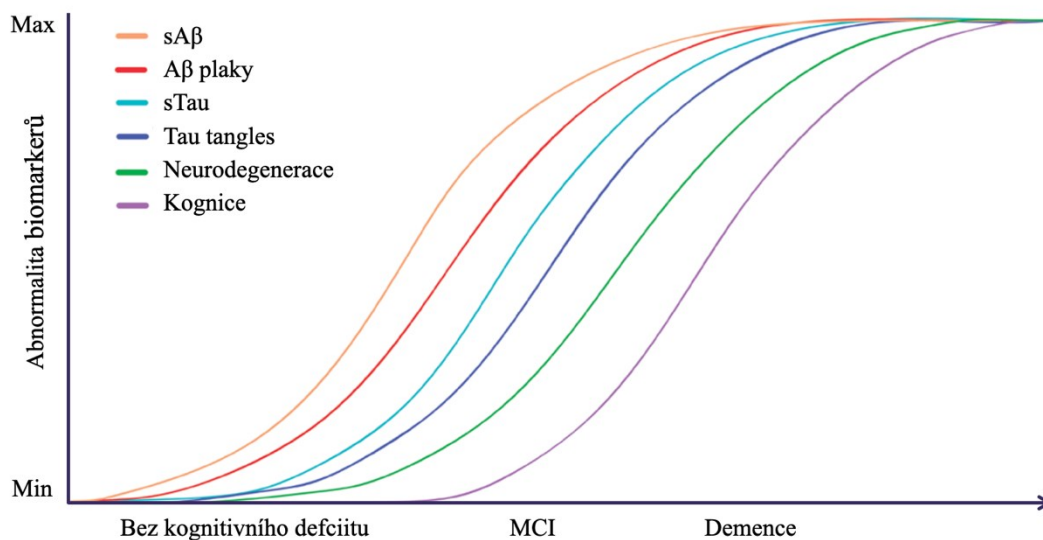
1.2.3.5 AT(N) kritéria

První detekovatelné patofyziologické změny AN se vyskytují nejméně 20 let před nástupem prvních klinických projevů. Na základě toho předpokladu byla zavedena nová klasifikace AT(N), která se zcela výhradně opírá o přítomnost patologických forem proteinů (Jack, Bennett, et al., 2018). AT(N) diagnostická kritéria vnímají AN jako biologickou entitu a nereflektují klinický fenotyp onemocnění. První změny v charakteristickém kontinuu zahrnují akumulaci A β plak v mozkové kůře, které se odráží specifickými změnami v CSF - nízkou koncentrací A β 42 nebo přesněji nízkým poměrem A β 42/A β 40 (Blennow & Hampel, 2003), lze je také *in vivo* vizualizovat pomocí amyloidové PET (Jack et al., 2013). Tyto biomarkery jsou v klasifikaci AT(N) označeny „A“. Po akumulaci A β plak následuje akumulace neurofibrilárních tangles tau v entorhinální kůře a hipokampu, klíčových strukturách pro kódování a ukládání nových verbálních, neverbálních a prostorových informací do deklarativní paměti (Braak & Braak, 1995). Neurofibrilární tangles se odrážejí vysokou koncentrací P-tau v CSF (Blennow & Hampel, 2003) a lze je vizualizovat *in vivo* zobrazením pomocí tau PET (Jack, Wiste, et al., 2018). Tyto biomarkery jsou v klasifikaci AT(N) označeny „T“. Agregovaný (celkový) tau ve strukturách mediálního temporálního laloku vede k synaptické dysfunkci a neurodegeneraci (poškození neuronů) v těchto oblastech, které lze vizualizovat *in vivo* strukturním zobrazením magnetickou rezonancí (MRI; magnetic resonance imaging) (atrofie jako projev neurodegenerace) nebo fluorodeoxyglukózovým PET (hypometabolismus v důsledku neurodegenerace) (Jack et al., 2013) a odráží se ve vysoké koncentraci T-tau a NFL v mozkomíšním moku (Blennow & Hampel, 2003; Dhiman et al., 2020). Tyto biomarkery jsou v klasifikaci AT(N) označeny „(N)“ pro

neurodegeneraci. AT(N) klasifikace je primárně určená k výzkumným účelům v oblasti klinického testování nových léků AN. V případě úspěšného splnění primárního cíle tak jistě rychle pronikne i do klinické praxe.

1.2.4 Strukturální biomarkery

Vlivem akumulace patologických bílkovin dochází k postupnému narušování buněčné homeostázy a spuštění obranných mechanismů vedoucích k apoptóze. Od jednotlivých buněk se postupně šíří a dochází k odumírání rozsáhlých oblastí mozku, které se v čase projeví i při strukturálním zobrazení mozku atrofií mozkové tkáně. V charakteristickém kontinuu tak dochází po extracelulárním hromadění A β a vytvářením A β plak, k intracelulární tvorbě neurofibrilárních tau tangles a k neurodegeneraci mozkové tkáně (Jack et al., 2013; Leuzy et al., 2018) (Obrázek 4).



Obrázek 4 *Hypotetický model kontinua biomarkerů Alzheimerovy nemoci. Předpokládá se, že A β je abnormální jako první v patologickém kontinuu – solubilní A β (sA β) stanovením hladin v CSF dříve nežli A β plaky pomocí amyloidové PET. Následně je patrna abnormální hodnota proteinu Tau – solubilní (hyperfosforylovaným) protein Tau (sTau) dříve v CSF a později Tau tangles pomocí Tau PET. Poté neurodegenerace mozku – celkovým Tau proteinem, MRI nebo FDG PET. A nakonec je patrné narušení kognice (upraveno dle Jack et al., 2013; Leuzy et al., 2018).*

Atrofie mozku je identifikována jako rozšíření sulků a zmenšení gyrů s významně sníženou hmotností mozku. Tyto změny lze během života detekovat strukturálními zobrazovacími technikami, jako je MRI, která umožňuje kvantifikaci atrofie díky své schopnosti získávat snímky ve vysokém rozlišení s dobrými kontrastními vlastnostmi měkkých tkání. Studie využívající MRI identifikovaly různé vzorce cerebrální atrofie u různých neurodegenerativních onemocnění (Whitwell, 2010). V případě typické varianty AN dochází k primární neurodegeneraci v mediálních temporálních oblastech

mozku, strukturální změny se šíří od transentorhinálního a entorhinálního kortexu, přes limbické struktury (hipokampus, amygdala) do prefrontálního a dále do okcipitálního kortexu. Postup atrofie mozku koreluje s neuropatologickým šířením neurofibrilárních tangles dle Braakových stádií (Braak et al., 2011). V klinické praxi se hodnotí několik oblastí s cílem diferenciatně diagnostické úvahy, vyloučení odlišné než neurodegenerativní etiologie (mozkový tumor, CMP, hydrocefalus) a zhodnocení stupně atrofie v čase. Ukazuje se, že zejména atrofie v oblasti hipokampu a entorhinálního kortexu je riziková pro rozvoj kognitivního deficitu a progresi nemoci ze stádia syndromu MCI do demence při AN (De Leon et al., 1989; Jack et al., 2004).

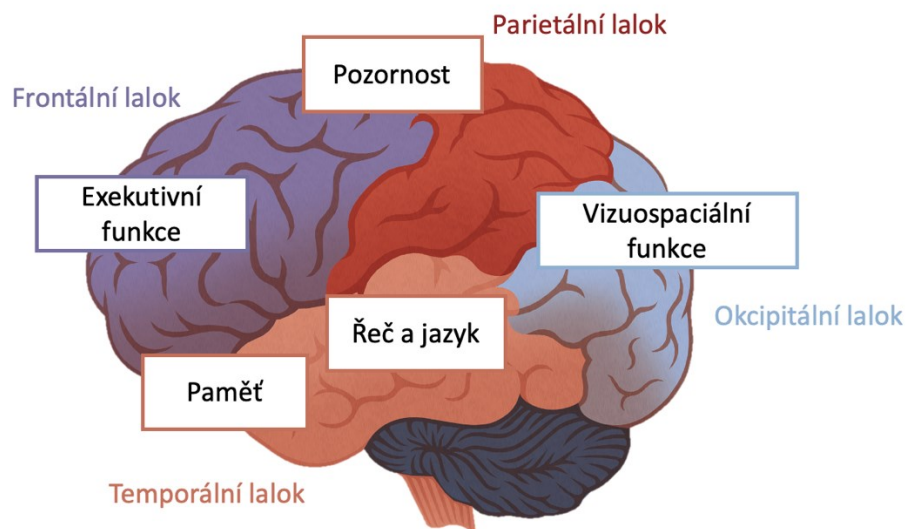
K vizuálnímu hodnocení se užívají tzv. vizuální škály, které hodnotí lékař na škále 0 žádná atrofie – 3(4) těžká atrofie. Bylo vyvinuto několik vizuálních škál pro hodnocení oblastí citlivých k atrofii u řady různých neurodegenerací. Obvykle se hodnotí globální kortikální atrofie (GCA; global cortical atrophy) (Pasquier et al., 1996), mediotemporální atrofie, tzv. Scheltesova škála (MTA; mediotemporal atrophy) (Scheltens et al., 1992), Koedamovo skóre parietální atrofie (Koedam et al., 2011) a Fazekasova vaskulární škála pro zhodnocení přítomnosti vaskulárních změn (Fazekas et al., 1987). Pro detailnější charakter změn v oblasti mediotemporálních oblastí se hodnotí atrofie entorhinálního kortexu, perirhinální kortexu a hipokampu (Urs et al., 2009). Pro odlišení AN od FTLD se dále hodnotí frontální kortikální oblasti jako přední temporální lalok, přední cingulární kortex a orbitofrontální kortex (Davies et al., 2009). Hodnocení cerebrální atrofie tak představuje rychlou a relativně nenáročnou cestu pro diagnostiku v klinické praxi, kdy bohužel stále není vždy možnost stanovit specifické biomarkery (zejména pro jejich invazivní charakter nebo finanční náročnost) (Harper et al., 2015).

1.2.5 Kognitivní markery

Kognitivní funkce představují poznávací a výkonovou komponentu lidského mozku, řadíme je mezi tzv. vyšší funkce mozku, jejichž správná funkce nám pomáhá reagovat na nároky každodenního života, poznávat i objevovat nové a uchovávat již naučené.

Jednotlivé kognitivní funkce mají své strukturální koreláty (Obrázek 5). S jistou nadsázkou tak pro neuropsychologa představuje testování kognitivních funkcí podobnou funkci jako pro neurologa testování reflexů neurologickým kladívkem a zjištění poruchy je vodítkem pro určení, v které části mozku je patologie přítomna. Vyšší funkce mozku jsou z pohledu neurovědy stále velkou neznámou, a proto i jejich testování není tak

snadné a jednoznačné pro interpretaci. Při kognitivních procesech se aktivuje širší neuronová síť v celém kortexu, a proto je obtížné určit lokalizaci oblasti kognitivního postižení s vysokou přesností. Zároveň se ukazuje, že s rozvojem senzitivnějších neuropsychologických metod, dochází k zachycení velmi mírných změn v kognici, které vznikají v důsledku narušeného metabolismu dané tkáně, nikoliv až výraznějších strukturálních změn zachytitelných pomocí MRI (Rentz et al., 2013). Při využití senzitivních metod by tak pomyslné kontinuum AN ovlivnilo posloupnost v diagnostice na pořadí: metabolické – kognitivní – strukturální markery.



Obrázek 5 Ilustrativní zobrazení kognitivních funkcí a odpovídajících strukturálních korelátů (upraveno dle Čechová et al., 2019).

1.2.5.1 Paměť

Paměť je schopnost ukládat, uchovávat a vybavovat informace v nervovém systému. Je to zcela klíčová kognitivní doména pro existenci živočichů. Z hlediska biologie se definuje jako změna chování na základě předchozí zkušenosti. To můžeme považovat za základní schopnost pro přežití organismu v přírodě (Crystal & Glanzman, 2013). Existuje několik způsobů, jak paměť dělit a třídit: dle časového hlediska (krátkodobá, dlouhodobá), dle obsahu (explicitní nebo implicitní) nebo samotného procesu (vštěpování, konsolidace, znovuvybavení). Dělení paměti není umělý koncept. Vychází z poznatků o neurofiziologii paměti, které jsme v posledních 100 letech získali od neurobiologických studií animálních modelů, přes kazuistické případy amnestických pacientů a následných post-mortem studií, po *in vivo* zobrazení neurostrukturálních korelátů paměťových procesů (Squire, 2004).

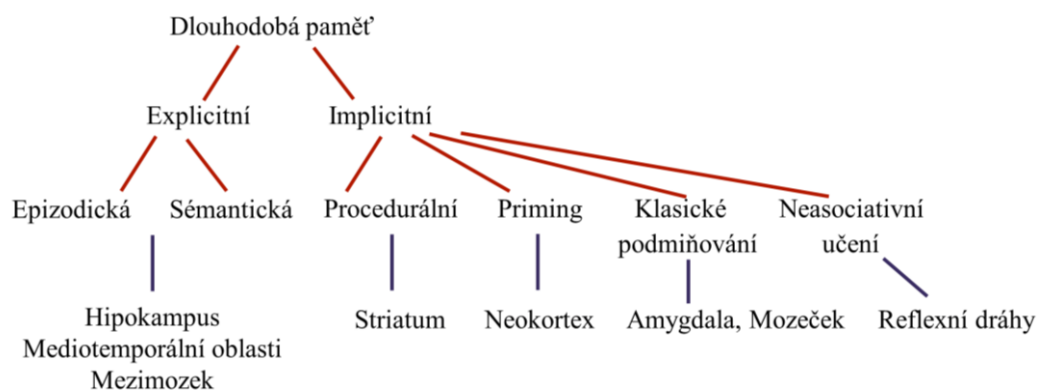
První hypotézu o souvislosti délky paměťové stopy s neurofyziologickými změnami na synapsích postuloval Donald O. Hebb v roce 1949. Tvrdil, že krátkodobá paměť vzniká na podkladě dočasné elektrické aktivity nervových buněk, kdy presynaptický neuron po určitý časový interval od původní stimulace opakovaně excituje postsynaptický. Dlouhodobá paměť vzniká na podkladě mechanismů krátkodobé paměti, kdy musí docházet k dlouhodobější stimulaci neuronů vedoucí k strukturálním změnám v synapsi mezi danými neurony (Hebb, 1949). Později Hebbovu teorii ověřil a rozšířil světoznámý neurovědec Eric Kandel. Studoval změny na synapsích v souvislosti s učením na modelu Zeje kalifornského (*Aplysia californica*), jehož výhodou je jednoduchá nervová soustava s velkými snadno identifikovatelnými neurony, umožňující studování dějů na synapsích. Kandel zjistil, že opakovanou taktilní stimulací (proces habituace) nebo opakovaným šokováním do ocásku zeje (proces senzitivace) dochází ke změně počtu synaptických spojení, což byl jeden z prvních důkazů synaptické plasticity (Castellucci et al., 1970). Jeho studie významně přispěly k poznatku, že délka paměťové stopy je určována skrze odlišné neurochemické změny na synapsích. To, zda si určitou informaci zapamatujeme krátkodobě nebo dlouhodobě, determinuje to, zda dojde k tzv. krátkodobé potenciaci (STP; short-term potentiation) nebo dlouhodobé potenciaci (LTP; long-term potentiation) na synapsích neuronů, která vede k proteosyntéze a výraznější strukturální změně (Bliss & Lømo, 1973). Krátkodobé informace jsou tedy uchovány dočasně a pak ztraceny, ale dlouhodobé jsou ukládány ve složité síti mozkových struktur, kterým se stále snažíme porozumět.

1.2.5.1.1 Explicitní a implicitní paměť

Dlouhodobou paměť dále dělíme dle obsahu na informace, které můžeme explicitně verbálně vyjádřit (deklarativní paměť) nebo jsou součástí implicitního obsahu (nedeklarativní paměť), který se učíme neverbálně (Squire, 1992). V klinické praxi se psychologové setkávali s případy pacientů s těžkou poruchou paměti, kteří si nebyli schopni zapamatovat nedávné události nebo aktuálně prezentované informace, přestože se dokázali učit novému prostřednictvím procedurální paměti, primingu, klasického podmiňování nebo neasociativního učení. U takového pacienta se projeví schopnost naučit se novému tak, že se bude zlepšovat ve výkonu při opakování stejného úkolu, přestože subjektivně bude popírat, že by se s takovým úkolem kdy setkal (Baddeley, 2002). Známy příklad byl popsán již v roce 1911 švýcarským neurologem a psychologem Édouardem Claparédem. Při setkání s pacientkou, která nebyla schopna

zapamatovat si lékařovu tvář ani jméno, skryl v ruce špendlík a při podání ruky ji píchl. Při opakovaném setkání s lékařem si její pacientka stále nepamatovala, ale odmítla mu ruku na pozdrav podat (Nicolas, 1996). Nejznámějším případem je ale zřejmě pacient H. M. (Henry Gustav Molaison), který v důsledku bilaterální epileptochirurgické resekce mediotemporálních oblastí mozku ztratil schopnost zapamatovat si nové informace, přestože jeho procedurální paměť zůstala ušetřena. Při opakování zrcadlového obkreslování hvězdice se v úkolu zlepšoval (zkracoval se čas úspěšného dokončení úkolu), přestože si nebyl schopen zapamatovat jednotlivá sezení nebo dřívější setkání s výzkumníkem. Starší události, například z dětství, si ale pamatoval (Milner, 1962).

V neuropsychologické diagnostice a z hlediska kognitivních poruch u neurodegenerativních onemocnění se setkáváme s deficitem v oblasti deklarativní paměti, která je zpracovávána v mediotemporálních oblastech mozku. Oproti tomu implicitního učení, které u neurodegenerací narušené spíše nebývá, se účastní evolučně starší subkortikální oblasti mozku (Obrázek 6) (Squire, 2004).



Obrázek 6 Taxonomie dlouhodobé paměti a její neuronální koreláty (upraveno dle Squire, 2004).

1.2.5.1.2 Epizodická a sémantická

Rozdělení deklarativní paměti dle uchovávaného obsahu je opět výsledkem případu z praxe, který později umožnil odhalit odlišné neuronální strukturální koreláty těchto dvou podtypů paměti. Johannes M. Nielsen se ve své praxi setkával s pacienty, u nichž pozoroval dva druhy amnézie. Jedna se týkala ztráty osobních zážitků a zkušeností, tzv. časová amnézie, druhá vedla ke ztrátě paměti pro osvojená fakta, tzv. kategorická amnézie (Nielsen, 1958). Na základě těchto pozorování rozdělil neurovědec Endel Tulving v roce 1972 dlouhodobou paměť na dva funkčně odlišné paměťové systémy, epizodický a sémantický (Tulving, 1972). Epizodická paměť obsahuje události vztažené ke konkrétnímu času a místu v minulosti. Tedy obsahuje informace například o tom „co

jste dělal minulý víkend?“. Sémantická paměť obsahuje sémantické znalosti a fakta o světě kolem nás, tedy vyvolá informace například na otázku „Jaké je hlavní město Tasmánie?“.

Tak jak délku paměťové stopy určuje aktivita na synapsích, obsahově dochází spíše k lokalizaci v odlišných strukturách mozku. Proces konsolidace paměťové stopy je závislý na oblasti v mediálním temporálním laloku, jako je hipokampus a entorhinální kortex (Alvarez & Squire, 1994). Po konsolidaci paměťové stopy dochází k jejímu postupnému ukládání do neokortexu (Yamashita et al., 2009). Oproti tomu proces znovuvybavení recentní stopy je sice ještě částečně závislý rovněž na hipokampu, ale u dlouhodobé stopy je modulován zejména skrze prefrontální kortex (Takashima et al., 2006). Pro klinickou praxi jsou proto klíčové poznatky o strukturálních korelátech jednotlivých typů a procesů tvorby paměťové stopy, které mohou reflektovat v případě narušení daného typu paměti oblast mozku, kde dochází patologickým změnám a být tak užitečné pro diferenciativně diagnostickou úvahu.

S poruchou konsolidace epizodické paměti se nejčastěji setkáváme u pacientů s typickou variantou AN (hipokampální amnézie). Naopak výbavnost z dlouhodobé paměti, kde jsou uloženy starší vzpomínky, bývají u AN dlouho ušetřeny. Typický pacient s AN si proto správně nevybaví, co měl předchozí den k obědu nebo co dělal o víkendu, přestože nemá problém vyprávět o událostech z mládí nebo útlého dětství. Ačkoliv i tyto informace v důsledku postupující neurodegenerace později ztrácí. Narušení sémantického obsahu není pro pacienty s AN typické, možná proto se setkáváme s těžce amnestickými pacienty, kteří nemají problém i do pozdějších stádií onemocnění luštit křížovky.

1.2.5.2 Pracovní paměť a pozornost

Pracovní paměť je schopnost jedince dočasně udržet v mysli určité množství informací a zároveň být schopen s nimi mentálně manipulovat (Baddeley, 1992). Pracovní paměť může být rozdělena na několik na sobě nezávislých komponent. Baddeley vytvořil model rozdělující pracovní paměť na čtyři komponenty: (1) centrální exekutivu, která je řídicí složkou pro dva podřízené subsystémy se specifickým obsahem, (2) fonologickou smyčku, důležitou pro verbální a akustické informace, a (3) vizuospaciální náčrtník, který zpracovává zrakově-prostorové informace. Poslední složkou je (4) epizodický buffer, který dočasně integruje informace z obou subsystémů a zároveň z dlouhodobé paměti.

Tyto systémy umožňují souběžnou mentální operaci v pracovní paměti za předpokladu úlohy využívající odlišné komponenty (Baddeley, 2000; Baddeley & Hitch, 1975).

Pozornost je kognitivní proces umožňující jedinci zaměřit se na určitý podnět a zároveň ignorovat podněty jiné. Důležitou vlastností pozornosti je její kapacita, tedy množství informací, které dokážeme v jeden moment vnímat. Pozornost můžeme dělit na bezděčnou, kdy nekontrolujeme podněty, které naši pozornost zaujmou, a pozornost záměrnou, což je schopnost cíleně se zaměřit na jeden nebo dva podněty, zatímco potlačujeme jiné rušivé elementy (koncentrace pozornosti). Další procesy, které můžeme v rámci zaměřené pozornosti hodnotit, jsou její trvání (vigilance), tedy schopnost udržet pozornost po určitou dobu, rozdělení pozornosti, tedy schopnost reagovat na více úkolů najednou nebo schopnost vykonávat více podúkolů v rámci jednoho většího, a schopnost přesouvat zaměření pozornosti z jednoho úkolu na druhý (Lezak et al., 2012).

Neuronální oblasti aktivované během úlohy na pracovní paměť a pozornost zahrnují dorzolaterální prefrontální kortex a frontoparietální kortex, včetně zapojení subkortikálních oblastí jako bazálních ganglií a mozečku (Emch et al., 2019; Rottschy et al., 2012).

1.2.5.3 Exekutivní funkce

Exekutivní funkce zahrnují několik procesů. Naplánovat si konkrétní cíl (*generace/exekuce plánu*), ve správný moment zahájit činnosti k jeho splnění (*iniciace*), udržet se u něj (*schopnost udržet průběh činnosti*), v případě potřeby reagovat adekvátně na změnu v průběhu jeho plnění (*změna nastavení*), inhibovat jiné lákavé podněty (*inhibice*), které nás od něj odvádějí a dokončit je ve správný čas (*schopnost zastavit/ukončit činnost*) (Cummings & Miller, 2007).

Z hlediska strukturálních korelátů jsou exekutivní funkce spojovány s funkcí prefrontálního mozkového laloku (Yuan & Raz, 2014). Prefrontální je ale také velmi důležitý v regulaci emocí a chování a souvisí s osobnostními rysy a socializací. Rozlišují se tři dráhy v prefrontálním laloku, které funkčně souvisí trochu s odlišnými procesy. Dorzolaterální oblast je zodpovědná za správnou činnost právě popisovaných exekutivních funkcí, ke kterým se někdy řadí i pracovní paměť jakožto funkce spojená s frontálním lalokem. V případě poškození dochází k tzv. dysexekutivnímu syndromu. Dysexekutivní syndrom se v běžném životě bude projevovat neschopností správně naplánovat nějakou činnost, při jejím vykonávání může pacient chybovat, odbíhat od ní a nebýt schopen ji dokončit. Ventromediální prefrontální kortex kontroluje zejména

emoce a motivaci. Narušení této oblasti vede u pacientů k projevům apatie a hypobulie, tedy snížené afektivitě a snížené vůli nebo schopnosti iniciace činností, sociálních interakcí a dalších. U pacienta se může projevovat ztráta zájmu o okolí, o dřívější zájmy, může celé dny sedět před televizí a působit tak dojmem „lenosti“. Orbitofrontální oblast se více vztahuje k regulaci emocí, rozhodování a chování. Jejím narušením dochází k behaviorální desinhibici, impulzivitě až agresivitě, pacient má obtíže kontrolovat nevhodné chování, může být v projevu vulgární, mít nepřiléhavé komentáře směrem k cizím lidem nebo neovládat chtěné pohnutky (Robinson et al., 2014; Siddiqui et al., 2008).

U typické varianty AN postupuje neurodegenerace od oblastí transentorhinální kůry, následně entorhinální kůry přes hipokampus do prefrontálních a dalších neokortikálních oblastí mozku, kdy u pacientů pozorujeme progresi od selektivního narušení v oblasti epizodické paměti do vícedoménového deficitu s narušením exekutivních a dalších kognitivních funkcí. Tento progres je silným prediktorem pro rozvoj syndromu demence při AN (McGuinness et al., 2015; Petersen, 2007). U pacientů s frontální variantou AN se ale setkáváme v počátečních stádiích onemocnění s dysexekutivním syndromem a výraznějším narušením chování, které vzniká v důsledku primární neurodegenerace v oblasti orbitofrontálních a dalších frontálních oblastí mozku (Ossenkoppele et al., 2015).

1.2.5.4 Řeč a jazyk

Fatické funkce jsou kognitivní doménou zahrnující schopnost produkovat a porozumět řeči a jazyku. Řeč odkazuje k samotné schopnosti vytvářet zvuky a slova, zahrnuje artikulaci, hlas, prozódii a fluenci řeči. Řečové poruchy vznikají v důsledku postižení motorických oblastí mozku, kdy se může projevit dysartrie (která může být i subkortikálního původu), tedy porucha artikulace, nebo apraxie řeči, která je charakteristická poruchou plánování a programování řeči motoricky (Bardoň et al., 2017; Duffy, 2012). Jazyk je systém, který zprostředkovává schopnost používání a porozumění symbolům jazyka (povětšinou slov), gramatickým pravidlům a sémantice. Rozlišujeme expresivní složku jazyka, která umožňuje vyjádřit naše myšlenky, potřeby a pocity, a receptivní složku, která umožňuje jim porozumět (Lezak et al., 2012). Získané narušení jazyka se nazývá afázie a může se projevit jak v expresivní, tak v receptivní složce. Historicky se vžila dvě pojmenování afázií dle lékařů, které je poprvé popsali. První je tzv. Brocova afázie, nazývaná také jako expresivní afázie, vzniká v důsledku narušení

oblasti dolního frontálního gyru v dominantní hemisféře (Brocova oblast). Expresivní afázie se tedy projevuje namáhavou, těžkopádnou a neplynulou produkcí řeči. Druhou je tzv. Wernickeho afázie, také receptivní nebo sensorická afázie, kdy dochází k poškození oblasti zadní části horního temporálního gyru v dominantní hemisféře. V tomto případě se poškození projevuje zejména ztrátou sémantického významu slov a z toho plynoucích obtíží s porozuměním, proto pacient nebude mít problém mluvit plynule ani nebude jeho řeč nebo působit namáhavě, ale obsahově bude obtížně srozumitelná. Stejně tak vzhledem k narušenému porozumění jazyka bude mít problém vyhovět určitým pokynům nebo porozumět čtenému textu (Tippett et al., 2014).

Dlouho se předpokládalo, že řečová centra jsou lokalizována pouze v dominantní hemisféře, tedy povětšinou levé. Mnoho výzkumu v posledních letech ale prokázalo, že v nedominantní hemisféře jsou komplementárně ke zmíněným řečovým centrům umístěny oblasti zajišťující prozódii řeči a porozumění emočnímu zabarvení jazyka, jako i ironii nebo metaforám (de Oliveira et al., 2013). K porozumění řeči je také důležité zapojení řečových center jednak mezi sebou svazkem nervů fasciculus arcuatus a dalšími kortikálními (zejména premotorickým, motorickým a sluchovým kortexem) a subkortikálními (bazálními ganglii a mozečkem) oblastmi (Hickok, 2009).

Brocova nebo Wernickeova afázie je nejčastěji následkem izolovaných lézí v daných oblastech, například v důsledku traumatického poškození mozku nebo CMP. V oblasti neurodegenerativních onemocnění se častěji setkáváme se syndromem primární progresivní afázie (PPA), která má několik podtypů. Rozlišujeme logopenickou (frontotemporální pomezí), sémantickou (temporální postižení) a agramatickou/nonfluentní (frontální postižení) variantu PPA (Cséfalvay et al., 2020). Mezi atypickou prezentací AN patří logopenická varianta PPA. Je charakteristická obsahově chudou řečí, obtížemi v pojmenování běžných objektů (anomie) při zachovaném porozumění jejich významu, a během řeči se mohou vyskytovat anomické pauzy s tendencí k opisu správného výrazu (Gorno-Tempini et al., 2008).

1.2.5.5 Vizuospeciální funkce

Vizuospeciální nebo také zrakově-prostorové funkce zprostředkovávají zrakové vnímání a rozpoznávání objektů v okolním prostoru. Z hlediska kognitivních procesů můžeme rozeznávat vizuální percepci a vizuální konstrukci. Vizuální percepcie je schopnost rozeznávat vlastnosti vnímaných objektů, jejich velikost, tvar, barvu nebo hloubku. Vizuální konstrukce zahrnuje schopnost porozumět zrakově-prostorovým

vztahům, schopnost generace a exekuce plánu (jako proces exekutivních funkcí) a jemnou motoriku (Bauer, 2014).

Z hlediska strukturálních korelátů byly popsány dva zrakové proudy, odstupující z primárního zrakového kortexu v okcipitálním laloku, ventrální a dorsální. Ventrální proud odstupuje z okcipitálního laloku do temporálního laloku a zpracovává odpověď na otázku „co?“. Pomáhá tedy správně rozeznávat zrakové objekty. Při narušení v oblasti ventrálního proudu může dojít k vizuální agnózii, tedy neschopnosti zrakem rozeznat předměty, barvy, tvary nebo k obtíži s rozpoznáváním lidských tváří (tzv. prosopagnózie) (Goodale & Milner, 1992; Rossion et al., 2003). Dorzální proud vede z primárního zrakového kortexu v okcipitálním laloku směrem k parietálnímu laloku, interpretuje otázku „kde“, „jak?“. Pomáhá správně identifikovat věci v prostoru, jejich umístění a vztahy mezi nimi (Goodale et al., 2005; Goodale & Milner, 1992). Poškození dorzálního proudu v oblasti parieto-okcipitálního laloku vede k vizuokonstrukčnímu deficitu, kdy pacient selhává při kresbě i zdánlivě jednoduchého obrazce, jako jsou například dva protnuté pětiúhelníky nebo při kresbě hodin. K tomu dochází typicky u onemocnění s Lewyho tělísky (Johnson et al., 2005).

Atypická varianta AN, zadní kortikální atrofie, se v počátečních stádiích onemocnění projevuje právě vizuokonstrukčním deficitem, vizuální agnózií nebo narušením vnímání zrakově-prostorových vztahů v prostoru, kdy pacient naráží do věcí, má obtíže sejít ze schodů nebo správně uchopit sklenici. Důležité je zmínit, že zadní kortikální atrofie se u některých pacientů může projevit v důsledku odlišné etiologie, jako je onemocnění s Lewyho tělísky nebo CJD (Crutch et al., 2012), většina případů ale vzniká na podkladě AN. U pacientů s typickou formou AN se setkáváme s vizuokonstrukčním deficitem až v pozdějších stádiích nemoci (stádium pozdní MCI nebo syndromu lehké demence) (Ahmed et al., 2016).

1.2.5.6 Prostorová orientace

Prostorová orientace je složitý kognitivní proces nezbytný pro schopnost vytvoření a udržení trajektorie mezi různými orientačními body v našem okolním prostředí (Coughlan et al., 2018). Zahrnuje dvě základní orientační strategie, egocentrickou (zaměřenou na sebe) a allocentrickou (zaměřenou na svět), využívající různé typy prostorových referenčních rámců k vytvoření reprezentace okolního prostředí. Egocentrická orientace je strategie, kde jsou prostorové informace o místech, objektech, vzdálenostech a úhlech kódovány z pozice navigátora. Allocentrická orientace je

strategie, kde jsou místa a objekty vzájemně kódovány nezávisle na poloze navigátora, aby vytvořily prostorový referenční rámec zaměřený na svět a zevní orientační body v prostoru (Laczó et al., 2017). Tyto dvě strategie orientace jsou řízeny odlišnými strukturami mozku. Egocentrická orientace je spojena s funkcí dolního parietálního kortexu (Maguire et al., 1998), včetně oblasti precunea (Weniger et al., 2011) a zadního cingulárního kortexu (Shine et al., 2016). Allocentrická orientace je závislá na funkci hipokampu (Maguire et al., 1998) a souvisejících struktur mediálního temporálního laloku, včetně entorhinálního kortexu (Ekstrom et al., 2003). Právě v oblasti hipokampu a entorhinálního kortexu jsou lokalizovány místové neurony (*place cells*) a mřížkové neurony (*grid cells*), které vytvářejí neurobiologický podklad pro tvorbu kognitivní mapy (Moser et al., 2015). Další buňky, podílející se na allocentrické orientaci, jsou tzv. neurony směru hlavy (*head-direction cells*), které generují vzruchy při určitém natočení směru hlavy. Původně byly lokalizovány v oblasti presubikula, ale nachází se v rozsáhlejších oblastech mozku jako v oblasti thalamu, corpora mammillaria nebo retrosplenálním kortexu (Chen et al., 2018; Taube et al., 1990).

V posledních letech získala prostorová orientace pozornost pro svůj potenciál jako slibného časného kognitivního markeru AN (Coughlan et al., 2018; Vlček & Laczó, 2014). A to zejména kvůli k tomu, že v časných fázích AN jsou postiženy oblasti klíčové pro správné fungování prostorové orientace, jako je hipokampus, entorhinální kortex a dolní parietální kortex včetně precunea a zadního cingula (Killiany et al., 2000; Laczó et al., 2017; Mokrisova et al., 2016). U jedinců již v preklinickém stádiu AN je pozorováno narušení allocentrické orientace, zatímco narušení obou typů navigačních strategií je pozorováno u jedinců ve stádiu aMCI (Hort, Laczó, et al., 2007; Laczó et al., 2009, 2012), kteří jsou ve zvýšeném riziku konverze do stádia demence (Petersen, 2007). Výkony v testech prostorové orientace většinou nelze vysvětlit výkony v jiných kognitivních testech, proto byla navržena jako samostatná kognitivní doména (Laczó et al., 2017).

1.2.6 Genetické markery

AN se může vyskytovat ve velmi vzácné autozomálně dominantní formě u pacientů s časným nástupem (méně jak 5 % případů). V důsledku mutace v genech pro protein APP nebo presenilin (*PSEN1* nebo *PSEN2*), tedy klíčovými komponentami kaskády štěpení patologického A β , dochází k jeho nadměrné produkci a následné tvorbě A β plak (Vyhnálek et al., 2019). V klinické praxi a u sporadické formy AN však hrají významnou

roli genetické polymorfismy, které ovlivňují klinický fenotyp (typická versus atypická varianta AN), věk nástupu a rychlost progresu onemocnění. Zdá se, že hlavními modifikátory těchto faktorů jsou genetické polymorfismy v genech pro apolipoprotein E (*APOE*) a brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*).

1.3 Brain-derived neurotrophic factor

Neurotrofické faktory tvoří rodinu proteinů zajišťujících výživu a podporu růstu a plasticity nervového systému. První růstový faktor nervového systému, nervový růstový faktor (NGF; nerve growth factor), byl objeven náhodně v 50. letech minulého století Ritou Levi-Montalcini a Viktorem Hamburgerem, když *in vitro* studovali kultury myšního sarkomu (Levi-Montalcini & Hamburger, 1951). Od té doby bylo identifikováno více jak 50 růstových faktorů, které jsou rozděleny na základě strukturální podobnosti do rodin NGF, neurotrophin 3 (NT3), NT4 a BDNF (Bradshaw et al., 2017).

Z mozku odvozený neurotrofický faktor, BDNF byl poprvé identifikován v roce 1982 jakožto nejvíce rozšířený neurotrofin v mozkové tkáni (Barde et al., 1982). BDNF má během ontogeneze CNS klíčovou roli v růstu a směřování axonů (Liao et al., 2015), podporuje růst dendritických trnů a moduluje tvorbu synapsí (Gao et al., 2009). V posledních letech se ale ukazuje, že tato molekula i během dospělého života jedince reguluje synaptickou plasticitu (Deinhardt & Chao, 2014), podporuje růst dendritických trnů (Moya-Alvarado et al., 2018), podílí se na neurogenezi (T. Li et al., 2009) a facilitaci LTP (Panja & Bramham, 2014). A to zejména v oblasti hipokampu a entorhinálního kortexu, tedy oblastí klíčových pro tvorbu nových paměťových stop (Alvarez & Squire, 1994). V oblasti hipokampu jsou také lokalizované specifické neurony účastníci se tvorby prostorové orientace, místové neurony a neurony prostorové mřížky (Moser et al., 2015), které se podílejí na prostorové reprezentaci okolního světa (Laczó et al., 2017).

Maturovaný BDNF protein vzniká v CNS ze svého prekursoru proBDNF. K této přeměně dochází intracelulárně štěpením proBDNF pomocí proteázy furinu nebo pro-proteinových konvertáz (Wetsel et al., 2013) nebo extracelulárně plazminem (Gray & Ellis, 2008). Plazminově závislé zrání BDNF v mozku je regulováno inhibitorem aktivátoru plazminogenu-1 (PAI-1), přirozeným inhibitorem aktivátoru plasminogenu tkáňového typu (tPA) (Mou et al., 2009). Systém tPA/PAI-1 proto představuje důležitý regulátor poměru extracelulárního BDNF/proBDNF (Sakuragi et al., 2013). Pro regulaci neuronální aktivity a paměťových procesů je důležitá konverze z proBDNF na BDNF z důvodu zcela protikladného efektu na nervové buňky. ProBDNF vytváří na buněčné

membráně preferenčně vazbu s receptorem p75^{NTR} (neurotrophin receptor p75), který je členem rodiny receptorů nádorového nekrotického faktoru (TNF; tumor necrosis factor) kódující tzv. doménu smrti iniciující apoptózu. Vazba proBDNF na receptor p75^{NTR} spouští v oblasti hipokampu kaskádu vedoucí ke snižování synaptické aktivity, zvyšování dlouhodobé deprese mezi neurony a apoptotickému zániku buňky (Teng et al., 2005). Maturovaný BDNF se na membráně váže na tyrosinkinázový receptor B (TrkB; Tropomyosin receptor kinase B), kdy po jeho navázání dochází k dimerizaci a následné autofosforylaci na tyrosinových zbytcích cytoplazmatické domény, která posléze spustí zcela odlišnou intracelulární kaskádu dějů. Výsledkem je posílení synaptické aktivity mezi neurony, zvýšení LTP, a tím upevnění tvorby paměťové stopy (F. Angelucci et al., 2019; Hashimoto, 2016; Yang et al., 2014). Právě pro svou roli v LTP je BDNF považován za klíčovou molekulu podporující tvorbu a konsolidaci paměťové stopy (Bekinschtein et al., 2008; B. Lu et al., 2015).

Vzhledem k roli BDNF v oblastech klíčových pro tvorbu a regulaci paměťové stopy, se začalo o BDNF uvažovat ve vztahu k AN (Budni et al., 2015). První post-mortem studie prokázaly sníženou hladinu BDNF v mozkové tkáni v oblasti hipokampu a entorhinálního a parietálního kortexu u pacientů s AN (Hock et al., 2000; Narisawa-Saito et al., 1996; Phillips et al., 1991). Následně se ukázalo, že i sérové hladiny u pacientů se syndromem demence při AN, i ve stádiu MCI jsou výrazně sníženy ve srovnání se zdravými kontrolami (Borba et al., 2016; Forlenza, Miranda, et al., 2015). Tato zjištění vyvolala otázku, zda snížené hladiny BDNF proteinu v mozku měřitelné i v séru mohou ovlivňovat průběh AN nebo mít prediktivní hodnotu. A skutečně se v některých studiích prokázalo, že snížené hladiny sérového BDNF u pacientů ve stádiu syndromu demence při AN predikovaly rychlejší kognitivní pokles (Laske et al., 2011) a nižší hladiny BDNF v CSF vedly k rychlejší progresi ze stádia MCI do syndromu demence při AN (Forlenza, Diniz, et al., 2015).

1.3.1 Polymorfismus v genu pro BDNF

Gen pro protein BDNF je lokalizován na chromosomu 11p13 (Maisonpierre et al., 1991). V důsledky jednonukleotidového polymorfismu (SNP; single nucleotid polymorphism) dochází na kodónu 66 k substituci aminokyseliny valine (Val) za methionine (Met), tzv. *BDNF* Val66Met polymorfismus (rs6265) (Egan et al., 2003). Frekvence polymorfismu alely *BDNF* Met se pohybuje v kavkazské populaci mezi 15-30 %, kdežto v asijské je kolem 50-60 % (Shen et al., 2018).

V některých studiích se ukázalo, že polymorfismus *BDNF* Met negativně ovlivňuje expresi BDNF proteinu (Egan et al., 2003; Ozan et al., 2010). Je proto pravděpodobné, že nositelé *BDNF* Met alely mají sníženou expresi BDNF proteinu, a vzhledem k roli BDNF v neuronální plasticitě a přežívání neuronů jsou vystaveni vyššímu riziku neurodegenerace. Mnoho neurozobrazovacích studií identifikovalo vyšší míru atrofie u *BDNF* Met nositelů ve srovnání s *BDNF* Val/Val, zejména v oblastech klíčových pro rozvoj AN. U mladých kognitivně zdravých dobrovolníků byly pomocí MRI mozku měřeny volumetrické objemy hipokampů a prefrontálního kortexu, oblastí souvisejících s pamětí a učením. U *BDNF* Met nositelů byly objemy pravého i levého hipokampu výrazně nižší ve srovnání s *BDNF* Val/Val, podobně oblast dorzolaterálního prefrontálního kortexu měla u Met nositelů výrazně menší objem (Pezawas et al., 2004). V oblasti hipokampu byla u Met nositelů také naměřena snížená aktivace během testování epizodické paměti, měřeno pomocí funkční MRI (Hariri et al., 2003). Neméně důležité oblasti pro paměťové funkce, entorhinální a temporální kortex, měly u *BDNF* Met kognitivně zdravých jedinců se stoupajícím věkem zmenšenou tloušťku (Voineskos et al., 2011). Zdá se tedy, že *BDNF* Met alela negativně ovlivňuje struktury primárně zasažené v patofyziologii AN. Nepodařilo se ale prokázat, že by mezi pacienty s AN byl výskyt určitého polymorfismu v genu pro *BDNF* častější, tedy že by prezentace samotného polymorfismu byla vlastní příčinou rozvoje AN (Combarros et al., 2004; Vepsäläinen et al., 2005).

1.3.2 BDNF a jeho vliv na kognitivní funkce

Negativní vliv *BDNF* Met polymorfismu na kognitivní funkce, zejména oblast paměti, byl pozorován opakovaně. Mnoho studií prokázalo vztah mezi variantou *BDNF* Met a horším výkonem v oblasti deklarativní paměti, zejména epizodické, u kognitivně zdravých mladších jedinců (Egan et al., 2003; Hariri et al., 2003; Ho et al., 2006; Schofield et al., 2009). U kognitivně zdravých jedinců je pak deficit v epizodické paměti v průběhu stárnutí akcentován (Kennedy et al., 2015). Současně s horšími výsledky v epizodické paměti byla pozorována abnormální aktivace hipokampu při snímání mozku pomocí funkční MRI. Výsledky v testech závislých na funkcích prefrontálních a frontálních oblastí nebyly rozdílné v porovnání s nositeli alely *BDNF* Val (Egan et al., 2003). Horší výsledky v paměťových testech byly také pozorovány v souvislosti s nižšími sérovými hladinami BDNF u kognitivně zdravých jedinců (Yu, Zhang, Shi, Bai, Qian, et al., 2008). Přesto, že evidencí podporující negativní vliv Met alely na deklarativní

paměť existuje mnoho, některé studie kognitivně zdravých starších jedinců vztah mezi výkonem v oblasti epizodické paměti a polymorfismem v genu pro *BDNF* nepotvrdily (Karnik et al., 2010; Strauss et al., 2004).

Ve vztahu k jiným kognitivním doménám jsou závěry ještě méně konzistentní. V některých studiích byl zjištěn výraznější deficit v oblasti exekutivních funkcí (Nagel et al., 2008) i horší výkon ve vizuospeciálních funkcích (Zhang et al., 2012) u *BDNF* Met nositelů. Byl studován vztah i s prostorovou orientací. Ve virtuální úloze prostorové orientace využívali *BDNF* Met kognitivně zdraví mladí dospělí více reakční strategii, která souvisí s funkcí nucleus caudatus, než allocentrickou navigační strategii, která je závislá na hipokampu. Toto zjištění podporuje předchozí výsledky ukazující, že Met alela je spojena s nižším výkonem během úkolů, které jsou závislé na hipokampu (Banner et al., 2011). Přesto ani v těchto kognitivních oblastech není vztah mezi rizikovým *BDNF* Met polymorfismem a kognicí konzistentní. Rozsáhlá metaanalýza zahrnující 23 publikací s dohromady více jako 7000 jedinci ve 31 nezávislých vzorcích se zaměřila na vztah *BDNF* Val66Met polymorfismu a kognitivních funkcí, konkrétně globální kognitivní výkonnosti (měřeno pomocí MMSE), paměti, exekutivních funkcí, vizuospeciálních funkcí a verbální fluencí (zahrnující například testy na kategoričnou a fonemickou verbální fluenci). Závěrem této studie bylo, že nebyl shledán signifikantní vztah mezi *BDNF* polymorfismem a kognicí (Mandelman & Grigorenko, 2012). V longitudinálním sledování kognitivně zdravých nositelů *BDNF* Met s pozitivním nálezem A β plak v mozgovém kortexu, se projevil výraznější pokles výkonu v oblasti epizodické paměti, exekutivních funkcí a výraznější atrofie hipokampu ve srovnání s nositeli *BDNF* Val (Lim et al., 2013). Podobný pokles v paměti byl pozorován u jedinců ve stádiu aMCI s prokázanými A β plaky v mozku (Lim et al., 2014).

V průřezových studiích prováděných u kognitivně zdravých starších jedinců bylo obtížné prokázat vliv *BDNF* polymorfismu na kognici nebo mozkové funkce. Jedním z možných vysvětlení je, že efekt *BDNF* v průřezových studiích se projeví spíše u jedinců s již probíhající preklinickou AN, s pozitivními biomarkery (zejména A β) nebo u jedinců ve stádiu aMCI, kteří jsou nositeli *APOE* ϵ 4 alely.

1.3.3 BDNF a jeho interakce s A β

Výraznější A β patologie souvisí s nižší konektivitou v oblasti hipokampu s výraznějšími poruchami paměti u pacientů v preklinickém i prodromálním stádiu AN. V návaznosti na předchozí studie byl studován vliv *BDNF* polymorfismu na konektivitu

a kognici ve vztahu k A β v mozkové tkáni. Ukázalo se, že u nositelů *BDNF* Met je narušena konektivita mezi hipokampem a mediální frontální oblastí mozku, a to výrazněji v případě akumulace A β v mozkové tkáni, což je doprovázeno i výraznějším paměťovým deficitem. Zdá se tedy, že nositelství *BDNF* Met zvyšuje vnímavost mozku k toxickému efektu A β (Franzmeier et al., 2019). Jakým způsobem není ale přesně známo. Uvažuje se nad tím, že snížené hladiny BDNF proteinu u *BDNF* Met nositelů mají za následek sníženou neuroprotekcí proti toxickému působení A β . V nejčasnějších stádiích AN, nebo ještě dříve, se tak rovnováha škodlivých a protektivních faktorů převáží na stranu iniciace patologických procesů AN. Neukazuje se ale, že by nositelství *BDNF* Met ovlivňovalo samotné množství A β plak v mozkové tkáni a to ani u autosomálně dominantní varianty AN (Lim et al., 2016, 2018) ani u sporadické varianty (Franzmeier et al., 2019; Lim et al., 2013).

Některé studie naopak naznačují, že právě A β ve velmi časných fázích AN přispívá ke snížení hladin BDNF proteinu. Jedním z toxických mechanismů A β je narušování signálních drah pro kinázy, které následně ovlivňují transkripci genů zapojených v procesů učení a paměti, jako je CREB a BDNF. To dále vede ke sníženým hladinám BDNF a narušené kognici u modelových organismů (Garzon & Fahnstock, 2007; Peng et al., 2009).

1.3.4 BDNF a epigenetické ovlivnění

Snížené hladiny BDNF mají negativní vliv na mozkové funkce. Naopak zvyšování hladin tohoto neurotrofinu se ukazuje být protektivní v nástupu kognitivního deficitu a A β patologii při AN a může tak představovat slibný terapeutický cíl pro zvýšení odolnosti proti neurodegenerativním změnám. Výsledky v oblasti základního výzkumu ukázaly, že při zvýšení exprese BDNF (pomocí lentivirového vektoru) u transgenního myšího modelu AN dochází ke zlepšení LTP v oblasti hipokampu, k redukci úbytku neuronů a k lepšímu výkonu v oblasti učení a paměti ve srovnání s myšmi, u kterých exprese BDNF ovlivněna nebyla (Nagahara et al., 2009, 2013). V intervenčních studiích u starších lidí bylo potvrzeno, že ke zvyšování exprese BDNF proteinu (měřeno v krevním séru) dochází skrze zvýšenou fyzickou aktivitu a to přispívá k neurogenezi a synaptické plasticitě v oblasti hipokampu (Coelho et al., 2013). Možným prostředníkem mezi fyzickou aktivitou a expresí BDNF je laktát uvolňovaný při svalové práci (Müller et al., 2020). Tento efekt je ale zřejmě závislý na polymorfismu v genu pro BDNF. Zvýšené hladiny BDNF proteinu a s tím související lepší výkon v oblasti epizodické

paměti byl pozorován pouze u fyzicky aktivních homozygotů *BDNF* Val ve srovnání se stejně aktivními nositeli rizikové Met alely (Canivet et al., 2015). Podobně u pacientů ve stádiu syndromu MCI byla pozorována zvýšená hladina BDNF proteinu po absolvování 16týdenního tréninkového programu pouze u *BDNF* Val nositelů (Nascimento et al., 2014). Zdá se tedy, že zvyšování exprese BDNF proteinu fyzickou aktivitou naráží na určité limity v závislosti na polymorfismu v tomto genu, a tak jedinci s rizikovou alelou nemohou fyzickou aktivitou kompenzovat sníženou produkci BDNF. V tomto kontextu je vhodné zmínit odlišnost od epigenetických mechanismů vázaných na v textu níže zmíněný *APOE*, kdy u rizikové alely $\epsilon 4$ fyzická aktivita naopak významnou pozitivní roli hraje. Zvyšování hladin BDNF v séru je pozorováno také při praktikování jógy, meditace (Cahn et al., 2017) nebo mindfulness (Gomutbutra et al., 2020), které jsou známy pro své neuroprotektivní účinky a prevenci kognitivního deficitu (Marciniak et al., 2014). Není ale známa studie, která by tyto aktivity měřila ve vztahu k *BDNF* polymorfismu. Zvyšování hladin BDNF v mozku tak může představovat slibný preventivní přístup ke zmírnění dopadů AN patologie na mozkovou integritu a kognitivní funkce (Bai Lu et al., 2013).

1.4 Apolipoprotein E

Apolipoprotein E (ApoE) představuje klíčový protein pro transport a metabolismus lipidů, zejména cholesterolu v CNS a je předmětem velkého zájmu pro jeho roli v etiopatogenezi AN. Od jeho izolace z lipoproteinů s velmi nízkou hustotou (VLDL; very low density lipoproteins) v krevní plasmě roku 1970 (Shore & Shore, 1973; Utermann, 1975) byla věnována velká pozornost výzkumu jeho molekulární struktury, fyziologie a interakce s dalšími proteiny v mozkové tkáni, s cílem objasnit, jakým způsobem přispívá a ovlivňuje neurodegeneraci u pacientů s AN. První hypotéza o vlivu ApoE na vznik AN pochází z roku 1993 a předcházela jí řada důležitých objevů (Corder et al., 1993; Saunders et al., 1993). V první řadě to byla identifikace isoform ApoE a definování polymorfismů v genu pro ApoE (Utermann et al., 1977; Zannis et al., 1981).

ApoE může být v CNS produkován téměř všemi typy buněk. Za fyziologických podmínek je produkován převážně astrocyty, za patologických podmínek mikroglie, a v případě neurotoxického poškození i neurony (Grehan et al., 2001; Q. Xu et al., 2006). Jeho hlavní funkcí v CNS je transport cholesterolu a jiných lipidů od astrocytů k neuronům skrze lipoproteinové komplexy a vazbou na ApoE receptory (Boyles et al., 1985; Q. Xu et al., 2006). Vzhledem k tomu, že cholesterol je esenciální složkou pro růst

axonů, tvorbu, remodelaci i reparaci synapsí mezi neurony, podílí se ApoE na synaptické plasticitě nervového systému. Narušením lipidové homeostázy dochází k degeneraci synapsí a dendritických trnů a zhoršení neurotransmise, čímž dochází k neurodegenerativním změnám v mozkové tkáni (Koudinov & Koudinova, 2001). Bylo prokázáno, že odlišné isoformy ApoE se liší ve své schopnosti transportovat cholesterol do neuronů. Astrocyty exprimující ApoE $\epsilon 3$ uvolní 2,5 x více cholesterolu ve srovnání s astrocyty exprimujícími ApoE $\epsilon 4$, přestože počet a velikost lipoproteinových partikulí je stejný. ApoE $\epsilon 3$ má tedy schopnost generovat stejně velké lipidové části pomocí menšího počtu ApoE molekul než ApoE $\epsilon 4$, to znamená, že astrocyty, které exprimují ApoE $\epsilon 3$ poskytnou více cholesterolu neuronům než astrocyty s ApoE $\epsilon 4$. Tato zjištění podporují hypotézu, že neurodegenerace v důsledku AN může vznikat v důsledku narušeného transportu cholesterolu mezi astrocyty a neurony (Gong et al., 2002).

1.4.1 Polymorfismus v genu pro APOE

Přestože rozdíl v riziku pro vznik onemocnění je značný, ApoE isoformy se ze všech svých 299 aminokyselin mezi sebou liší pouze dvěma – argininem (Arg) a cysteinem (Cys). V důsledku SNP v genu pro *APOE* na chromozomu 19q13 dochází na kodónech 112 a 158 k substituci Cys za Arg, podle čehož se pak jednotlivé alely označují jako $\epsilon 2$ (Cys112, Cys158), $\epsilon 3$ (Cys112, Arg158) a $\epsilon 4$ (Arg112, Arg158) (Rall et al., 1982). V současných celosvětových populacích je nejběžnější isoformou *APOE* $\epsilon 3$ s frekvencí v Evropě okolo 69 % (Singh et al., 2006). Alela *APOE* $\epsilon 4$ je celosvětově druhá nejčastější s průměrem okolo 10 - 15 %, s výrazným gradientem od severu k jihu, s nízkou frekvencí ve středomořské oblasti (<10%) a rostoucí frekvencí na severu (až o 25 %) (Egert et al., 2012). V České populaci byla reportována frekvence 82 % pro alelu *APOE* $\epsilon 3$, 10 % pro *APOE* $\epsilon 4$ a 8 % pro *APOE* $\epsilon 2$ (Abondio et al., 2019).

Pradávná evoluční výhoda alely $\epsilon 4$ lépe ukládat lipidy, kdy přístup ke zdrojům byl omezený (klíma, úroda, hladovění, obléhání) a nepravidelný, se v moderní společnosti se stravou bohatou na vysokokalorickou dietu překlopila do její nevýhody a její nositelství výrazně zvyšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění a AN (Eisenberg et al., 2010). Alela *APOE* $\epsilon 4$ představuje dokonce nejsilnější genetický rizikový faktorem pro rozvoj AN s pozdním nástupem (Saunders et al., 1996), snižuje věk nástupu u svých nositelů (Corder et al., 1993) a zároveň u těchto jedinců dochází k rychlejšímu kognitivnímu poklesu (Caselli et al., 2009). Riziko nástupu onemocnění se zvyšuje s počtem rizikových alel, u heterozygotů (*APOE* $\epsilon 3/\epsilon 4$) je riziko rozvoje 3 - 4x vyšší v porovnání s jedinci,

kteří nejsou nositeli $\epsilon 4$ alely a dokonce až 10 - 12x vyšší u homozygotů (*APOE* $\epsilon 4/\epsilon 4$) (Corder et al., 1993; Farrer et al., 1997). Některé studie uvádějí výskyt 40 - 65 % alespoň jedné alely $\epsilon 4$ u pacientů s AN, přičemž frekvence v běžné populaci je přibližně 15 % (Farrer et al., 1997; A. Ward et al., 2012). Oproti tomu alela $\epsilon 3$ je považována za neutrální ve vztahu k riziku rozvoje AN, kdežto alela $\epsilon 2$ za protektivní. Pravděpodobnost rozvoje patologie AN u nositelů $\epsilon 2$ je ve srovnání s heterozygoty $\epsilon 3/\epsilon 3$ poloviční (OR = 0,50) a s nositeli rizikové alely $\epsilon 4$ je dokonce desetinná (OR = 0,10) (Goldberg et al., 2020). Dosud ne zcela objasněná je interakce obou alel v rámci kombinovaného polymorfismu $\epsilon 2/\epsilon 4$, přesto některé citace uvádějí riziko stejné jako v případě heterozygotů pro $\epsilon 3/\epsilon 4$ (Goldberg et al., 2020).

Kromě zvýšeného rizika rozvoje AN má alela $\epsilon 4$ vliv na samotnou klinickou prezentaci (typická forma AN) a progresi nemoci. Neuropatologické změny charakteristické pro AN jsou u nositelů $\epsilon 4$ výraznější. Nálezy post-mortem prokázaly, že závažnost patologie v mozkové tkáni (distribuce a hustota A β plak, Braakova stádia) postupně stoupala u jednotlivých genotypů v gradientu $\epsilon 2/\epsilon 2 < \epsilon 3/\epsilon 3 < \epsilon 3/\epsilon 4 < \epsilon 4/\epsilon 4$ (Goldberg et al., 2020). Během života je u $\epsilon 4$ nositelů pozorována výraznější akumulace A β plak (Lim et al., 2017), výraznější hipokampální atrofie, její rychlejší progresse v čase (Li et al., 2016), hypometabolismus v oblastech parietálního kortexu a zadního cingula (Small et al., 2000). Tyto změny mají za následek rychlejší progresi nemoci než u jedinců, kteří nositelé $\epsilon 4$ alely nejsou (Xu et al., 2013).

1.4.2 APOE a jeho vliv na kognitivní funkce

U pacientů s AN je charakteristická mnestická porucha již ve velmi časných stádiích onemocnění, jejichž zhoršování je považováno za rizikové z hlediska konverze do závažnějších stádií nemoci. Ukazuje se, že *APOE* genotyp má vliv na charakter a progresi kognitivního deficitu v čase.

V průběhu fyziologického stárnutí dochází k mírné atrofii hipokampů a spolu s tím k postupnému zhoršování paměti (Bettio et al., 2017). Na tento přirozený důsledek involučních procesů v průběhu stárnutí má vliv *APOE* polymorfismus. V longitudinálním sledování u kognitivně zdravých jedinců byl zaznamenán první pokles v paměti okolo 60. roku života, ten se ale lišil v závislosti na genotypu. U nositelů *APOE* $\epsilon 4$ nastal pokles dříve a dosahoval výrazně rychlejší progresse v porovnání s nositeli $\epsilon 3$ a $\epsilon 2$ alel, navíc se horšil s počtem $\epsilon 4$ alel (Caselli et al., 2009). Podobný výsledek byl pozorován u kognitivně zdravých jedinců ve stáří 43-69 let, kdy homozygoti $\epsilon 4$ měli v těchto letech

výraznější pokles v oblasti paměti ve srovnání s ostatními genetickými variantami (Rawle et al., 2018). Narušení paměti ve vztahu s *APOE* ϵ 4 genotypem bylo pozorováno i u jedinců ve stádiu MCI, kdy paměťový deficit byl výraznější ve srovnání s jinými variantami *APOE* (Farlow et al., 2004).

Z výsledků prezentovaných studií se zdá, že *APOE* je důležitým modifikátorem kognitivní výkonnosti v průběhu fyziologického i patologického stárnutí. Přesto je potřeba zmínit, že ne všechny studie zaměřující se na vztah *APOE* a kognice dospěly ke stejným závěrům. Například v průřezové studii kognitivně zdravých starších žen nepozorovali horší kognitivní výkonnost v souvislosti s *APOE* ϵ 4 (Cohen et al., 2001), ani v tříletém sledování kognitivně zdravých velmi starých jedinců (M=81 let) se nepodařilo prokázat negativní efekt *APOE* na kognici (Small et al., 1998). Zároveň se ale doposud neukázala studie, která by prezentovala horší kognici u nositelů jiných isoform *APOE*. Jedním z možných vysvětlení nekonzistence je typ užitých kognitivních testů. Některé testy, přestože se zaměřují na paměť, nemusí být dostatečně citlivé ke změnám ve vztahu k *APOE* genotypu.

Vedle paměti je velmi citlivou kognitivní funkcí ke změnám v oblasti hipokampu prostorová orientace, která je jen slabě asociována s tradičně vymezovanými kognitivními doménami, a na základě faktorové analýzy byla vydělena jako samostatná kognitivní doména (Laczó et al., 2017). U kognitivně zdravých dospělých v průměrném věku 81 let byl pozorován horší výkon v allocentrické orientaci u nositelů alely *APOE* ϵ 4 (Berteau-Pavy et al., 2007). Je známo, že u jedinců ve stádiu MCI je allocentrická orientace velmi brzy narušena, tento deficit je ale opět potencován ve vztahu k alele ϵ 4. Testování prostorové orientace v reálném prostředí uzavřené kruhové arény ukázalo, že u nositelů ϵ 4 ve stádiu syndromu aMCI je méně přesná egocentrická a allocentrická orientace ve srovnání s aMCI bez přítomnosti alely ϵ 4 (Laczó et al., 2010, 2011). Podobné výsledky u skupiny aMCI byly pozorovány v počítačové analogii testu navigačních strategií. Jedinci s ϵ 4 alelou dosahovali deficitu v oblasti prostorové orientace, který se zhoršoval ve vztahu s počtem alel ϵ 4, kdy zejména oblast egocentrické orientace byla výrazněji narušena u homozygotů ve srovnání s heterozygoty a jedinci bez ϵ 4. Egocentrická orientace bývá narušena v pozdějších stádiích AN, proto je pravděpodobné, že její narušení u ϵ 4 homozygotů svědčí pro pokročilejší patofyziologické změny u jejich nositelů a s tím vyšší pravděpodobnost konverze do syndromu demence (Laczó et al., 2014).

Studii zaměřujících se na vztah *APOE* a prostorové orientace je méně než studií ve vztahu k paměti, přesto se nepodařilo najít studie prezentující neutrální nebo protektivní efekt *APOE* ϵ 4 ve vztahu k prostorové orientaci.

1.4.3 *APOE* ϵ 4 a jeho interakce s A β

Jednou z hypotéz, snažící se o vysvětlení negativního vlivu *APOE* na kognici a jeho vztah s patofyziologií AN, je jeho interakce s A β , který je považován za hlavní patofyziologický podklad AN spouštějící následnou neurodegenerativní kaskádu. Opakovaně se ukazuje, že nositelé rizikové *APOE* ϵ 4 mají vyšší hromadění patologického A β a zároveň je v mozkové tkáni narušeno jeho odbourávání (Lim et al., 2017; Verghese et al., 2013).

U zdravých jedinců s rizikovou alelou ϵ 4 je pozorováno signifikantně zvýšené množství A β plak v mozkové tkáni v porovnání s jedinci, kteří tuto alelu nemají (Morris et al., 2010). Také mezi pacienty s pozitivním nálezem A β v mozku je vysoká prevalence alely ϵ 4, konkrétně 64 % u jedinců ve stádiu MCI a 66% u pacientů s demencí při AN (Mattsson et al., 2018). Kromě toho byl u jedinců s *APOE* ϵ 4 pozorován vztah mezi prezentací A β plak a kognitivní výkonností. Ukázalo se, že větší množství A β plak v mozkové tkáni u nositelů ϵ 4 je spojeno s výraznějším poklesem v kognitivní výkonnosti, zejména pak v oblasti globálního kognitivního výkonu, paměti a vizuospaciálních funkcích (Kantarci et al., 2012).

Jedním z mechanismů, kterým se *APOE* pravděpodobně podílí na patogenezi AN je zřejmě skrze odlišnou afinitu k A β v mozkové tkáni. Odlišné isoformy ApoE regulují jiným způsobem akumulaci A β v mozku (Verghese et al., 2013). Nejsilnější afinitu k patologickému A β má protektivní ApoE ϵ 2, slabší neutrální ApoE ϵ 3 a nejslabší afinitu má riziková ApoE ϵ 4. Jednou z teorií je, že právě silnější vazba u ApoE ϵ 2 a ApoE ϵ 3 umožňuje efektivnější odstraňování extracelulárního A β oproti ApoE ϵ 4, u jehož nositelů dochází k nejvýraznější akumulaci (Tokuda et al., 2000).

Stanovení genotypu *APOE* ϵ 4 má klíčovou roli v klinické diagnostice a při vývoji léků. V klinické diagnostice má konfirmativní hodnotu, homozygoti s kognitivním deficitem mají s vysokou pravděpodobností AN. *APOE* ϵ 4 heterozygoti mají také zvýšenou pravděpodobnost rozvoje AN ve srovnání s *APOE* ϵ 3/3, kteří mají často rozvinutou nealzheimerovskou etiologii (Tabulka 1) (Ba et al., 2016; Degenhardt et al., 2016).

Tabulka 1 *APOE* alela $\epsilon 4$ a její vztah k predikci amyloid PET a klinické diagnózu AN. Data z třetí fáze klinické studie Solanezumab (Upraveno dle Ba et al. 2016)

	Amyloid PET pozitivní	Amyloid PET negativní	Celkem	Přesnost klinické diagnózy
<i>APOE</i> $\epsilon 4$ negativní	107	65	172	62 %
<i>APOE</i> $\epsilon 4$ heterozygot	133	18	151	88 %
<i>APOE</i> $\epsilon 4$ homozygot	46	1	47	98 %

Vysvětlivky: APOE, apolipoprotein E; PET, pozitronová emisní tomografie.

V souvislosti s vývojem nových léků je *APOE* $\epsilon 4$ alela determinantem odpovědi na léčbu. Například studie s Tramiprosátem a s monoklonálními protilátkami ukázaly v post hoc analýze efekt u $\epsilon 4$ homozygotů (Abushakra et al., 2016). Ačkoliv u pacientů, kterým byly aplikovány monoklonální protilátky (bapineuzumab, aducanumab) docházelo k výraznějšímu výskytu nežádoucích vedlejších účinků (ARIA edémy, vasogenní edémy) (Chantran et al., 2019; Sperling, Jack, et al., 2011).

Stanovení *APOE* polymorfismu může mít také důležitou roli v epigenetickém ovlivnění kognitivní výkonnosti a s tím související prevenci AN. Ukazuje se, že vyšší intenzita fyzické aktivity u zdravých stárnoucích jedinců, vede k lepší kognici, snižuje riziko kognitivního deficitu a atrofie v oblasti hipokampu. Tyto změny jsou ale výraznější u nositelů *APOE* $\epsilon 4$ ve srovnání s $\epsilon 3$ (Schuit et al., 2001; Smith et al., 2014). Protektivní efekt fyzické aktivity byl patrný i u jedinců ve stádiu syndromu MCI, kdy u neaktivních nositelů *APOE* $\epsilon 4$ byl pozorován pokles v kognici, zatímco fyzicky aktivní jedinci měli stabilní výkon. Zároveň byla pozorována významně nižší akumulace A β v mozku u aktivních nositelů rizikové alely ve srovnání s méně aktivními $\epsilon 4$ nositeli. U nositelů neutrální $\epsilon 3$ alely takový efekt pozorován nebyl (Jensen et al., 2019). Tyto nálezy naznačují, že jedinci ve zvýšeném riziku rozvoje AN mohou svým životním stylem toto riziko do jisté míry snižovat nebo kompenzovat.

1.4.4 *APOE* $\epsilon 4$ a KLOTHO

Výjimka potvrzuje pravidlo. Je pravdou, že přes všechny zmíněné negativní efekty *APOE* $\epsilon 4$ alely na kognici a mozek, někteří nositelé $\epsilon 4$ přesto onemocnějí AN nerozvinou. Vedle protektivní role fyzické aktivity u *APOE* $\epsilon 4$ nositelů existuje zřejmě ještě jiné vysvětlení. V nedávné době byl vypořizován vztah mezi *APOE* $\epsilon 4$ alelou a genem pro hormon klotho. Klotho, pojmenován po bohyni dlouhověkosti, má zřejmě klíčový vliv na progresi onemocnění u nositelů rizikové $\epsilon 4$ alely (Belloy et al., 2020). V animálních studiích byla prokázána souvislost s vyšší hladinou hormonu klotho

a prodloužením životního cyklu (Kurosu et al., 2005), s lepší kognicí v průběhu stárnutí (Dubal et al., 2014; J. Leon et al., 2017) a s vyšší odolností vůči toxicitě A β (Dubal et al., 2015). Dva polymorfismy v genu pro *KLOTHO* (*KL*) vedou k substituci aminokyselin, F352V (V) a C370S (S), společně *KL-VS*, ovlivňuje sekreci hormonu klotho. Heterozygoti *KL-VS* mají zvýšené sérové hladiny klotho, které jsou pozorovány v souvislosti se zdravým stárnutím a dlouhověkostí ve srovnání s homozygoty *KL-VS* (Arking et al., 2002; Yokoyama et al., 2015). Proto se o tomto polymorfismu začalo uvažovat ve vztahu ke genu ovlivňující proces patologického stárnutí a hlavního genetického rizika AN. V rozsáhlé multicentrické studii se ukázalo, že nositelé *APOE* ϵ 4 a homozygoti *KL-VS* měli vyšší hladiny A β v CSF, menší akumulaci A β plak v mozkové tkáni (dle amyloidové PET) a nižší riziko rozvoje AN. Riziko progresu v rámci kontinua AN mezi nositeli *APOE* ϵ 4 bylo výrazně nižší u *KL-VS* heterozygotů ve srovnání s homozygoty *KL-VS* (HR = 0,64, p = 0,02) (Belloy et al., 2020). Protektivní efekt heterozygotní varianty *KL-VS* se u ϵ 4 nositelů zdá velmi slibný, přesto budou potřeba další studie pro ověření této teorie a pochopení patofyziologických souvislostí možného protektivního efektu *KLOTHO* u *APOE* ϵ 4 nositelů.

1.5 Interakce *APOE* a *BDNF*

Polymorfismy v genech pro *APOE* ϵ 4 i *BDNF* Met ovlivňují riziko nástupu a rozvoje AN. *APOE* ϵ 4 je nejsilnější genetická determinanta AN s pozdním nástupem a *BDNF* reguluje tvorbu paměťové stopy. Proto je v současnosti intenzivně studována interakce mezi těmito dvěma geny a vliv možného aditivního efektu *BDNF* na *APOE* (Tsai et al., 2008).

V průřezové studii u kognitivně stárnoucích jedinců vedla kombinace polymorfismu *BDNF* Met s rizikovou alelou *APOE* ϵ 4 k selektivnímu narušení epizodické paměti (Ward et al., 2014). U jedinců v preklinickém stádiu AN, tedy u jedinců bez kognitivního deficitu ale s pozitivní kortikální akumulací A β , byl pozorován výraznější pokles paměti v čase: (1) nositelé kombinace *APOE* ϵ 4/*BDNF* Met dosáhli klinicky signifikantního poškození epizodické paměti během 3 let; (2) u nositelů kombinace *APOE* ϵ 4/*BDNF* Val se stejný deficit objevil až v horizontu 10 let a (3) nositelé *APOE* ϵ 3 by srovnatelného kognitivního deficitu dosáhli za 27 let (Lim et al., 2015). Kombinace těchto dvou rizikových polymorfismů se na rozvoji kognitivního deficitu u jedinců v preklinickém stádiu AN podílí významněji než u nositelů jedné a/nebo žádné rizikové varianty. Otázkou však zůstává, jaký vliv má přítomnost těchto

rizikových polymorfismů u jedinců v prodromálním stádiu onemocnění, tedy u těch, kteří již klinické symptomy rozvinuli.

2 Cíle a hypotézy práce

Empirická část disertační práce měla dva základní cíle:

Cíl studie I: Určit vztah mezi polymorfismy v genech pro *APOE* a *BDNF*, kognitivními doménami a strukturálními změnami mozku u pacientů ve stádiu syndromu aMCI.

Hypotézy studie 1:

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

Cíl studie II: Určit vztah mezi polymorfismy v genech pro *APOE* a *BDNF* a prostorovou orientací u starších jedinců bez kognitivního deficitu a u pacientů ve stádiu syndromu aMCI.

Hypotézy studie 2:

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

3 Metodika

3.1 Výzkumný soubor

Všichni účastníci splňovali vstupní kritéria pro zařazení do České studie stárnutí mozku (CBAS; z angl. Czech Brain Aging Study). CBAS je longitudinální multicentrická studie zaměřující se na neuroepidemiologické charakteristiky stárnutí mozku v České republice, zahrnující dvě pracoviště: Kognitivní centrum Neurologické kliniky Fakultní nemocnice Motol a 2. lékařské fakulty Univerzity Kalovy a Mezinárodní centrum klinického výzkumu Fakultní nemocnice u Sv. Anny v Brně. Jedinci jsou do těchto center odesíláni od praktického lékaře, psychiatra nebo neurologa pro kognitivní stížnosti referovanými subjektivně nebo jejich blízkým okolím. Celá studie CBAS je detailně popsána v samostatné publikaci (Sheardova et al., 2019).

Všichni pacienti zahrnuti do studie absolvovali standardní protokol studie CBAS zahrnující klinické neurologické vyšetření, laboratorní vyšetření krve (včetně stanovení polymorfismů v genech pro *APOE* a *BDNF*) a komplexní neuropsychologické vyšetření v termínu ne delším než dva měsíce od vyšetření magnetické rezonance (MRI). Do studie nebyli zařazeni jedinci s vyšší mírou depresivních symptomů (dosahující ≥ 6 bodů na 15 položkové Geriatrické škále deprese [GDS-15]), se středními až závažnými vaskulárními změnami na MRI (Fazekasovo skóre > 2 body) nebo jiným primárním neurologickým nebo psychiatrickým onemocněním. Na základě genetického polymorfismu v genech pro *APOE* a *BDNF* byli účastníci studie rozděleni do 4 skupin. Do této studie byli zařazeni účastníci pouze z Kognitivního centra Neurologické kliniky Fakultní nemocnice Motol a 2. lékařské fakulty Univerzity Kalovy. Všichni účastníci zařazení do studie podepsali informovaný souhlas schválený etickou komisí Fakultní nemocnice Motol.

3.1.1 Výzkumný soubor studie 1

Účastníci studie tvořili jedinci ve stádiu aMCI ($n = 107$), kteří splňovali mezinárodní diagnostická kritéria pro aMCI publikovaná v doporučení pracovní skupiny Národního institutu Alzheimerovské asociace (NIA-AA; z angl. National Institute on Aging-Alzheimer's Association) z roku 2011 (Albert et al., 2011). Doporučení zahrnují stížnosti na paměť od pacienta nebo jeho blízkého okolí, přítomnost kognitivního deficit měřeno standardizovanými neuropsychologickými testy (výkon v testu nižší než mínus 1,5 směrodatné odchylky pod průměrem dle věkově a vzdělanostně vázaných norem),

zachované aktivity denního života (např. dle Clinical Dementia Rating [CDR] celkový skóre ne vyšší než 0,5) a absence syndromu demence. Do skupiny aMCI byli zařazeni jedinci s jednodoménovou aMCI (aMCI_{sd}) i vícedoménovou aMCI (aMCI_{md}). Účastníci studie byli rozděleni do čtyř výzkumných skupin dle kombinace polymorfismů v genech pro *APOE* a *BDNF*: jedinci bez rizikových alel *APOE* $\epsilon 4$ a *BDNF* Met ($\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$; aMCI [n = 37]), jedinci bez přítomnosti alely *APOE* $\epsilon 4$ a nositelé *BDNF* Met ($\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$; aMCI [n = 19]), nositelé alely *APOE* $\epsilon 4$ bez přítomnosti alely *BDNF* Met ($\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$; aMCI [n = 35]) a nositelé obou alel *APOE* $\epsilon 4$ a *BDNF* Met ($\epsilon 4^+/BDNF^{Met}$; aMCI [n = 16]). Do studie nebyli zařazeni homozygoté v genech pro *APOE* $\epsilon 4$ a *BDNF* Met vzhledem k tomu, že jsou považováni za nejrizikovější skupinu vzhledem k efektu počtu rizikových alel, a jejich četnost v celém výzkumném souboru byla velmi nízká (n=17 a n=8) pro vytvoření samostatné skupiny. Dále nebyli do studie zařazeni nositelé polymorfismu *APOE* $\epsilon 2$ (*APOE* $\epsilon 2/\epsilon 3$ a $\epsilon 2/\epsilon 4$). Demografické charakteristiky výzkumných skupin jsou prezentovány v Tabulce 3.

3.1.2 Výzkumný soubor studie 2

Výzkumný soubor studie 2 tvořilo 187 účastníků studie CBAS. Do první skupiny byli zařazeni jedinci ve stádiu aMCI (n = 116), kteří splňovali mezinárodní diagnostická kritéria pro aMCI publikovaná v doporučení pracovní skupiny NIA-AA z roku 2011 (Albert et al., 2011). Do skupiny aMCI byli zařazeni jedinci s jednodoménovou aMCI (aMCI_{sd} [n = 31]) i vícedoménovou aMCI (aMCI_{md} [n = 85]). Druhou skupinu tvořili jedinci bez kognitivního deficitu (n = 71) účastníci, kteří měli kognitivní výkonnost v rámci normy (skóre ne nižší než minus 1,5 směrodatné odchylky pod průměrem dle věkově a vzdělanostně vázaných norem). Skupiny aMCI a bez kognitivního deficitu byli rozděleni dle přítomnosti *APOE* a *BDNF* polymorfismu do 4 výzkumných skupin: jedinci bez rizikových alel *APOE* $\epsilon 4$ a *BDNF* Met ($\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$; aMCI [n = 29], CU [n = 27]), jedinci bez přítomnosti alely *APOE* $\epsilon 4$ a nositelé *BDNF* Met ($\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$; aMCI [n = 11], CU [n = 15]), nositelé alely *APOE* $\epsilon 4$ bez přítomnosti alely *BDNF* Met ($\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$; aMCI [n = 52], CU [n = 18]), a nositelé obou alel *APOE* $\epsilon 4$ a *BDNF* Met ($\epsilon 4^+/BDNF^{Met}$; aMCI [n = 24], CU [n = 11]). Ze studie byli vyřazeni nositelé alely *APOE* $\epsilon 2$ ($\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$ a $\epsilon 2/\epsilon 4$), vzhledem k protektivnímu vlivu $\epsilon 2$ alely na kognici a její nízkému zastoupení v našem výzkumném souboru. Demografické charakteristiky výzkumných skupin studie 2 jsou prezentovány v Tabulce 6.

3.2 Neuropsychologické vyšetření

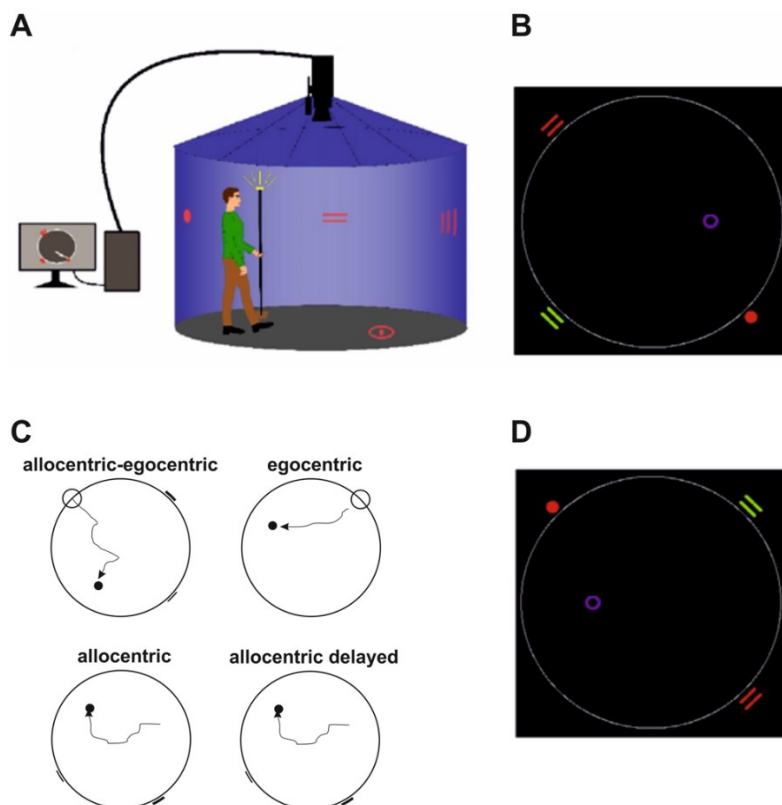
Všichni účastníci zařazení do studie podstoupili vyšetření komplexní fixní neuropsychologickou baterií Kognitivního centra administrovanou zkušeným neuropsychologem. Součástí vyšetření je klinický rozhovor pro zhodnocení subjektivních obtíží a vstupních kritérií pro zařazení do studie CBAS, dále jsou pacientům administrovány dotazníky a testová baterie. Soubor administrovaných dotazníků se skládal z Beckovy škály úzkosti (BAI; Back Anxiety Inventory) (Beck et al., 1988) a GDS-15 (Yesavage, 1988) pro zhodnocení úrovně úzkostné a depresivní symptomatologie. Neuropsychologická baterie zahrnovala test Mini-mental state examination (MMSE) pro zhodnocení globální kognitivní výkonnosti (Štěpánková et al., 2015); dále Paměťový test učení (RAVLT; Rey Auditory Verbal Learning Test) pokusy 1-5 a oddálené vybavení po 30 minutách (Bezdicek et al., 2013), Logickou paměť okamžité a oddálené vybavení z Wechslerovy paměťové škály – třetí revize (WMS-III; Wechsler Memory Scale - Third Revision) (Wechsler, 1997b) pro zhodnocení verbální paměťové domény; Rey-Osterriethovu komplexní figuru (ROCFT; Rey-Osterrieth Complex Figure Test) oddálené vybavení po 3 minutách (Meyers & Meyers, 1995) pro zhodnocení neverbální paměťové domény; Opakování čísel z Wechslerovy škály inteligence pro dospělé, třetí revize (WAIS-III; Wechsler Adult Intelligence Scale - Third Revision) (Wechsler, 1997a), Test cesty (TMT; Trail Making Test) A (Bezdíček et al., 2012) pro zhodnocení pracovní paměti a pozornosti; TMT B (Bezdíček et al., 2012), Pražský Stroopův test – barvy (Bezdicek et al., 2015) a test fonemické verbální fluence, písmena N, K, P (NKP) (Nikolai et al., 2015) pro zhodnocení exekutivních funkcí; test sémantické verbální fluence – zvířata + zelenina (Benton & Hamsher, 1976; Nikolai et al., 2015) a Bostonský test pojmenování, počet chyb (BNT) (Kaplan et al., 1983) pro zhodnocení řečových funkcí a jazyka; a ROCFT kopii a Test kresby hodin (CDT; Clock Drawing Test) pro zhodnocení vizuospeciálních funkcí (Mazancova et al., 2017).

3.3 Vyšetření prostorové orientace

K vyšetření allocentrické i egocentrické orientační strategie v reálném prostředí byla použita Blue Velvet Aréna (BVA), což je lidská varianta Morrisova vodního bludiště, plně uzavřená kruhovitá aréna s průměrem 2,8m a výškou 2,9m pokryta tmavě modrým sametem pro dostatečné zatemnění (Obrázek 7A). Účastníci měli za úkol lokalizovat neviditelný cíl na podlaze arény ve čtyřech odlišných úlohách ve vztahu

k pozici startu (egocentrický typ orientace) a ve vztahu k pozici dvou orientačních bodů nezávisle na pozici startu (allocentrický typ orientace) (Obrázek 7A a 7B). (1) První úloha (allocentricko-egocentrická) byla zácviková, která měla za úkol seznámit účastníky studie s postupem testování a zahrnovala lokalizaci cíle ve vztahu k pozici startu i ve vztahu k pozici dvou orientačních bodů, tedy egocentrický i allocentrický typ orientace. (2) Ve druhé úloze (egocentrické) měli účastníci lokalizovat cíl ve vztahu k pozici startu bez zobrazení orientačních bodů na stěně arény. (3) Ve třetí úloze (allocentrické) účastníci lokalizovali cíl ve vztahu k pozici dvou orientačních bodů na stěně arény. (4) Ve čtvrté úloze (allocentrické s oddáleným vybavením) účastníci lokalizovali cíl stejně jako ve třetí úloze, ve vztahu k pozici dvou orientačních bodů na stěně arény, ale s 30minutovým oddálením. Zácviková, egocentrická a allocentrická úloha sestávala dohromady z osmi pokusů a po každém z nich byla účastníkům podána zpětná vazba o správné pozici hledaného cíle. Poslední allocentrická úloha s oddáleným vybavením sestávala ze dvou pokusů a účastníkům nebyla poskytnuta zpětná vazba. Po každém pokusu byla pozice cíle, společně s pozicí startu a pozicí dvou vzdálených orientačních značek rotována v pseudonáhodné sekvenci a účastníci byli instruováni přesunout se na novou startovací pozici v každé následné úloze (Obrázek 7D).

Úlohy neměly stanovený časový limit pro své splnění. Výsledný skóre byl automaticky vypočítán pomocí interně vyvinutého softwaru jako chyba ve vzdálenosti od správné pozice cíle (cm). Ve středu arény je umístěna kamera snímající polohu LED diody umístěné na pokrývce hlavy testované osoby, která tak zaznamenává jeho polohu a zároveň dráhu, kterou urazí při hledání skrytého cíle (Laczó et al., 2006).



Obrázek 7 *Lidská varianta Morrisova vodního bludiště.* (A) Zařízení Blue Velvet Aréna (BVA). (B) Schéma úkolu zobrazující pohled shora na arénu (velký bílý kruh) s počátečním bodem (červený vyplněný kruh), orientačními značkami (červené a zelené čáry) a cíl (fialový kruh). (C) Schéma čtyř jednotlivých úloh: allocentricko-egocentrická (zácviková úloha; navržena pro užití výchozího bodu a dvě orientační značky k orientaci), egocentrická (navržena pro užití výchozího bodu k orientaci); allocentrická (navržena pro užití dvou orientačních značek k orientaci); allocentrická s oddáleným vybavením (identická s allocentrickou úlohou administrovaná s 30minutovým oddálením). (D) Pohled shora na arénu, rotovaný o 180 stupňů od předchozího pokusu zobrazeného na obrázku B. (Upraveno dle Laczó et al., 2020)

3.4 Stanovení genetických polymorfismů v genech pro APOE a BDNF

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

Podmínky PCR: objem 10 ml: 1ml/10mM primery, 4ml LightScanner Master Mix, 3ml H₂O; 1 ml DNA vzorek; Podmínky cyklů: 95 °C po dobu 2 min; 95 °C po dobu 30

s a 70 °C po dobu 30 s pro 40 cyklů (termocykler Biometra T3). Následná HRM analýza PCR produktu byla provedena na platformě LightScannerTM (IdahoTech,USA:). Podmínky HRM: teplota tání byla v rozmezí 70 °C – 90 °C.

3.5 Vyšetření magnetickou rezonancí a analýza dat

Vyšetření magnetickou rezonancí (MRI; magnetic resonance imaging) bylo provedeno na přístroji o síle magnetického pole 1,5 Tesla (Siemens, Erlangen, Germany). Užity byly T1 vážené trojrozměrné sekvence gradientního echa MPRAGE (magnetization-prepared rapid acquisition with gradient echo) s parametry TR/TE/TI = 2000/3.08/1100 ms, sklápěcí úhel 15°, 192 snímků, tloušťka řezu 1 mm (Laczó et al., 2015). Jednotlivé snímky byly individuálně zkontrolovány pro zhodnocení dostatečné technické kvality a za účelem vyloučení pacientů s radiologickými nálezy, které by mohly ovlivňovat výsledky studie (např. kortikální infarkt, tumory, subdurální hematom nebo hydrocefalus).

Freesurfer, sada nástrojů ke zpracování MRI dat, (verze 5.3; <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) byla použita k výpočtu volumetrických sekvencí vybraných oblastí mozku a přibližného celkového intrakraniálního objemu (eTIV; estimated total intracranial volume). Pro účel studie 1 byly vybrány oblasti mozku klíčové pro paměť, konkrétně hipokampus (pravý a levý) a entorhinální a parahipokampální kortex. Do studie 2 jsme pro účel analýzy ve vztahu k prostorové orientaci zařadili objemy pro hipokampus, entorhinální kortex, precuneus, dolní parietální kortex a zadní cingulární kortex. Objemy mozku jsou prezentovány zvlášť pro levou a pravou hemisféru, protože se předpokládá lateralizace určitých kognitivních funkcí (Nedelska et al., 2012). Objemy mozkových struktur byly normalizovány ve vztahu k eTIV za užití regresní analýzy (Jack et al., 1992). Výpočet vzorce: $\text{Objem}_i (\text{adjustovaný}) = \text{objem} (\text{naměřený}) - \beta (\text{eTIV}_i - \text{eTIV}_{\text{mena}})$, kde eTIV_i značí eTIV jednotlivce, $\text{eTIV}_{\text{mean}}$ značí průměrnou hodnotu eTIV celého souboru, β značí sklon regresní přímky dané mozkové struktury jednotlivce (Jack et al., 1989). Tloušťky kortikálních oblastí nebyly adjustovány vzhledem k eTIV.

Ve studii 1 z celkového počtu 107 účastníků, kteří podstoupili komplexní neuropsychologické vyšetření a vyšetření APOE/BDNF polymorfismů byla dostupná MRI data pro 75 jedinců ($\epsilon 4^-/BDNF^{\text{Val/Val}}$ [n = 27], $\epsilon 4^-/BDNF^{\text{Met}}$ [n = 14], $\epsilon 4^+/BDNF^{\text{Val/Val}}$ [n = 24], a $\epsilon 4^+/BDNF^{\text{Met}}$ [n = 10]). Morfometrické charakteristiky účastníků studie jsou prezentovány v Tabulce 5. Ve studii 2 byla z celého výzkumného souboru 187 účastníků,

kteří podstoupili neuropsychologické a genetické vyšetření, dostupná MRI data pro 85 účastníků s aMCI ($\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$ [n = 23], $\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$ [n = 11], $\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$ [n = 38], a $\epsilon 4^+/BDNF^{Met}$ [n = 13]) a 57 účastníků bez kognitivního deficitu ($\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$ [n = 18], $\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$ [n = 12], $\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$ [n = 18], a $\epsilon 4^+/BDNF^{Met}$ [n = 9]).

3.6 Statistická analýza výzkumné studie 1

Kognitivní kompozitní skóry byly vypočítány převodem hrubých skóru na z-skór každého neuropsychologického testu s užitím vzorce $z = \frac{x - \mu}{\sigma}$ (z = hodnota z-skóru, x = hrubý skór dosažený jednotlivcem, μ = průměrná hodnota celého souboru, σ = směrodatná odchylka z celého souboru). Skóry v testech TMT A, Stroopův pražský test a počet chyb v BNT byly před převodem na z-skór obráceny vzhledem k časové komponentě v TMT A a Stroopově testu, kdy vyšší skór v testu znamená horší výkon, a v BNT vyšší skór znamená vyšší počet chyb, aby byl směr výkonu v souladu s ostatními testy. Jednotlivé neuropsychologické testy, ze kterých byl počítán kognitivní kompozitní skór jsou prezentovány v Tabulce 2.

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

Dvě separátní analýzy byly provedeny za účelem zjištění vztahů mezi polymorfismy v genech pro *APOE* a *BDNF* a (1) kognitivní výkonností a (2) objemy mozku a kortikální tloušťky vybraných mozkových struktur. (1) Pro určení vztahu mezi kombinací *APOE/BDNF* a kognitivními doménami jsme použili jednorozměrnou analýzu kovariance (ANCOVA; one-way analysis of covariance). V každém ANCOVA modelu byla průměrná hodnota kognitivního kompozitního skóru (pracovní paměť a pozornost, verbální paměť s oddáleným vybavením, verbální paměť s okamžitým vybavením, exekutivní funkce, řeč a jazyk a vizuospeciální funkce) jako závislá proměnná, výzkumná skupina dle polymorfismu ($\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$, $\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$, $\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$ a $\epsilon 4^+/BDNF^{Met}$) jako nezávislá proměnná a jako kovariáty věk, pohlavní a vzdělání v letech. (2) Pro stanovení vztahu mezi kombinací *APOE/BDNF* s objemy hipokampů a tloušťkami parahipokampálního kortexu a entorhinálního kortexu jsme použili podobný jednorozměrný ANCOVA model, kde každá mozková struktura byla použita jako závislá

proměnná (místo kognitivního kompozitního skóru). V post hoc analýze jsme porovnali data kognitivních kompozitních skóru a mozkových struktur nositelů kombinace $\epsilon 4^+$ $BDNF^{Met}$ s ostatními kombinacemi polymorfismů: $\epsilon 4^-$ $BDNF^{Val/Val}$, $\epsilon 4^-$ $BDNF^{Met}$, $\epsilon 4^+$ $BDNF^{Val/Val}$. Velikost účinku je vyjádřena pomocí Cohenova d . Jako statisticky signifikantní byla stanovena hodnota $p < 0,05$. Všechny analýzy byly provedeny za pomoci statistického softwaru R (Rstudio Team, 2016).

Tabulka 2 Kognitivní kompozitní skóry a jednotlivé neuropsychologické testy

Kognitivní kompozitní skór	Neuropsychologický test
Pracovní paměť a pozornost	Opakování čísel WMS-III, TMT A
Paměť s oddáleným vybavením	RAVLT oddálené vybavení po 30 minutách, Logická paměť oddálené vybavení
Paměť s okamžitým vybavením	RAVLT pokusy 1–5 a Logická paměť okamžité vybavení
Exekutivní funkce	TMT B, Pražský Stroopův test – barvy, NKP
Řeč a jazyk	Verbální fluence, BNT (počet chyb)
Vizuospaciální funkce	ROCFT kopie, CDT

Vysvětlivky: BNT, Boston Naming Test (Bostonský test pojmenování); CDT, Clock Drawing Test; Test kresby hodin; NKP, fonemická verbální fluence písmena N, K, P; RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test (Paměťový test učení); ROCFT, Rey-Osterrieth Complex Figure Test; Rey-Osterriethova komplexní figura; TMT, Trail Making Test (Test cesty); WMS-III, Wechsler Memory Scale – Third Revision (Wechslerova paměťová škála – třetí revize)

3.7 Statistická analýza výzkumné studie 2

Analýza dat byla provedena separátně pro skupinu účastníků s aMCI a účastníků bez kognitivního deficitu. Dosažené skóry v neuropsychologických testech, úlohách prostorové orientace a výsledky MRI analýz byly standardizovány převodem na z-skóry. Kognitivní kompozitní skóry byly vypočítány pomocí stejného postupu jako ve studii 1. Studované kognitivní domény zahrnovaly verbální paměť (RAVLT pokusy 1–5, RAVLT oddálené vybavení po 30 minutách, Logická paměť okamžité vybavení, Logická paměť oddálené vybavení), neverbální paměť (ROCFT vybavení po 3 minutách), exekutivní funkce (TMT B, Pražský Stroopův test – barvy, NKP), pracovní paměť a pozornost (Opakování čísel WMS-III, TMT A), řeč a jazyk (Verbální fluence, BNT) a vizuospaciální funkce (ROCFT kopie, CDT). Vyšší z-skór značí lepší výkon v kognitivní doméně, ale méně přesný výkon v úloze prostorové orientace (chyby ve vzdálenosti v cm). Všechna data splňovala podmínky pro užití parametrických testů. Ke zhodnocení rozdílů v demografických charakteristikách účastníků studie, tedy věk, vzdělání v letech, GDS-15 skór, MMSE skór a kompozitní kognitivní skóry, jsme použili

ANOVA a post hoc Šidák test. χ^2 test byl užít k výpočtu rozdílů ve frekvenci pohlaví mezi skupinami. Mezi účastníky aMCI jsme vypočítali rozdíl v zastoupení aMCI_{sd} a aMCI_{md}.

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

Pro zhodnocení vztahu mezi skupinami s odlišnými polymorfismy a mozkovými strukturami klíčovými pro prostorovou orientaci jsme použili výpočet pomocí vícerozměrná analýzy kovariance (MANCOVA; multivariate analysis of covariance). Jako kovariáty byly zahrnuty: věk, pohlaví a vzdělání. Nejprve jsme provedli vícerozměrné testy, a když Wilkova lambda indikovala signifikantní rozdíly mezi všemi čtyřmi skupinami v mozkových strukturách, provedli jsme jednorozměrné testy s post hoc Šidákovým testem, kde výzkumná skupina byla nezávislou proměnnou a mozková struktura závislou proměnnou.

Pro určení vztahu mezi výkony v prostorové orientaci v egocentrické, allocentrické a allocentrické úloze s oddáleným vybavením s vybranými mozkovými oblastmi jsme vypočítali Pearsonův korelační koeficient. Pro vyrovnání se s problémem vícečetných porovnání jsme použili Bonferroniho korekci, p hodnota poté byla stanovena na 0,005 (0,05/10).

Následná vícerozměrná lineární regresní analýza byla použita k vyhodnocení vztahu mezi výkonem prostorové orientace v jednotlivých úlohách a vybranými mozkovými objemy, kontrolovanými pro věk, pohlaví, vzdělání a výzkumnou skupinu. Jako nezávislé proměnné byly zadány objemy mozkových struktur, které korelovaly s výkonem prostorové orientace. Výkon v prostorové orientaci byl závislou proměnnou

a byl vypočítán jako průměrná chyba ve vzdálenosti ve všech pokusech pro každou úlohu prostorové orientace.

Statistická významnost byla stanovena na hladině $p < 0,05$. Velikosti účinku byly vypočítány pomocí Cramerova V pro χ^2 test a parciální η^2 pro jednorozměrnou ANOVA, MANCOVA a lineární smíšené regresní analýzy (Tabachnick & Fidell, 2007). Cramerovo V o velikosti 0,47 a parciální η^2 o velikosti 0,12 odpovídají Cohenovu d s velikostí účinku 1,0. Všechny analýzy byly provedeny pomocí softwaru IBM SPSS 25.0.

4 Výsledky

4.1 Výsledky studie 1

4.1.1 Demografické charakteristiky

Do studie bylo zahrnuto celkem 107 jedinců s aMCI, kteří byli na základě přítomnosti polymorfismů rozděleni do čtyř výzkumných skupin. Ve skupinách $\epsilon 4^- BDNF^{Val/Val}$ a $\epsilon 4^+ BDNF^{Val/Val}$ bylo signifikantně více účastníků než ve skupinách $\epsilon 4^- BDNF^{Met}$ a $\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$ ($\epsilon 4^- BDNF^{Val/Val}$: n=37 [34 %], $\epsilon 4^- BDNF^{Met}$: n=19 [18 %], $\epsilon 4^+ BDNF^{Val/Val}$: n=35 [33 %], $\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$: n=16 [15 %]); $\chi^2[3] = 13,04$, $p = <0,01$). Nepozorovali jsme mezi *APOE/BDNF* skupinami rozdíl v letech vzdělání, pohlaví, MMSE a GDS-15 skóru. Ovšem věk mezi skupinami se lišil ($F[3] = 4,84$, $p = 0,003$, $\eta^2=0,12$), post hoc analýza ukázala, že účastníci s kombinací polymorfismu $\epsilon 4^- BDNF^{Val/Val}$ byli signifikantně starší než účastníci ve skupině $\epsilon 4^- BDNF^{Met}$ ($p = 0,002$) a $\epsilon 4^+ BDNF^{Val/Val}$ ($p = 0,012$). Výsledky jsou prezentovány v Tabulce 3.

Tabulka 3 Demografické charakteristiky výzkumného souboru studie 1; střední hodnota (SD)

Proměnné	$\epsilon 4^- BDNF^{Val/Val}$ (n=37)	$\epsilon 4^- BDNF^{Met}$ (n=19)	$\epsilon 4^+ BDNF^{Val/Val}$ (n=35)	$\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$ (n=16)	p-hodnoty	Velikost účinku
Žena/Muž	18/19	8/11	15/20	8/8	0,93	0,01
Věk v letech; rozpětí	75,6 (6,4); 63-89	69,6 (8,0)*; 55-81	69,9 (6,8)*; 55-81	72,4 (5,7); 65-84	<0,01	0,12
Vzdělání v letech	15,0 (4,0)	14,0 (3,4)	14,0 (3,1)	15,6 (3,2)	0,36	0,03
MMSE skór	26,2 (2,3)	26,9 (2,5)	26,3 (3,2)	25,2 (2,3)	0,32	0,03
GDS skór	3,0 (1,6)	2,7 (1,5)	2,6 (1,6)	2,8 (1,2)	0,82	0,01

Poznámky. Hodnoty jsou prezentovány ve středních hodnotách (SD) s výjimkou pohlaví a věkového rozpětí. Velikosti účinku byly vypočítány pomocí Cramerovo V pro χ^2 (pohlaví) a parciální η^2 pro ANOVA. * $p < 0,05$ ve srovnání se skupinou $\epsilon 4^- BDNF^{Val/Val}$. Vysvětlivky: SD, standard deviation (směrodatná odchylka); $\epsilon 4^- BDNF^{Val/Val}$, *APOE* $\epsilon 3/\epsilon 3$, *BDNF* homozygoti pro Valin; $\epsilon 4^- BDNF^{Met}$, *APOE* $\epsilon 3/\epsilon 3$, *BDNF* Val/Met nositelé; $\epsilon 4^+ BDNF^{Val/Val}$, *APOE* $\epsilon 3/\epsilon 4$, *BDNF* homozygoti pro Valin; $\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$, *APOE* $\epsilon 3/\epsilon 4$, *BDNF* Val/Met nositelé.

4.1.2 Kognitivní domény

Porovnali jsme kognitivní kompozitní skóry mezi čtyřmi výzkumnými skupinami s odlišnou kombinací polymorfismů v genech pro *APOE* a *BDNF*. Výzkumné skupiny se mezi sebou nelišily v globální kognitivní výkonnosti měřeno pomocí MMSE ($p = 0,31$).

Přesto, že globální kognitivní výkonnost byla mezi skupinami srovnatelná, lišily se výzkumné skupiny ve skóru paměti s oddáleným vybavením ($F[3] = 5,23$, $p = 0,002$, $\eta^2 = 0,15$), s tím, že nejvíce riziková skupina $\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$ dosahovala nejhoršího výsledku. Tato skupina měla horší výsledek o 1,1 směrodatné odchylky (SD; standard deviation) od skupiny $\epsilon 4^- BDNF^{Met}$ ($p < 0,001$). Zároveň měla skupina $\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$ horší výsledek o 0,8 SD než skupina $\epsilon 4^- BDNF^{Val/Val}$ ($p = 0,002$). Rozdíl ve výkonu v paměti s oddáleným vybavením mezi skupinami $\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$ a $\epsilon 4^+ BDNF^{Val/Val}$ téměř dosáhl statistické významnosti ($p = 0,053$), kdy $\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$ opět měli nižší skóru. Výkon v paměti s okamžitým vybavením se mezi skupinami rovněž významně lišil ($F[3] = 4,68$, $p = 0,004$, $\eta^2 = 0,14$), kdy, $\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$ dosáhli nejnižšího skóru. Skupina $\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$ měla horší výsledek o 0,9 SD než skupina $\epsilon 4^- BDNF^{Met}$ ($p < 0,001$) a o 0,8 SD než skupina $\epsilon 4^- BDNF^{Val/Val}$ ($p = 0,002$).

V porovnání se skupinou $\epsilon 4^+ BDNF^{Val/Val}$ opět nejrizikovější skupina $\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$ dosahovala horšího výsledku, ale ten nedosahoval signifikantní úrovně ($p = 0,070$). Mezi skupinami byl pozorován signifikantní rozdíl v kompozitním skóru pro exekutivní funkce ($F[3] = 4,95$, $p = 0,003$, $\eta^2=0,07$), ale při post hoc analýzách jsme nepozorovali žádné významné rozdíly mezi skupinami. Mezi kompozitními skóry v ostatních kognitivních doménách, tedy pracovní paměti a pozornosti, řeči a jazyku a vizuospeciálních funkcích, jsme nepozorovali žádné rozdíly. Výsledky jsou prezentovány v Tabulce 4.

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

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

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

4.1.3 MRI charakteristiky

Pomocí testu ANCOVA s kovariáty věku, pohlaví a vzdělání, jsme zjistili významný rozdíl v objemu pravého hipokampu mezi výzkumnými skupinami ($F[3] = 4,88$, $p = 0,004$, $\eta^2=0,12$). V post hoc analýze se ukázalo, že skupina $\epsilon 4^- BDNF^{Met}$ měla signifikantně větší objem pravého hipokampu ve srovnání s rizikovou skupinou $\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$ ($p = 0,032$). Nepodařilo se ale prokázat žádný rozdíl mezi skupinami v objemu levého hipokampu nebo entorhinální a parahipokampální kortikální tloušťce. Výsledky jsou prezentovány v Tabulce 5.

Tabulka 5 MRI charakteristiky výzkumných skupin; střední hodnota (SD) a velikost účinku (Cohenovo d) v rozdílech ve volumetrii mozkových struktur ve vztahu k nositelům $\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$

Proměnné	Mozkové struktury; střední hodnota (SD)				Cohenovo d (95 % KI) vs $\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$		
	$\epsilon 4^- BDNF^{Val/Val}$ (n=37)	$\epsilon 4^- BDNF^{Met}$ (n=19)	$\epsilon 4^+ BDNF^{Val/Val}$ (n=35)	$\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$ (n=16)	$\epsilon 4^- BDNF^{Val/Val}$ (n=37)	$\epsilon 4^- BDNF^{Met}$ (n=19)	$\epsilon 4^+ BDNF^{Val/Val}$ (n=35)
Levý hipokampus (mm ³)	3228,7 (652,3)	3726,2 (720,0)	3347,8 (754,7)	3209,5 (724,0)	0,05 (-490,30, 425,03)	0,63 (-1138,26, 187,24)	0,23 (-358,63, 669,51)
Pravý hipokampus (mm ³)	3168,7 (736,4)	3925,7 (745,7)	3457,3 (754,1)	3278,0 (798,7)	0,08 (-432,83, 532,04)	0,73 (-1394,63, 123,94)*	0,30 (-303,15, 701,72)
Parahipokampální kortex (levý)	2,6 (0,4)	2,7 (0,3)	2,5 (0,3)	2,5 (0,3)	0,25 (-0,39, 0,19)	0,42 (-0,41, 0,14)	0,29 (-0,15, 0,34)
Parahipokampální kortex (pravý)	2,5 (0,3)	2,7 (0,3)	2,6 (0,3)	2,5 (0,2)	0,17 (-0,17, 0,28)	0,40 (-0,33, 0,12)	0,61 (-0,04, 0,33)
Entorhinální kortex (levý)	2,9 (0,6)	3,1 (0,5)	2,8 (0,4)	2,8 (0,2)	0,32 (-0,53, 0,21)	0,40 (-0,64, 0,23)	0,24 (-0,21, 0,40)
Entorhinální kortex (pravý)	2,9 (0,5)	3,3 (0,4)	3,0 (0,4)	3,1 (0,4)	0,51 (-0,11, 0,56)	0,15 (-0,47, 0,33)	0,02 (-0,31, 0,32)

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

4.2 Výsledky studie 2

4.2.1 Demografické a neuropsychologické charakteristiky

4.2.1.1 Účastníci ve stádiu syndromu aMCI

Mezi výzkumnými skupinami účastníků ve stádiu syndromu aMCI jsme nepozorovali signifikantní rozdíly ve věku, pohlaví, vzdělání, četnosti podtypů aMCI, depresivní symptomatice (měřeno pomocí GDS-15) ani v globální kognitivní výkonnosti (měřeno pomocí MMSE). Skupiny se významně lišily ve výkonu v oblasti verbální paměti ($F[3,112] = 5,18$, $p = 0,026$, $\eta_p^2 = 0,08$), post hoc analýza ukázala, že skupina $\epsilon 4^+/BDNF^{Met}$ dosahovala nižšího výkonu ve srovnání se skupinou $\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$ ($p = 0,007$) a srovnatelného výkonu se skupinami $\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$ ($p = 0,071$) a $\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$ ($p = 0,240$). Výsledky jsou prezentovány v Tabulce 6.

Tabulka 6 Charakteristiky účastníků ve stádiu aMCI studie 2; střední hodnota (SD)

Proměnné	$\epsilon 4^- BDNF^{Val/Val}$ (n=29)	$\epsilon 4^- BDNF^{Met}$ (n=11)	$\epsilon 4^+ BDNF^{Val/Val}$ (n=52)	$\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$ (n=24)	p- hodnoty	Velikost účinku
<i>Demografické charakteristiky</i>						
Žena/Muž	10/19	5/6	24/28	16/8	0,132	0,22 ^b
aMCI _{sd} /aMCI _{md}	5/24	4/7	16/36	6/18	0,511	0,14 ^b
Věk v letech; rozpětí	72,14 (5,23); 59-85	71,91 (8,87); 51-86	70,10 (6,97); 52-84	72,67 (6,29); 62-85	0,356	0,03 ^c
Vzdělání v letech	15,76 (3,80)	14,18 (2,96)	15,02 (3,09)	13,54 (3,36)	0,098	0,05 ^c
MMSE skór	26,90 (2,30)	27,91 (1,22)	27,12 (2,24)	26,08 (2,04)	0,099	0,05 ^c
GDS skór	2,52 (1,95)	2,80 (1,55)	2,60 (1,94)	2,38 (1,41)	0,928	0,00 ^c
<i>Kognitivní charakteristiky^a</i>						
Pracovní paměť a pozornost	0,20 (0,84)*	0,31 (0,55)	-0,01 (0,79)	-0,35 (0,52)	0,026	0,08 ^c
Verbální paměť	0,21 (1,11)	0,04 (0,90)	-0,03 (1,01)	-0,21 (0,89)	0,472	0,01 ^c
Neverbální paměť	-0,22 (1,03)	0,07 (0,51)	0,04 (0,70)	0,16 (0,61)	0,300	0,05 ^c
Exekutivní funkce	-0,19 (0,80)	0,20 (0,49)	-0,01 (0,75)	0,15 (0,70)	0,268	0,00 ^c
Řeč a jazyk	-0,12 (1,03)	-0,12 (0,43)	0,06 (0,77)	0,07 (0,62)	0,674	0,02 ^c
Vizuospaciální funkce	-0,23 (1,06)	0,25 (0,58)	0,06 (0,69)	0,03 (0,62)	0,270	0,04 ^c
<i>Navigační charakteristiky</i>						
<i>Egocentrická orientace</i>	28,45 (17,41)*	24,65 (13,50)*	34,49 (26,54)*	56,63 (40,04)	0,037	0,13 ^d
<i>Allocentrická orientace</i>	65,69 (27,43)	69,44 (34,56)	73,98 (36,65)	80,49 (40,51)	0,918	0,02 ^d
<i>Allocentrická s oddáleným vybavením</i>	76,08 (42,97)	71,41 (43,66)	77,65 (52,14)	100,73 (60,35)	0,692	0,04 ^d

Poznámky. Hodnoty jsou prezentovány ve středních hodnotách (SD) s výjimkou pohlaví a věkového rozpětí. * $p < 0,05$ a ** $p < 0,01$ ve srovnání se skupinou $\epsilon 4^+/BDNF^{Met}$. ^aHodnoty jsou prezentovány v z-skórech (SD). ^bVelikost účinku je prezentována pomocí

Cramerova V (χ^2 test). ^eVelikost účinku je prezentována pomocí parciální e^2 (jednosměrná ANOVA). ^dVelikost účinku je prezentována pomocí parciální e^2 (vícezměrná lineární regresní analýza). Vysvětlivky: SD, standard deviation (směrodatná odchylka); $\epsilon 4^- BDNF^{Val/Val}$, $APOE \epsilon 3/\epsilon 3$, $BDNF$ homozygoti pro Valin; $\epsilon 4^- BDNF^{Met}$, $APOE \epsilon 3/\epsilon 3$, $BDNF$ Val/Met nositelé; $\epsilon 4^+ BDNF^{Val/Val}$, $APOE \epsilon 3/\epsilon 4$, $BDNF$ homozygoti pro Valin; $\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$, $APOE \epsilon 3/\epsilon 4$, $BDNF$ Val/Met nositelé; aMCI_{sd}, jednodoménová amnestická mírná kognitivní porucha; aMCI_{md}, multidoménová amnestická mírná kognitivní porucha; MMSE, Mini-Mental State Examination; GDS-15; 15tí položková Geriatrická škála deprese.

4.2.1.2 Účastníci bez kognitivního deficitu

Nepozorovali jsme signifikantní rozdíly ve věku, vzdělání, depresivní symptomatice (měřeno pomocí GDS-15) ani v globální kognitivní výkonnosti (měřeno pomocí MMSE) mezi výzkumnými skupinami účastníků bez kognitivního deficitu. Skupiny se ale lišily ve frekvenci pohlaví, kdy byla vyšší četnost žen ve skupinách nositelů $\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$ a $\epsilon 4^+/BDNF^{Met}$ ve srovnání se skupinami $\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$ a $\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$ (13/2 a 10/1 vs. 16/11 a 9/9; $\chi^2[3] = 3,09$, $p = 0,035$, Cramerovo V = 0,35). V souboru účastníků bez kognitivního deficitu nebyly signifikantní rozdíly v kognitivní výkonnosti v žádné pozorované doméně. Výsledky jsou prezentovány v Tabulce 7.

Tabulka 7 Charakteristiky výzkumného souboru účastníků bez kognitivního deficitu studie 2; střední hodnota (SD)

Proměnné	$\epsilon 4^- BDNF^{Val/Val}$ (n=27)	$\epsilon 4^- BDNF^{Met}$ (n=15)	$\epsilon 4^+ BDNF^{Val/Val}$ (n=18)	$\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$ (n=11)	p- hodnoty	Velikost účinku
<i>Demografické charakteristiky</i>						
Žena/Muž	16/11	13/2	9/9	10/1	0,035	0,35 ^b
Věk v letech; rozpětí	68,44 (6,39); 54-86	64,87 (8,08); 52-82	65,61 (7,30); 52-82	66,55 (5,56); 55-74	0,364	0,05 ^c
Vzdělání v letech	16,93 (2,62)	17,07 (2,87)	16,17 (2,26)	15,00 (2,83)	0,162	0,07 ^c
MMSE skór	29,04 (1,09)	28,80 (1,37)	29,06 (0,97)	28,91 (1,38)	0,911	0,01 ^c
GDS skór	2,67 (3,28)	3,27 (3,61)	2,53 (2,32)	2,10 (1,51)	0,782	0,02 ^c
<i>Kognitivní charakteristiky^a</i>						
Pracovní paměť a pozornost	0,08 (0,82)	0,01 (0,82)	-0,05 (0,80)	0,06 (0,83)	0,944	0,00 ^c
Verbální paměť	-0,07 (1,03)	-0,02 (1,18)	0,19 (0,85)	0,05 (1,03)	0,865	0,01 ^c
Neverbální paměť	0,00 (0,78)	-0,11 (0,69)	0,06 (0,48)	0,22 (0,99)	0,693	0,02 ^c
Exekutivní funkce	0,23 (0,77)	0,08 (0,57)	-0,25 (0,79)	-0,22 (0,57)	0,122	0,08 ^c
Řeč a jazyk	-0,10 (0,86)	-0,22 (0,85)	0,23 (0,58)	0,24 (0,88)	0,252	0,06 ^c
Vizuospeciální funkce	-0,08 (0,92)	-0,15 (0,61)	0,31 (0,60)	-0,10 (0,83)	0,279	0,06 ^c
<i>Navigační charakteristiky</i>						
Egocentrická orientace	19,99 (6,57)	21,09 (6,33)	21,71 (7,40)	22,24 (10,10)	0,732	0,02 ^d
Allocentrická orientace	19,00 (3,88)*	23,82 (5,50)	27,38 (8,22)	35,28 (16,67)	0,017	0,22 ^d

<i>Allocentrická s oddáleným vybavením</i>	15,72 (6,04)*	21,25 (5,32)	21,77 (8,89)	25,99 (12,78)	0,028	0,19 ^d
--------------------------------------------	---------------	--------------	--------------	---------------	-------	-------------------

Poznámky. Hodnoty jsou prezentovány ve středních hodnotách (SD) s výjimkou pohlaví a věkového rozpětí. *p < 0,05 a **p < 0,01 ve srovnání se skupinou $\epsilon 4^+/BDNF^{Met}$. ^aHodnoty jsou prezentovány v z-skórech (SD). ^bVelikost účinku je prezentována pomocí Cramerova V (χ^2 test). ^cVelikost účinku je prezentována pomocí parciální e^2 (jednosměrná ANOVA). ^dVelikost účinku je prezentována pomocí parciální e^2 (vícerozměrná lineární regresní analýza). Vysvětlivky: SD, standard deviation (směrodatná odchylka); $\epsilon 4^- BDNF^{Val/Val}$, *APOE* $\epsilon 3/\epsilon 3$, *BDNF* homozygoti pro Valin; $\epsilon 4^- BDNF^{Met}$, *APOE* $\epsilon 3/\epsilon 3$, *BDNF* Val/Met nositelé; $\epsilon 4^+ BDNF^{Val/Val}$, *APOE* $\epsilon 3/\epsilon 4$, *BDNF* homozygoti pro Valin; $\epsilon 4^+ BDNF^{Met}$, *APOE* $\epsilon 3/\epsilon 4$, *BDNF* Val/Met nositelé; aMCI_{sd}, jednodoménová amnestická mírná kognitivní porucha; aMCI_{md}, multidoménová amnestická mírná kognitivní porucha; MMSE, Mini-Mental State Examination; GDS-15; 15ti položková Geriatrická škála deprese.

4.2.2 Prostorová orientace

4.2.2.1 Účastníci ve stádiu syndromu aMCI

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

Rozdíly mezi jednotlivými dvojicemi se pohybovaly okolo 0,5 SD ($\epsilon 4^+/BDNF^{Met}$ vs. $\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$ a $\epsilon 4^+/BDNF^{Met}$ vs. $\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$) a přiblížily se 1 SD ($\epsilon 4^+/BDNF^{Met}$ vs. $\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$). Nepozorovali jsme signifikantní vztah mezi výkonem v egocentrické orientaci mezi skupinami $\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$, $\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$ a $\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$ ($p_s \geq 0,654$). Mezi skupinami jsme také nepozorovali signifikantní rozdíly ve výkonu v allocentrické úloze ($F[3,107] = 0,17$; $p = 0,918$; $\eta_p^2 = 0,02$) ani allocentrické úloze s oddáleným vybavením ($F[3,105] = 0,49$; $p = 0,692$; $\eta_p^2 = 0,04$). Podrobné výsledky jsou prezentovány v Tabulce 8.

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

Tabulka 8 Porovnání adjustovaných průměrných chyb ve vzdálenosti od cíle mezi skupinami v úlohách prostorové orientace u jedinců ve stádiu syndromu aMCI

(I) Skupina	(J) Skupina	Průměrný rozdílný (I-J)	p hodnota	95% konfidenční interval pro rozdílný	
				Dolní hranice	Horní hranice
<i>Egocentrická úloha</i>					
$\epsilon 4^+/BDNF^{Met}$	$\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$	0,485	0,045	0,006	0,963
	$\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$	0,812	0,013	0,120	1,505
	$\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$	0,586	0,028	0,043	1,129
$\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$	$\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$	0,328	0,654	-0,296	0,951
	$\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$	0,101	0,992	-0,351	0,553
$\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$	$\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$	-0,226	0,938	-0,901	0,448
<i>Allocentrická úloha</i>					
$\epsilon 4^+/BDNF^{Met}$	$\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$	0,084	0,998	-0,415	0,582
	$\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$	0,240	0,935	-0,470	0,951
	$\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$	0,161	0,970	-0,401	0,723
$\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$	$\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$	0,157	0,986	-0,480	0,794
	$\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$	0,078	0,998	-0,388	0,543
$\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$	$\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$	-0,079	1,000	-0,768	0,609
<i>Allocentrická úloha s oddáleným vybavením</i>					
$\epsilon 4^+/BDNF^{Met}$	$\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$	0,264	0,808	-0,335	0,864
	$\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$	0,450	,651	-0,405	1,306
	$\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$	0,246	0,917	-0,441	0,933
$\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$	$\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$	0,186	0,987	-0,581	0,953
	$\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$	-0,018	1,000	-0,591	0,555
$\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$	$\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$	-0,204	0,987	-1,041	0,632

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

4.2.2.2 Účastníci bez kognitivního deficitu

Mezi účastníky bez kognitivního deficitu jsme pozorovali hlavní účinek $APOE/BDNF$ skupiny na výkon v allocentrické úloze ($F[3,127] = 3,83$; $p = 0,017$; $\eta_p^2 = 0,22$) a allocentrické úloze s oddáleným vybavením ($F[3,69] = 3,35$; $p = 0,028$; $\eta_p^2 = 0,19$), kde riziková skupina $\epsilon 4^+/BDNF^{Met}$ dosahovala méně přesného výkonu ve srovnání se skupinou $\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$ ($p = 0,047$ a $p = 0,048$). Odhadované rozdílný mezi jednotlivými skupinami byly okolo 0,5 SD v allocentrické úloze a 0,7 SD v allocentrické úloze s oddáleným vybavením. V úloze na egocentrickou orientaci jsme nepozorovali signifikantní rozdílný ve výkony mezi jednotlivými skupinami ($F[3,125] = 0,43$; $p = 0,732$; $\eta_p^2 = 0,02$). Podrobné výsledky jsou prezentovány v Tabulce 9.

Stejně tak jsme nepozorovali rozdíly mezi jednotlivými pokusy v egocentrické úloze ($F[1,125] = 0,03$; $p = 0,999$; $\eta_p^2 = 0,00$), allocentrické úloze ($F[1,127] = 0,87$; $p = 0,534$; $\eta_p^2 = 0,02$) ani allocentrické úloze s oddáleným vybavením ($F[1,69] = 0,05$; $p = 0,826$; $\eta_p^2 = 0,00$). Interakce mezi *APOE/BDNF* skupinou a výkonem v jednotlivých pokusech rovněž nebyl signifikantní v egocentrické ($F[3,125] = 1,03$; $p = 0,423$; $\eta_p^2 = 0,05$), allocentrické ($F[3,127] = 1,30$; $p = 0,173$; $\eta_p^2 = 0,09$) ani allocentrické úloze s oddáleným vybavením ($F[3,69] = 0,09$; $p = 0,968$; $\eta_p^2 = 0,01$).

Tabulka 9 Porovnání adjustovaných průměrných chyb ve vzdálenosti od cíle mezi skupinami v úlohách prostorové orientace u jedinců bez kognitivního deficitu

(I) Skupina	(J) Skupina	Průměrný rozdíl (I-J)	p hodnota	95% konfidenční interval pro rozdíl	
				Dolní hranice	Horní hranice
<i>Egocentrická úloha</i>					
$\epsilon 4^+/BDNF^{Met}$	$\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$	-0,014	1,000	-0,477	0,449
	$\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$	0,002	1,000	-0,478	0,482
	$\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$	0,120	0,975	-0,315	0,555
$\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$	$\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$	0,016	1,000	-0,407	0,439
	$\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$	0,134	0,911	-0,237	0,505
$\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$	$\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$	0,118	0,961	-0,274	0,510
<i>Allocentrická úloha</i>					
$\epsilon 4^+/BDNF^{Met}$	$\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$	0,091	0,997	-0,412	0,594
	$\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$	0,080	0,999	-0,451	0,611
	$\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$	0,501	0,047	0,005	0,997
$\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$	$\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$	-0,011	1,000	-0,482	0,460
	$\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$	0,410	0,070	-0,021	0,841
$\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$	$\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$	0,421	0,093	-0,043	0,884
<i>Allocentrická úloha s oddáleným vybavením</i>					
$\epsilon 4^+/BDNF^{Met}$	$\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$	0,223	0,949	-0,488	0,934
	$\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$	0,108	0,999	-0,645	0,862
	$\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$	0,705	0,048	0,004	1,406
$\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$	$\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$	-0,115	0,998	-0,805	0,575
	$\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$	0,482	0,224	-0,150	1,114
$\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$	$\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$	0,596	0,113	-0,083	1,276

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

4.2.3 MRI charakteristiky a jejich asociace s prostorovou orientací

4.2.3.1 Účastníci ve stádiu syndromu aMCI

Za použití MANCOVA s kontrolou pro věk, vzdělání a pohlaví, analýza prokázala signifikantní vztah mezi objemy mozkových struktur klíčových pro prostorovou orientaci (Wilkova lambda = 2,33; $p \leq 0,001$; $\eta_p^2 = 0,29$). V následných jednotlivých analýzách pro každou mozkovou strukturu zvlášť, jsme pozorovali rozdíly mezi skupinami v objemech levého i pravého hipokampu ($F[3,85] = 7,13$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,24$ a $F[3,85] = 3,50$; $p = 0,020$; $\eta_p^2 = 0,14$) a objemech levého a pravého entorhinálního kortexu ($F[3,85] = 9,29$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,29$ a $F[3,85] = 5,34$; $p = 0,002$; $\eta_p^2 = 0,19$). Rozdíly v ostatních oblastech klíčových pro prostorovou orientaci nebyly významné ($F[3,85] \leq 1,74$; $p \geq 0,167$; $\eta_p^2 \leq 0,07$). Post hoc analýzy odhalily, že skupina $\epsilon 4^+/BDNF^{Met}$ měla signifikantně menší objem levého hipokampu a levého entorhinálního kortexu ve srovnání se skupinami $\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$ ($p = 0,019$ a $p = 0,004$) a $\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$ ($p = 0,001$ a $p = 0,020$) a menší objem pravého hipokampu a pravého entorhinálního kortexu ve srovnání se skupinou $\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$ ($p = 0,038$ a $p = 0,030$). Skupina $\epsilon 4^+/BDNF^{Val/Val}$ měla signifikantně menší objem levého a pravého hipokampu a pravého entorhinálního kortexu ve srovnání se skupinou $\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$ ($p = 0,006$, $p = 0,020$ a $p = 0,001$) a objem levého entorhinálního kortexu ve srovnání se skupinami $\epsilon 4^-/BDNF^{Val/Val}$ ($p < 0,001$) a $\epsilon 4^-/BDNF^{Met}$ ($p = 0,007$). Jednotlivá porovnání jsou prezentována v Tabulce 10.

Ve výsledcích korelačních analýz jsme našli korelaci mezi objemem pravého hipokampu a výkonem v allocentrické úloze ($r = -0,39$; $p = 0,001$) indikující, že menší objem pravého hipokampu souvisí s větší chybou ve vzdálenosti v navigační úloze. Objem pravého hipokampu koreloval s allocentrickou úlohou s oddáleným vybavením ($r = -0,33$; $p = 0,006$) a egocentrickou úlohou ($r = -0,32$; $p = 0,006$), objem levého hipokampu koreloval s allocentrickou úlohou s oddáleným vybavením ($r = -0,30$; $p = 0,014$), s allocentrickou úlohou ($r = -0,28$; $p = 0,020$) a egocentrickou ($r = -0,28$; $p = 0,017$) úlohou, objem pravého entorhinálního kortexu koreloval s výkonem v allocentrické úloze s oddáleným vybavením ($r = -0,27$; $p = 0,028$) a levý zadní cingulární kortex koreloval s allocentrickou úlohou s oddáleným vybavením ($r = -0,27$; $p = 0,028$), ovšem žádný z prezentovaných vztahů nezůstal signifikantní po Bonferonniho korekci pro vícečetná porovnání ($p < 0,005$).

Vícerozměrná lineární regresní analýza dále prokázala vztah mezi objemem pravého hipokampu a allocentrickou navigační úlohou ($\beta = -0,41$; $p = 0,001$) naznačující,

že menší objem souvisí s větší chybou ve vzdálenosti v navigační úloze i při kontrolování pro demografické charakteristiky. Dále jsme pozorovali vztah mezi objemem pravého hipokampu a výkonem v allocentrické úloze s oddáleným vybavením ($\beta = -0,30$; $p = 0,014$) a v egocentrické úloze ($\beta = -0,27$; $p = 0,022$), a objem levého zadního cingula souvisel s výkonem v allocentrické úloze s oddáleným vybavením ($\beta = -0,23$; $p = 0,042$), avšak žádný z těchto vztahů nepřekročil Bonferonniho korekci pro vícečetná porovnání ($p < 0,005$).

Tabulka 10 Porovnání objemů hipokampů a kortikálních objemů jedinců ve stádiu syndromu aMCI

(I) Skupina	(J) Skupina	Průměrný rozdíl (I-J)	p hodnota	95% konfidenční interval pro rozdíl	
				Dolní hranice	Horní hranice
<i>Levý hipokampus^a</i>					
$\epsilon 4^+$ /BDNF ^{Met}	$\epsilon 4^+$ /BDNF ^{Val/Val}	-0,376	0,655	-1,099	0,346
	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Met}	-1,394	0,001	-2,345	-0,443
	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Val/Val}	-0,967	0,019	-1,823	-0,111
$\epsilon 4^+$ /BDNF ^{Val/Val}	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Met}	-1,018	0,006	-1,825	-0,211
	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Val/Val}	-0,590	0,123	-1,270	0,090
$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Met}	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Val/Val}	0,428	0,767	-0,500	1,355
<i>Pravý hipokampus^a</i>					
$\epsilon 4^+$ /BDNF ^{Met}	$\epsilon 4^+$ /BDNF ^{Val/Val}	-0,093	1,000	-0,926	0,739
	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Met}	-1,136	0,038	-2,232	-0,041
	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Val/Val}	-0,348	0,919	-1,334	0,638
$\epsilon 4^+$ /BDNF ^{Val/Val}	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Met}	-1,043	0,020	-1,973	-0,113
	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Val/Val}	-0,255	0,944	-1,038	0,528
$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Met}	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Val/Val}	0,788	0,263	-0,280	1,856
<i>Levý entorhinální kortex^a</i>					
$\epsilon 4^+$ /BDNF ^{Met}	$\epsilon 4^+$ /BDNF ^{Val/Val}	-0,055	1,000	-0,825	0,715
	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Met}	-1,135	0,020	-2,148	-0,122
	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Val/Val}	-1,202	0,004	-2,114	-0,290
$\epsilon 4^+$ /BDNF ^{Val/Val}	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Met}	-1,079	0,007	-1,939	-0,219
	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Val/Val}	-1,147	0,000	-1,871	-0,422
$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Met}	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Val/Val}	-0,067	1,000	-1,055	0,921
<i>Pravý entorhinální kortex^a</i>					
$\epsilon 4^+$ /BDNF ^{Met}	$\epsilon 4^+$ /BDNF ^{Val/Val}	-0,376	0,655	-1,099	0,346
	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Met}	-1,003	0,030	-1,940	-0,065
	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Val/Val}	0,017	1,000	-0,827	0,861
$\epsilon 4^+$ /BDNF ^{Val/Val}	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Met}	-1,169	0,001	-1,965	-0,373
	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Val/Val}	-0,149	0,991	-0,820	0,521
$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Met}	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Val/Val}	1,020	0,021	0,105	1,934
$\epsilon 4^+$ /BDNF ^{Met}	$\epsilon 4^+$ /BDNF ^{Val/Val}	0,166	0,989	-0,546	0,879
<i>Levý dolní parietální kortex^a</i>					

$\epsilon 4^+$ /BDNF ^{Met}	$\epsilon 4^+$ /BDNF ^{Val/Val}	-0,153	0,998	-1,041	0,735
	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Met}	-0,818	0,319	-1,987	0,351
	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Val/Val}	-0,014	1,000	-1,066	1,038
$\epsilon 4^+$ /BDNF ^{Val/Val}	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Met}	-0,665	0,368	-1,657	0,327
	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Val/Val}	0,139	0,998	-0,697	0,974
$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Met}	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Val/Val}	0,804	0,311	-0,336	1,943
<i>Pravý dolní parietální kortex^a</i>					
$\epsilon 4^+$ /BDNF ^{Met}	$\epsilon 4^+$ /BDNF ^{Val/Val}	-0,459	0,655	-1,339	0,422
	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Met}	-0,600	0,661	-1,759	0,559
	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Val/Val}	-0,669	0,420	-1,713	0,374
$\epsilon 4^+$ /BDNF ^{Val/Val}	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Met}	-0,141	0,999	-1,125	0,843
	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Val/Val}	-0,211	0,983	-1,039	0,618
$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Met}	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Val/Val}	0,669	0,420	-0,374	1,713
<i>Levé zadní cingulum^a</i>					
$\epsilon 4^+$ /BDNF ^{Met}	$\epsilon 4^+$ /BDNF ^{Val/Val}	-0,499	0,619	-1,424	0,426
	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Met}	0,240	0,996	-0,977	1,458
	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Val/Val}	-0,096	1,000	-1,192	1,000
$\epsilon 4^+$ /BDNF ^{Val/Val}	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Met}	0,739	0,296	-0,295	1,772
	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Val/Val}	0,403	0,764	-0,468	1,274
$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Met}	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Val/Val}	-0,336	0,971	-1,523	0,851
<i>Pravé zadní cingulum^a</i>					
$\epsilon 4^+$ /BDNF ^{Met}	$\epsilon 4^+$ /BDNF ^{Val/Val}	-0,293	0,950	-1,215	0,629
	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Met}	0,487	0,861	-0,726	1,701
	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Val/Val}	-0,025	1,000	-1,117	1,068
$\epsilon 4^+$ /BDNF ^{Val/Val}	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Met}	0,780	0,236	-0,250	1,811
	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Val/Val}	0,268	0,956	-0,600	1,136
$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Met}	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Val/Val}	-0,512	0,815	-1,696	0,671
<i>Levý precuneus^a</i>					
$\epsilon 4^+$ /BDNF ^{Met}	$\epsilon 4^+$ /BDNF ^{Val/Val}	-0,400	0,809	-1,316	0,517
	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Met}	-0,310	0,982	-1,517	0,896
	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Val/Val}	-0,211	0,996	-1,297	0,875
$\epsilon 4^+$ /BDNF ^{Val/Val}	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Met}	0,089	1,000	-0,935	1,113
	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Val/Val}	0,189	0,992	-0,674	1,052
$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Met}	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Val/Val}	0,100	1,000	-1,077	1,276
<i>Pravý precuneus^a</i>					
$\epsilon 4^+$ /BDNF ^{Met}	$\epsilon 4^+$ /BDNF ^{Val/Val}	-0,296	0,941	-1,199	0,606
	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Met}	-0,120	1,000	-1,308	1,068
	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Val/Val}	0,031	1,000	-1,038	1,101
$\epsilon 4^+$ /BDNF ^{Val/Val}	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Met}	0,176	0,998	-0,832	1,185
	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Val/Val}	0,328	0,882	-0,522	1,177
$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Met}	$\epsilon 4^-$ /BDNF ^{Val/Val}	0,151	1,000	-1,007	1,310

Poznámky. Analýza kovariance adjustovaná pro věk, vzdělání a pohlaví. Průměrné rozdíly jsou prezentovány v standardních odchylkách. Tučně vyznačené hodnoty značí signifikantní rozdíl mezi skupinami ($p < 0,05$). ^aObjemy jsou adjustované pro celkový intrakraniální objem. Vysvětlivky. $\epsilon 4^-$ BDNF^{Val/Val}, APOE $\epsilon 3/\epsilon 3$, BDNF homozygoti pro Valin; $\epsilon 4^-$ BDNF^{Met}, APOE

4.2.3.2 Účastníci bez kognitivního deficitu

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

5 Diskuze

5.1 Diskuze studie 1

V první studii jsme se zaměřili na vztah mezi polymorfismem *BDNF* Val66Met společně v kombinaci s hlavním genetickým rizikovým faktorem pro nástup AN, *APOE* ϵ 4, na kognici a mozkové struktury u pacientů ve stádiu syndromu aMCI. Zjistili jsme, že navzdory srovnatelnému skóru v globální kognitivní výkonnosti mezi skupinami, měřeno testem MMSE, kombinace rizikových alel *APOE* ϵ 4 a *BDNF* Met souvisela se signifikantně horším výkonem v oblasti paměti ve srovnání s nositeli pouze jednoho nebo žádného rizikového polymorfismu. Konkrétně jsme zjistili, že nositelé kombinace *APOE* ϵ 4/*BDNF* Met měli horší výkonnost než *APOE* ϵ 3/*BDNF* Met a *APOE* ϵ 3/*BDNF* Val v oblasti paměti s oddáleným i s okamžitým vybavením. Ve srovnání s *APOE* ϵ 4/*BDNF* Val výsledky téměř dosáhly signifikantní významnosti ($p = 0,053$ a $0,070$). Nejsilnější efekt kombinace těchto polymorfismů byl pozorován v paměti s oddáleným vybavením, což naznačuje narušení epizodické paměti, které je typickým projevem časných stádií AN. V analýzách strukturálních dat jsme pozorovali výraznější atrofii pravého hipokampu u rizikové skupiny *APOE* ϵ 4/*BDNF* Met ve srovnání s *APOE* ϵ 3/*BDNF* Met. Přestože všichni pacienti s aMCI mohou dle diagnostických kritérií již vykazovat mírnou atrofii mozku v těchto oblastech (Albert et al., 2011). V jiných sledovaných mozkových oblastech jsme nepozorovali výraznější atrofii ve vztahu ke konkrétní kombinaci polymorfismů *APOE* a *BDNF*. Tato zjištění naznačují, že u jedinců s kombinací *APOE* ϵ 4 a *BDNF* Met je narušení epizodické paměti výraznější i přes podobné strukturální změny v mozku.

Naše zjištění podporují hypotézu, že i ve skupině jedinců s aMCI má nositelství kombinace *APOE* ϵ 4/*BDNF* Met vliv na horší výkonnost v paměti, což je v souladu s některými předchozími studii u kognitivně zdravých starších jedinců (Adamczuk et al., 2013; Lim et al., 2015; Ward et al., 2014). I mezi kognitivně zdravými mladými jedinci bylo u *BDNF* Met nositelů pozorováno selektivní narušení paměti ve srovnání s homozygoty pro Val alelu (Kennedy et al., 2015), ale v průřezových studiích sledující vztah mezi *BDNF* Met alelou a pamětí u jedinců ve stádiu MCI žádný efekt pozorován nebyl (Yu, Zhang, Shi, Bai, Xie, et al., 2008). Naše výsledky naznačují, že negativní efekt polymorfismu *BDNF* Met na kognici je větší v kombinaci s přítomností alely *APOE* ϵ 4 u jedinců ve stádiu aMCI, kteří mají výrazně vyšší pravděpodobnost rozvoje AN (Corder

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

V souladu s naším očekáváním, jsme nepozorovali žádný signifikantní vztah mezi ostatními kognitivními doménami a kombinací *APOE* ϵ 4/*BDNF* Met. Některé předchozí studie reportovaly pozitivní efekt *BDNF* Met polymorfismu na exekutivní funkce u kognitivně zdravých jedinců (Alfimova et al., 2012; Getzmann et al., 2013), které předpokládají, že alela *BDNF* Met může mít určitou výhodu při úlohách závislých na funkci fronto-striálních okruhů mozku, které exekutivní funkce regulují (Getzmann et al., 2013). Podobné závěry se podařilo prokázat u jedinců ve stádiu syndromu demence, ale nikoliv u jedinců ve stádiu aMCI (Nagata et al., 2012). V naší studii rovněž nebyl nalezen žádný pozitivní vliv polymorfismu *BDNF* Met v kombinaci s *APOE*, kde je možné, že alela *APOE* ϵ 4 může narušovat protektivní účinek polymorfismu *BDNF* Met na exekutivní funkce. V minulosti byl opakovaně pozorován negativní vliv alely *APOE* ϵ 4 na exekutivní funkce (Reas et al., 2019; Wisdom et al., 2011). V souladu s naším

nálezem nebyl pozorován vliv kombinace *APOE* ϵ 4/*BDNF* Met na exekutivní funkce ani u kognitivně zdravých jedinců ani pacientů v prodromálním stádiu AN (Gomar et al., 2016). Pravdou ovšem zůstává, že srovnávání výkonů v exekutivních funkcích napříč různými studii může být problematické vzhledem k tomu, že exekutivní funkce jsou relativně heterogenní sadou kognitivních procesů, které jsou testovány různými neuropsychologickými testy. Nekonzistentnost prezentovaných zjištění týkajících se vlivu Met alely na exekutivní funkce může být způsobena z větší části odlišnou metodologií napříč studii nežli samotným efektem *BDNF*.

Nepozorovali jsme také žádný vztah mezi polymorfismy *APOE* a *BDNF* a výkonností v oblasti pracovní paměti a pozornosti nebo vizuospeciální funkcemi. To je v souladu s předchozími zjištěními, kdy u kognitivně zdravých jedinců, nositelů *APOE* ϵ 4/*BDNF* Met nebyl pozorován pokles v oblasti pozornosti v čase (Lim et al., 2015). Kromě toho v jiných studiích kognitivně zdraví nositelé *BDNF* Met neměly odlišné výsledky od *BDNF* Val homozygotů v pozornosti (Huang et al., 2014) nebo vizuospeciálních funkcích (Ho et al., 2006). Jedním z pravděpodobných vysvětlení je, že hlavní role *BDNF* je podpora funkce hipokampu a s tím související vliv polymorfismu na paměťové funkce.

Při analýzách strukturálních dat jsme navzdory zjištění, že skupina *APOE* ϵ 4/*BDNF* Met dosahovala horšího výkonu v paměti s okamžitým i oddáleným vybavením, pozorovali výraznější atrofii pouze v oblasti pravého hipokampu ve srovnání s *APOE* ϵ 3/*BDNF* Met, ale nikoliv v jiných klíčových oblastí pro epizodickou paměť. V souladu s našimi výsledky ve studii Dr. Gomara (Gomar et al., 2016) také nebyl přítomen rozdíl v baseline u nositelů rizikové kombinace polymorfismů, ale prokázal se až v čase, kdy během 3 let nositelé *APOE* ϵ 4/*BDNF* Met měli výraznější atrofii entorhinální kůry ve srovnání s *APOE* ϵ 4/*BDNF* Val ve smíšeném vzorku pacientů ve stádiu syndromu MCI a syndromu demence při AN. Tato skupina pacientů byla ovšem ve srovnání s naším výzkumným souborem v pokročilejším stadiu onemocnění (MMSE M = 22,6). Skutečnosti, že u nositelů *APOE* ϵ 4/*BDNF* Met je pozorována atrofie mozkových struktur spíše v longitudinálním sledování naznačuje, že efekt těchto dvou polymorfismů se může kumulovat v průběhu času s negativním dopadem spíše v pozdějších stádiích onemocnění (Gomar et al., 2016). Předchozí studie prokázaly výraznější hipokampální atrofii u nositelů *BDNF* Met ve srovnání s Val homozygoty (Lim et al., 2014; Pezawas et al., 2004; Szeszko et al., 2005), ale pouze u kognitivně zdravých jedinců. Navzdory těmto údajům metaanalýza nenašla žádnou významnou souvislost

mezi polymorfismem *BDNF* Val66Met a zmenšením objemu hipokampu (Harrisberger et al., 2015). Dr. Lim a její tým dospěli k závěru, že účinek *BDNF* Met na objem hipokampu je podmíněn přítomností A β (Lim et al., 2013), která nebyla v našem studijním vzorku měřena.

Doposud není objasněno, jakým způsobem mezi sebou tyto geny interagují. Výsledky nedávno publikované studie naznačují, že nositelé *APOE* ϵ 4 mohou mít narušenou expresi proteinu BDNF. Na kultuře hipokampálních neuronů bylo demonstrováno, jak odlišné ApoE isoformy regulují sekreci a štěpení BDNF proteinu. V médiu buněk s ApoE ϵ 3 byla zaznamenána 38,4x vyšší produkce BDNF proteinu ve srovnání s kontrolní skupinou buněk. Pokud byly buňky v médiu s ApoE ϵ 4 proteinem produkovaly zanedbatelné množství BDNF proteinu. Výsledky studie dále ukázaly, že ApoE ϵ 4 zvyšuje translokaci histon deacetylázy do jádra, což vede k deacetylaci histonů a negativně ovlivňuje transkripci *BDNF* genu. V důsledku těchto procesů dochází k nižší produkci proteinu BDNF (Sen et al., 2015, 2017). Nabízí se tedy vysvětlení negativního účinku kombinace polymorfismů *APOE* ϵ 4 a *BDNF* Met, že ApoE ϵ 4 ještě více redukuje sekreci BDNF proteinu u Met nositelů. Pokud vezmeme v úvahu roli BDNF proteinu v neuroprotekcii a synaptické plasticitě, zdá se tedy, že společné působení těchto dvou polymorfismů vede k horší klinické manifestaci a rychlejší progresi AN skrze snižování efektivního množství BDNF proteinu. Snížené hladiny BDNF v oblasti hipokampu u svých nositelů mají za následek narušení synaptického přenosu (Olofsdotter et al., 2000), přítomnost paměťového deficitu (Monteggia et al., 2004) a zvyšují riziko konverze do stádia syndromu demence (Forlenza, Diniz, et al., 2015; Laske et al., 2011). Nicméně pro ověření této hypotézy bude potřeba více studií zaměřující se na vysvětlení interakci mezi proteiny ApoE a BDNF.

5.2 Diskuze studie 2

Hlavním cílem druhé studie bylo prostudovat vztah mezi kombinací polymorfismů *APOE* a *BDNF* Val66 Met a prostorovou orientací a objemy mozkových struktur, které funkci prostorové orientace ovlivňují, u jedinců bez kognitivního deficitu a jedinců ve stádiu syndromu aMCI. Naše výsledky naznačují, že kombinace rizikových alel *APOE* ϵ 4 a *BDNF* Met má vliv na horší prostorovou orientaci u jedinců s aMCI. Konkrétně jsme zjistili, že u nositelů *APOE* ϵ 4/*BDNF* Met je přítomen horší výkon v oblasti egocentrické prostorové orientace, přestože se skupiny nelišily v demografických charakteristikách, podtypech aMCI (aMCI_{sd} vs aMCI_{md}), globální kognitivní výkonnosti nebo mírou

depresivní symptomatologie. Naše výsledky dále naznačují, že i u jedinců bez kognitivního deficitu kombinace polymorfismů *APOE* ϵ 4 a *BDNF* Met negativně ovlivňuje prostorovou orientaci. Jedinci bez kognitivního deficitu, nositelé *APOE* ϵ 4/*BDNF* Met, dosahovali výrazně horšího výkonu v úloze allocentrické orientace ve srovnání s nositeli *APOE* ϵ 3 a *BDNF* Val/Val alel. Egocentrická orientace, kde jsou prostorové informace o místech, objektech, vzdálenostech a úhlech kódovány z pozice vlastního těla navigátora v prostoru, je spojována s funkcemi dolního parietálního kortexu, včetně precunea (Weniger et al., 2011). Na funkci dolního parietálního kortexu má negativní vliv přítomnosti alely *APOE* ϵ 4 (Chen et al., 2017; Koelewijn et al., 2019), u jejichž nositelů byla opakovaně pozorována méně přesná egocentrická orientace ve stádiu syndromu aMCI (Laczó et al., 2010, 2011, 2014). Navíc se ukazuje, že hladiny *BDNF* proteinu jsou v této oblasti výrazně sníženy (Francesco Angelucci et al., 2011; Hock et al., 2000) a to zejména u nositelů alely *BDNF* Met (Egan et al., 2003). Tyto skutečnosti mohou vysvětlovat, proč u kombinace těchto dvou rizikových alel bylo přítomno výraznější narušení egocentrické orientace u našich účastníků studie s aMCI. Allocentrická orientace, ve které jsou místa a objekty kódovány nezávisle na poloze navigátora, je spojena s funkcemi struktur mediálního temporálního laloku, zejména oblastí hipokampu (Maguire et al., 1998). V těchto oblastech, zejména právě oblastí hipokampu a přilehlém entorhinálním kortexu, je výrazně snížena exprese *BDNF* (Narisawa-Saito et al., 1996), zejména v důsledku změn souvisejících s přítomností alely *APOE* ϵ 4 (Li et al., 2016; Mattson et al., 2018). V předchozích studiích byl pozorován vliv *APOE* ϵ 4 na méně přesný výkon v allocentrické orientaci u starších jedinců bez kognitivního deficitu (Bertheau-Pavy et al., 2007), a také mladší jedinci bez kognitivního deficitu, nositelé *BDNF* Met, méně využívali allocentrickou strategii při řešení prostorové úlohy a preferovali jiný typ navigační strategie (Banner et al., 2011). Tato zjištění mohou vysvětlovat, proč kombinace alel *APOE* ϵ 4 a *BDNF* Met negativně ovlivňuje výkon v úloze allocentrické prostorové orientace u našich účastníků bez kognitivního deficitu. Očekávali jsme, že kombinace alel *APOE* ϵ 4 a *BDNF* Met bude mít negativní vliv i na výkon v allocentrické úloze prostorové orientace u jedinců s aMCI. Nicméně v našich výsledcích nebyl rozdíl ve výkonu v allocentrické úloze mezi jednotlivými výzkumnými skupinami s aMCI. Tyto nálezy mohou být vysvětleny stupněm kognitivního postižení u našich účastníků studie, kteří byli spíše již ve stádiu pozdní aMCI (s průměrným MMSE skórem 26,9 bodů a převažujícím počtu účastníků s vícedoménovým postižením), jejichž výkon mohl být ovlivněn tzv. podlahovým efektem (*floor effect*). Podobné výsledky jsme

prezentovali v předchozí studii, kde rovněž nebyl pozorován zhoršený výkon v allocentrické úloze oproti egocentrické ve vztahu k polymorfismu *APOE* ϵ 4 u jedinců s aMCI, kteří dosahovali průměrného skóru MMSE 26,4 bodů (Laczó et al., 2014). Allocentrická orientace je přirozeně mírně narušena v průběhu fyziologického stárnutí (Gazova et al., 2013; Rodgers et al., 2012), ale toto narušení je akcentováno v průběhu patologického stárnutí, zejména v preklinické fázi AN a v časně fázi aMCI (Allison et al., 2016; Hort et al., 2007). Narušení egocentrické orientace se stává výraznější v pokročilejších stádiích syndromu aMCI a ve stádiu syndromu demence při AN (Hort et al., 2007; Laczó et al., 2009) a na rozdíl od allocentrické orientace přesněji rozlišuje demenci při AN od jiných typů demence (Tu et al., 2017). Z těchto důvodů jedinci s aMCI, kteří jsou nositelé *APOE* ϵ 4 a *BDNF* Met alel a zároveň je u nich výrazněji narušena egocentrická orientace, mohou reprezentovat vzorek pacientů, kteří jsou v pokročilejším stádiu onemocnění ve srovnání s jedinci s odlišnou kombinací polymorfismů a tedy být ve zvýšeném riziku konverze do stadia demence při AN. Jedinci bez kognitivního deficitu s kombinací alel *APOE* ϵ 4 a *BDNF* Met, kteří měli zároveň méně přesnou allocentrickou orientaci, mohou být ve zvýšeném riziku pro rozvoj kognitivního deficitu a konverze do syndromu aMCI. Vzhledem k tomu, že jedinci ve stádiu aMCI, kteří jsou zároveň nositeli alely *APOE* ϵ 4, mají vysokou pravděpodobnost přítomnosti A β patologie (tedy být ve stádiu prodromální AN) (Mattsson et al., 2018), je pravděpodobné, že negativní efekt *BDNF* Met alely na prostorovou orientaci byl ovlivněn abnormální akumulací A β plak u jedinců v našem souboru s aMCI. V některých studiích bylo prezentováno, že alela *BDNF* Met zvyšuje náchylnost mozku k toxicitě A β (Franzmeier et al., 2019), a proto může dále zhoršovat poruchu egocentrické orientace související s přítomností A β u nositelů *APOE* ϵ 4 ve stádiu aMCI. (Laczó et al., 2010, 2011). V prezentované studii jsme nepozorovali efekt učení napříč jednotlivými pokusy v úlohách prostorové orientace u jedinců s aMCI, což je v souladu s předchozími studii ukazujícími narušený proces učení v úlohách prostorové orientace u jedinců ve stádiu aMCI a v časně fázi AN (Hort, Laczó, et al., 2007; Laczó et al., 2011, 2014).

Dle našeho očekávání jsme potvrdili vztah mezi kombinací *APOE* ϵ 4 a *BDNF* Met a výraznějším narušením paměti jedinců ve stádiu aMCI. Konkrétně nositelé *APOE* ϵ 4/*BDNF* Met měli horší výkon v oblasti verbální paměti. Tyto výsledky jsou v souladu s naší předchozí studií u jedinců ve stádiu aMCI (Cechova et al., 2020) i s výsledky jiných studií u jedinců v preklinickém stádiu (Lim et al., 2015), v prodromálním stádiu AN a stádiu demence při AN (Gomar et al., 2016) a potvrzují hypotézu, že kombinace

rizikových alel *APOE* ϵ 4 a *BDNF* Met narušuje zejména oblast paměťových funkcí. Jak bylo diskutováno dříve (Boots et al., 2017; Lim et al., 2014, 2015), je pravděpodobné, že negativní efekt *BDNF* Met na paměť v našem souboru aMCI může být ovlivněna abnormální akumulací A β v mozku, která je mezi nositeli alely *APOE* ϵ 4 velmi častá (Mattsson et al., 2018). Přesto ale v prezentované ani v předchozích studiích (Cechova et al., 2020; Gomar et al., 2016) nebyl pozorován vztah mezi paměťovým výkonem mezi jedinci s *BDNF* Met a *BDNF* Val mezi nositeli *APOE* ϵ 4 ve stádiu aMCI, tedy ve skupině jedinců se zvýšeným rizikem konverze do stádia demence (Petersen et al., 1995). Zajímavým zjištěním v naší studii bylo, že aMCI nositelé kombinace *APOE* ϵ 4/*BDNF* Met dosahovali méně přesného výkonu v egocentrické prostorové orientaci ve srovnání se všemi ostatními výzkumnými skupinami, včetně té s kombinací alel *APOE* ϵ 4/*BDNF* Val. Tento výsledek naznačuje, že testování prostorové orientace spolehlivěji reflektuje škodlivý efekt alely *BDNF* Met na kognici než obvykle užívané testy epizodické paměti. Vzhledem k tomu, že prostorová orientace je odlišitelná od ostatních kognitivních funkcí (Laczó et al., 2017), silně ovlivněná genetickými polymorfismy (Laczó et al., 2014, 2015) a je narušena velmi brzy v kontinuu AN (Coughlan et al., 2018; Vlček & Laczó, 2014), její vyšetření společně s vyšetřením dalších kognitivních funkcí by mohlo být velmi přínosné pro charakterizaci kognitivního profilu jedinců s aMCI a zhodnocení jejich rizika konverze do stádia syndromu demence při AN.

Kombinace polymorfismů v genech pro *APOE* ϵ 4 a *BDNF* Met negativně ovlivňovala objemy v oblastech mozku u jedinců s aMCI, které mají vliv na funkci prostorové orientace. Pozorovali jsme zmenšený objem hipokampu a entorhinálního kortexu u nositelů *APOE* ϵ 4/*BDNF* Met, což jsou struktury narušené velmi brzy v patogenezi AN a mají důležitou roli v regulaci allocentrické prostorové orientace (Ekstrom et al., 2003; Maguire et al., 1998). Tyto výsledky jsou konzistentní s nálezy předchozích studií, které ukázaly vztah mezi výraznější atrofií hipokampu a entorhinálního kortexu u nositelů *APOE* ϵ 4 (Bunce et al., 2012; Li et al., 2016) a nositelů *BDNF* Met (Pezawas et al., 2004; Voineskos et al., 2011) a s výsledky naší předchozí studie, kde jsme pozorovali menší objem pravého hipokampu u nositelů kombinace alel *APOE* ϵ 4 a *BDNF* Met u aMCI jedinců (Cechova et al., 2020). Strukturální změny pozorované u nositelů *APOE*/*BDNF* Val66Met u jedinců s aMCI mohou být vysvětleny zvýšenou náchylností *APOE* ϵ 4 nositelů k charakteristickým patologickým změnám v těchto strukturách u AN (Mattson et al., 2018) a skutečností, že u nositelů *BDNF* Met jsou sníženy hladiny BDNF proteinu (Ozan et al., 2010), a to

zejména v oblastech mediálního temporálního laloku u jedinců s AN (Narisawa-Saito et al., 1996). Tyto skutečnosti mohou negativně ovlivnit molekulární procesy, které jsou primárně regulovány neurotrofinem BDNF, jako je neurogeneze, (Hsiao et al., 2014), dendritická arborizace (Moya-Alvarado et al., 2018) a v důsledku vést k neurodegenerativním změnám v těchto oblastech. V naší studii měli nositelé *APOE* ϵ 4/*BDNF* Met s aMCI menší objemy hipokampu a entorhinálního kortexu ve srovnání s jedinci bez přítomnosti těchto alel. Ačkoliv menší objemy těchto struktur byly pozorovány i u nositelů kombinace *APOE* ϵ 4/*BDNF* Val/Val. Z tohoto hlediska se zdá, že strukturální změny v oblastech mediálního temporálního laloku mezi našimi skupinami s aMCI byly více ovlivňovány prezentací alely *APOE* ϵ 4 (Laczó et al., 2014; Li et al., 2016). Dalším důležitým zjištěním bylo, že objem pravého hipokampu souvisel s výkonem v úloze na allocentrickou orientaci u jedinců ve stádiu aMCI, což je v souladu s výsledky našich předchozích studií (Laczó et al., 2014, 2017; Nedelska et al., 2012; Parizkova et al., 2018) a zdůrazňuje důležitost funkce pravého hipokampu pro allocentrickou orientaci. Nepozorovali jsme vztah mezi kombinací *APOE* ϵ 4 a *BDNF* Met u jedinců s aMCI s objemy struktur dolního parietálního kortexu, precuneu ani zadního cingulárního kortexu, což jsou oblasti klíčové pro egocentrickou orientaci (Maguire et al., 1998; Weniger et al., 2011). V těchto oblastech byly u pacientů s AN zjištěny snížené hladiny proteinu BDNF (Hock et al., 2000) a byl pozorován hypometabolismus pomocí FDG-PET u *APOE* ϵ 4 nositelů (Reiman et al., 2005; Small et al., 2000), ale strukturální změny ve vztahu ke kombinaci polymorfismů *APOE* a *BDNF* Val66Met nebyly reportovány. Jedním z možných vysvětlení je fakt, že neuropatologické změny u AN vedou ke strukturálním změnám v oblasti parietálního kortexu později než v oblasti mediálního temporálního laloku (Braak & Braak, 1991) a tedy, že funkční změny v těchto oblastech vedoucích ke kognitivnímu deficitu předchází ty strukturální (Chetelat et al., 2003). Proto se výraznější narušení v oblasti egocentrické orientace u jedinců ve stádiu syndromu aMCI s *APOE* ϵ 4 a *BDNF* Met alelami nemusí projevit ve volumetrických změnách těchto oblastí mozku souvisejících s navigací.

6 Závěr

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

Domníváme se, že tato informace může být klinicky významná, protože aMCI představuje heterogenní skupinu pacientů s odlišnou prognózou vývoje jejich stavu. Pokud naše výsledky potvrdí longitudinální studie, může být genetické vyšetření polymorfismů důležité pro identifikaci jedinců se zvýšeným rizikem, časnějším nástupem i rychlejší progresí AN. Stanovení genetických polymorfismů se může uplatnit rovněž v situaci, kdy nejsou k dispozici biomarkery CSF nebo PET, protože tato metoda je rychlá, levná a pro pacienta minimálně invazivní. Jakákoli indikace pro predikci průběhu onemocnění ve stadiu onemocnění aMCI by tedy mohla být relevantní pro další péči o pacienta, poradenství, plánování a výběr kandidátů do klinických studií nebo pro primární a sekundární prevenci.

7 Souhrn

AN je závažné neurodegenerativní onemocnění mozku charakteristické odumíráním neuronů zejména v mediotemporálních oblastech mozku v důsledku extracelulární akumulace senilních plak obsahující patologickou formu A β a intracelulárně neurofibrilární tangles sestávajících z hyperfosforylovaného proteinu tau. Tyto patofyziologické změny předchází nástupu prvních klinických obtíží přibližně o 20-25 let. Vedle těchto charakteristických příznaků, je AN velmi heterogenní onemocnění, a to zejména věkem nástupu prvních klinických obtíží a rychlostí progresu. Cílem současného výzkumu je identifikovat jedince, kteří jsou ve zvýšeném riziku dřívějšího rozvoje AN a rychlejší progresu nemoci. Genetické polymorfismy v genech pro *APOE* a *BDNF* se zdají být klíčovými modulátory ovlivňujícími tyto faktory. *APOE* $\epsilon 4$ jako nejsilnější genetický rizikový faktor pro rozvoj AN s pozdním nástupem, kdy u heterozygotů *APOE* $\epsilon 3/\epsilon 4$ zvyšuje riziko 3-4x, u homozygotů *APOE* $\epsilon 4/\epsilon 4$ dokonce až 12x a snižuje také věk nástupu onemocnění (Corder et al., 1993). *BDNF* jako klíčový regulátor synaptické plasticity v oblasti hipokampu a mediálního temporálního laloku, tedy oblastí primárně postiženými u AN. U nositelů *BDNF* Met je pozorována snížená hladina *BDNF* proteinu a spolu s tím opakovaně narušený výkon v oblasti epizodické paměti (Egan et al., 2003), což je první typický klinický projev u pacientů s AN. Vedle charakteristického narušení v oblasti epizodické paměti se jako slibný časný kognitivní marker jeví narušení prostorové orientace, protože oblasti klíčové pro prostorovou orientaci jsou postiženy v časných fázích AN (Coughlan et al., 2018). Přechozí studie prokázaly, že výkon v allocentrické orientaci byl narušený již v preklinickém stádiu AN, zatímco narušení allocentrické i egocentrické orientace bylo pozorováno u jedinců ve stádiu aMCI, kteří jsou ve zvýšeném riziku progresu do demence (Hort et al., 2007; Laczó et al., 2009, 2012).

Naše práce se nejdříve zaměřila na vliv kombinace rizikových genetických polymorfismů v genech pro *BDNF* a *APOE* na výkon ve standardně užívaných kognitivních testech ve stádiu aMCI, kdy jsme předpokládali, že kombinace obou rizikových alel bude ovlivňovat výkon v paměti. Z toho důvodu jsme také analyzovali vliv *BDNF* a *APOE* na strukturální změny v oblastech mozku klíčových pro paměťové funkce, konkrétně na objem hipokampů a tloušťku entorhinální a parahipokampální kůry. Výsledky naší studie prokázaly, že kombinace rizikových alel *APOE* $\epsilon 4$ a *BDNF* Met souvisí s výrazně horším výkonem selektivně v oblasti paměti. Konkrétně jsme

pozorovali, že nositelé kombinace *APOE* ϵ 4/*BDNF* Met měli nejvíce narušený výkon v paměti s oddáleným vybavením, což naznačuje narušení epizodické paměti, které je typickým projevem časných stádií AN. V analýzách strukturálních dat jsme pozorovali výraznější atrofii pouze v oblasti pravého hipokampu u rizikové skupiny *APOE* ϵ 4/*BDNF* Met ve srovnání s *APOE* ϵ 3/*BDNF* Met, jiné strukturální změny ve vztahu ke genetickým polymorfismům jsme nepozorovali. Tato zjištění naznačují, že u jedinců s kombinací *APOE* ϵ 4 a *BDNF* Met je narušení epizodické paměti výraznější i přes podobné strukturální změny v mozku.

Na tento výzkum jsme navázali vůbec první studií zaměřující se na vliv kombinace *BDNF* a *APOE* na výkon v egocentrické i allocentrické prostorové orientace u pacientů ve stádiu aMCI a jedinců bez kognitivního deficitu. A dále jejich vliv na strukturální změny mozku, regulujících funkci prostorové orientace. Naše výsledky ukazují, že u nositelů *APOE* ϵ 4/*BDNF* Met ve stádiu syndromu aMCI je přítomno výraznější narušení v oblasti egocentrické orientace a menší objemy struktur mediálního temporálního laloku u jedinců s aMCI. U jedinců bez kognitivního deficitu bylo přítomno narušení allocentrické orientace u nositelů kombinace polymorfismů *APOE* ϵ 4 a *BDNF* Met. Zároveň se ukázalo, že prostorová orientace je jediná kognitivní doména, která rozlišovala výkon mezi *BDNF* Met od *BDNF* Val/Val mezi jedinci s alelou *APOE* ϵ 4, což naznačuje, že testování prostorové orientace dokáže spolehlivěji odhalit negativní efekt alely *BDNF* Met na kognici nežli tradičně používané testy epizodické paměti.

Hlavním omezením naší studie je průřezový charakter neumožňující vyhodnotit vliv kombinace rizikových polymorfismů na změny kognitivního deficitu v čase. Longitudinální sběr dat v současné době stále probíhá, ale výsledky nejsou zatím k dispozici. Druhou limitací je skutečnost, že přítomnost specifických biomarkerů AN (A β 42, P-tau181 v CSF a/nebo amyloidová PET) byla hodnocena jen u části souboru, proto nemůžeme potvrdit přítomnost patologie AN u všech účastníků studie.

8 Summary

AD is a severe neurodegenerative disorder characterized by neuronal death in mediotemporal structures of the brain due to extracellular accumulation of senile plaques containing the pathological form of A β and intracellular neurofibrillary tangles consisting of hyperphosphorylated tau protein. These pathophysiological changes precede the onset of the first clinical symptoms by approximately 20-25 years. In addition to these characteristics, Alzheimer's disease is a very heterogeneous disease, especially at the age of onset of the first clinical symptoms and the rate of progression.

The aim of current research is to identify individuals who are at increased risk for the earlier AD development and faster disease progression. Genetic polymorphisms in the APOE and BDNF genes appear to be a key modulator affecting these factors. APOE ϵ 4 as the strongest genetic risk factor for the development of late-onset AN, increasing risk 3-4 times in APOE ϵ 3 / ϵ 4 heterozygotes, up to 12-fold in APOE ϵ 4 / ϵ 4 homozygotes and also decreasing the age of onset (Corder et al., 1993). BDNF as a key regulator of synaptic plasticity in the hippocampus and medial temporal lobe, areas primarily affected in AD. *BDNF* Met carriage is associated with the decreased levels of BDNF protein and episodic memory impairment (Egan et al., 2003), which is the first typical clinical manifestation in AD patients. In addition to the characteristic episodic memory changes, spatial orientation impairment appears to be a promising early cognitive marker, due to the reason that areas key to the proper functioning of spatial orientation are affected in the early stages of AD (Coughlan et al., 2018). Previous studies have shown that performance in the allocentric orientation was impaired at the preclinical stage of AD, while impaired allocentric and egocentric orientation was observed in the aMCI individuals who are at increased risk of conversion to dementia (Hort et al., 2007; Laczó et al. al., 2009, 2012).

First, we evaluated the effect of a combination of risk genetic polymorphisms in the *BDNF* and *APOE* genes on performance in standard cognitive function tests in aMCI individuals, where we assumed that the combination of both risk alleles would affect memory performance. Therefore, we also analyzed the effect of *BDNF* and *APOE* on structural changes in brain regions which are key to memory functions, Specifically, we compared hippocampal volumes and parahippocampal and entorhinal cortices thickness between *APOE* ϵ 4/*BDNF* Met carriers and non-carriers.

The results of our study showed that the combination of risk alleles *APOE* ϵ 4 and *BDNF* Met is related to significantly worse memory performance in non-demented older adults at risk for AD dementia as compared to carriers of only one risky gene polymorphism. Specifically, we found that the greatest impairment was identified within delayed recall, indicating episodic memory dysfunction, which is a typical early symptom of AD. Regarding structural brain data, the *APOE* ϵ 4/*BDNF* Met group displayed pronounced atrophy of right hippocampus compared to *APOE* ϵ 3/*BDNF* Met. We did not observe any other structural changes in relation to genetic polymorphisms. These findings suggest that in *APOE* ϵ 4/*BDNF* Met carriers episodic memory dysfunction may be more pronounced despite similar structural brain changes.

The follow up research was the first study to date focusing on the influence of combination of the *APOE* and *BDNF* Val66Met polymorphisms on spatial navigation in and volume of brain regions associated with spatial navigation in a well-defined cohort of cognitively unimpaired and aMCI participants.

Our findings indicate that the combination of the *APOE* ϵ 4 and *BDNF* Met alleles is associated with least accurate egocentric spatial navigation performance and smaller volumes of medial temporal lobe structures in individuals with aMCI. The cognitively unimpaired individuals with the high risk combination of the *APOE* ϵ 4 and *BDNF* Met alleles compared to those with the low risk combination of the *APOE* ϵ 3 and *BDNF* Val/Val alleles have less accurate allocentric spatial navigation performance. At the same time, spatial orientation has been shown to be the only cognitive domain that distinguished performance between *BDNF* Met from *BDNF* Val / Val within *APOE* ϵ 4 carriers suggesting that spatial orientation testing can more reliably detect the negative effect of the *BDNF* Met allele on cognition than traditionally used episodic memory tests.

The main limitation of our study is that the cross-sectional design did not allow evaluating the combined effect of *APOE* and *BDNF* Val66Met polymorphisms on cognitive changes over time but longitudinal follow-up is ongoing. Additionally, specific AD biomarkers (A β 42 and P-tau181 in CSF and amyloid PET imaging) were assessed only in a subset of the participants and therefore we could not evaluate the presence of AD pathology in all participants.

9 Literatura

- Abondio, P., Sazzini, M., Garagnani, P., Boattini, A., Monti, D., Franceschi, C., Luiselli, D., & Giuliani, C. (2019). The genetic variability of APOE in different human populations and its implications for longevity. *Genes*, *10*(3), 222.
- Abushakra, S., Porsteinsson, A., Vellas, B., Cummings, J., Gauthier, S., Hey, J. A., Power, A., Hendrix, S., Wang, P., Shen, L., Sampalis, J., & Tolar, M. (2016). Clinical Benefits of Tramiprosate in Alzheimer's Disease Are Associated with Higher Number of APOE4 Alleles: The "APOE4 Gene-Dose Effect". *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, *3*(4), 219–228.
- Adamczuk, K., De Weer, A.-S., Nelissen, N., Chen, K., Slegers, K., Bettens, K., Van Broeckhoven, C., Vandenbulcke, M., Thiyyagura, P., Dupont, P., Van Laere, K., Reiman, E. M., & Vandenbergh, R. (2013). Polymorphism of brain derived neurotrophic factor influences β amyloid load in cognitively intact apolipoprotein E ϵ 4 carriers. *NeuroImage. Clinical*, *2*, 512–520.
- Ahmed, S., Brennan, L., Eppig, J., Price, C. C., Lamar, M., Delano-Wood, L., Bangen, K. J., Edmonds, E. C., Clark, L., Nation, D. A., Jak, A., Au, R., Swenson, R., Bondi, M. W., & Libon, D. J. (2016). Visuoconstructional Impairment in Subtypes of Mild Cognitive Impairment. *Applied Neuropsychology:Adult*, *23*(1), 43–52.
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, *7*(3), 270–279.
- Alfimova, M. V., Korovaitseva, G. I., Lezheiko, T. V., & Golimbet, V. E. (2012). Effect of BDNF Val66Met polymorphism on normal variability of executive functions. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, *152*(5), 606–609.
- Allison, S. L., Fagan, A. M., Morris, J. C., & Head, D. (2016). Spatial Navigation in Preclinical Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *52*(1), 77–90.
- Alonso, A. D. C., Zaidi, T., Grundke-Iqbal, I., & Iqbal, K. (1994). Role of abnormally phosphorylated tau in the breakdown of microtubules in Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *91*(12), 5562–5566.
- Alvarez, P., & Squire, L. R. (1994). Memory consolidation and the medial temporal lobe: A simple network model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *91*(15), 7041–7045.
- Andersson, C., Blennow, K., Almkvist, O., Andreasen, N., Engfeldt, P., Johansson, S. E., Lindau, M., & Eriksson-Jönhagen, M. (2008). Increasing CSF phospho-tau levels during cognitive decline and progression to dementia. *Neurobiology of Aging*, *29*(10), 1466–1473.
- Angelucci, F., Čechová, K., Průša, R., & Hort, J. (2019). Amyloid beta soluble forms and plasminogen activation system in Alzheimer's disease: Consequences on extracellular maturation of brain-derived neurotrophic factor and therapeutic implications. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, *25*(3), 303–313.
- Angelucci, Francesco, Gelfo, F., De Bartolo, P., Caltagirone, C., & Petrosini, L. (2011). BDNF concentrations are decreased in serum and parietal cortex in immunotoxin 192 IgG-Saporin rat model of cholinergic degeneration. *Neurochemistry International*, *59*(1), 1–4.

- Arking, D. E., Krebsova, A., Macek, M., Macek, M., Arking, A., Mian, I. S., Fried, L., Hamosh, A., Dey, S., McIntosh, I., & Dietz, H. C. (2002). Association of human aging with a functional variant of klotho. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *99*(2), 856–861.
- Ba, M., Kong, M., Li, X., Ng, K. P., Rosa-Neto, P., & Gauthier, S. (2016). Is ApoE ε4 a good biomarker for amyloid pathology in late onset Alzheimer's disease? In *Translational Neurodegeneration* (Vol. 5, Issue 1). BioMed Central Ltd.
- Baddeley, A. D. (1992). Working memory. *Science*, *255*(5044), 556–559.
- Baddeley, A. D. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, *4*(11), 417–423.
- Baddeley, A. D. (2002). The concept of episodic memory. In B. Alan, C. Martin, & A. John (Eds.), *Episodic Memory: New directions in research* (p. 304). Oxford University Press.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1975). Working memory. In *Recent advances in learning and motivation* (pp. 47–89). New York: Academic Press.
- Banner, H., Bhat, V., Etchamendy, N., Joober, R., & Bohbot, V. D. (2011). The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism is associated with reduced functional magnetic resonance imaging activity in the hippocampus and increased use of caudate nucleus-dependent strategies in a human virtual navigation task. *European Journal of Neuroscience*, *33*(5), 968–977.
- Barde, Y. A., Edgar, D., & Thoenen, H. (1982). Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *The EMBO Journal*, *1*(5), 549–553.
- Bardoň, J., Nevrlý, M., Kaňovský, P., Otruba, P., Čecháčková, M., Večerková, M., & Baláž, M. (2017). Primary progressive apraxia of speech. *Neurologie pro Praxi*, *18*(1), 64–66.
- Barthélemy, N. R., Bateman, R. J., Hirtz, C., Marin, P., Becher, F., Sato, C., Gabelle, A., & Lehmann, S. (2020). Cerebrospinal fluid phospho-tau T217 outperforms T181 as a biomarker for the differential diagnosis of Alzheimer's disease and PET amyloid-positive patient identification. *Alzheimer's Research and Therapy*, *12*(1), 26.
- Bateman, R. J., Xiong, C., Benzinger, T. L. S., Fagan, A. M., Goate, A., Fox, N. C., Marcus, D. S., Cairns, N. J., Xie, X., Blazey, T. M., Holtzman, D. M., Santacruz, A., Buckles, V., Oliver, A., Moulder, K., Aisen, P. S., Ghetti, B., Klunk, W. E., McDade, E., ... Morris, J. C. (2012). Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, *367*(9), 795–804.
- Bauer, R. M. (2014). Visuospatial, visuoperceptual, and visuoconstructional disorders. In *Clinical neuropsychology: A pocket handbook for assessment (3rd ed.)*. (pp. 436–462). American Psychological Association.
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An Inventory for Measuring Clinical Anxiety: Psychometric Properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology Psychological Association, Inc*, *56*(6), 893–897.
- Bekinschtein, P., Cammarota, M., Katche, C., Slipczuk, L., Rossato, J. I., Goldin, A., Izquierdo, I., & Medina, J. H. (2008). BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *105*(7), 2711–2716.
- Belloy, M. E., Napolioni, V., Han, S. S., Le Guen, Y., & Greicius, M. D. (2020). Association of Klotho -VS Heterozygosity with Risk of Alzheimer Disease in Individuals Who Carry APOE4. *JAMA Neurology*, *77*(7), 849–862.
- Benton, A., & Hamsher, K. (1976). *Multilingual aphasia examination*. University of Iowa.

- Berteau-Pavy, F., Park, B., & Raber, J. (2007). Effects of sex and APOE ϵ 4 on object recognition and spatial navigation in the elderly. *Neuroscience*, *147*(1), 6–17.
- Bettio, L. E. B., Rajendran, L., & Gil-Mohapel, J. (2017). The effects of aging in the hippocampus and cognitive decline. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *79*, 66–86.
- Bezdicek, O., Lukavsky, J., Stepankova, H., Nikolai, T., Axelrod, B. N., Michalec, J., Růžička, E., & Kopecek, M. (2015). The Prague Stroop Test: Normative standards in older Czech adults and discriminative validity for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *37*(8), 794–807.
- Bezdiček, O., Moták, L., Axelrod, B. N., Preiss, M., Nikolai, T., Vyhnálek, M., Poreh, A., & Růžička, E. (2012). Czech version of the trail making test: normative data and clinical utility. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *27*(8), 906–914.
- Bezdicek, O., Stepankova, H., Moták, L., Axelrod, B. N., Woodard, J. L., Preiss, M., Nikolai, T., Růžička, E., & Poreh, A. (2013). Czech version of Rey Auditory Verbal Learning test: Normative data. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *21*(6), 693–721.
- Blennow, K. (2004). Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. *NeuroRx : The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, *1*(2), 213–225.
- Blennow, K., & Hampel, H. (2003). CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *The Lancet. Neurology*, *2*(10), 605–613.
- Bliss, T. V. P., & Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of Physiology*, *232*(2), 331–356.
- Boots, E. A., Schultz, S. A., Clark, L. R., Racine, A. M., Darst, B. F., Kosciak, R. L., Carlsson, C. M., Gallagher, C. L., Hogan, K. J., Bendlin, B. B., Asthana, S., Sager, M. A., Hermann, B. P., Christian, B. T., Dubal, D. B., Engelman, C. D., Johnson, S. C., & Okonkwo, O. C. (2017). BDNF Val66Met predicts cognitive decline in the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention. *Neurology*, *88*(22), 2098–2106.
- Borba, E. M., Duarte, J. A., Bristot, G., Scotton, E., Camozzato, A. L., & Chaves, M. L. F. (2016). Brain-Derived Neurotrophic Factor Serum Levels and Hippocampal Volume in Mild Cognitive Impairment and Dementia due to Alzheimer Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, *6*(3), 559–567.
- Boyles, J. K., Pitas, R. E., Wilson, E., Mahley, R. W., & Taylor, J. M. (1985). Apolipoprotein E associated with astrocytic glia of the central nervous system and with nonmyelinating glia of the peripheral nervous system. *Journal of Clinical Investigation*, *76*(4), 1501–1513.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, *82*(4), 239–259.
- Braak, H., & Braak, E. (1995). Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiology of Aging*, *16*(3), 271–278; discussion 278–84.
- Braak, H., Thal, D. R., Ghebremedhin, E., & Del Tredici, K. (2011). Stages of the pathologic process in alzheimer disease: Age categories from 1 to 100 years. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *70*(11), 960–969.
- Bradshaw, R. A., Mobley, W., & Rush, R. A. (2017). Nerve Growth Factor and Related Substances: A Brief History and an Introduction to the International NGF Meeting Series. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(6), 1143.
- Buchhave, P., Minthon, L., Zetterberg, H., Wallin, Å. K., Blennow, K., & Hansson, O. (2012). Cerebrospinal fluid levels of β -amyloid 1-42, but not of tau, are fully

- changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Archives of General Psychiatry*, 69(1), 98–106.
- Budni, J., Bellettini-Santos, T., Mina, F., Garcez, M. L., & Zugno, A. I. (2015). The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. *Aging and Disease*, 6(5), 331–341.
- Bunce, D., Anstey, K. J., Cherbuin, N., Gautam, P., Sachdev, P., & Eastel, S. (2012). APOE Genotype and Entorhinal Cortex Volume in Non-Demented Community-Dwelling Adults in Midlife and Early Old Age. *Journal of Alzheimer's Disease*, 30(4), 935–942.
- Byun, M. S., Kim, S. E., Park, J., Yi, D., Choe, Y. M., Sohn, B. K., Choi, H. J., Baek, H., Han, J. Y., Woo, J. I., & Lee, D. Y. (2015). Heterogeneity of Regional Brain Atrophy Patterns Associated with Distinct Progression Rates in Alzheimer's Disease. *PLOS ONE*, 10(11), e0142756.
- Cahn, B. R., Goodman, M. S., Peterson, C. T., Maturi, R., & Mills, P. J. (2017). Yoga, Meditation and Mind-Body Health: Increased BDNF, Cortisol Awakening Response, and Altered Inflammatory Marker Expression after a 3-Month Yoga and Meditation Retreat. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 315.
- Canivet, A., Albinet, C. T., André, N., Pylouster, J., Rodríguez-Ballesteros, M., Kitzis, A., & Audiffren, M. (2015). Effects of BDNF polymorphism and physical activity on episodic memory in the elderly: a cross sectional study. *European Review of Aging and Physical Activity*, 12(1), 15.
- Caselli, R. J., Dueck, A. C., Osborne, D., Sabbagh, M. N., Connor, D. J., Ahern, G. L., Baxter, L. C., Rapcsak, S. Z., Shi, J., Woodruff, B. K., Locke, D. E. C., Snyder, C. H., Alexander, G. E., Rademakers, R., & Reiman, E. M. (2009). Longitudinal Modeling of Age-Related Memory Decline and the APOE $\epsilon 4$ Effect. *New England Journal of Medicine*, 361(3), 255–263.
- Castellucci, V., Pinsker, H., Kupfermann, I., & Kandel, E. R. (1970). Neuronal mechanisms of habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science*, 167(3926), 1745–1748.
- Cechova, K., Andel, R., Angelucci, F., Chmatalova, Z., Markova, H., Laczó, J., Vyhnaek, M., Matoska, V., Kaplan, V., Nedelska, Z., Ward, D. D., & Hort, J. (2020). Impact of APOE and BDNF Val66Met Gene Polymorphisms on Cognitive Functions in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 73(1), 247–259.
- Čechová, K., Mazancova, A. F., Marková, H., Cerman, J., Lerch, O., Sheardová, K., Šumec, R., Maková, T., Andresová, J., Příhodová, A., Babej, S., Dostálová, L., Růžička, V., & Vaňková, H. (2019). *V bludišti jménem Alzheimer* (K. Čechová, A. F. Mazancova, & H. Marková (eds.); 1st ed.). Albatros media a.s.
- Česká alzheimerovská společnost. (2019). *Výroční zpráva za rok 2019*.
- Chantran, Y., Capron, J., Alamowitch, S., & Aucouturier, P. (2019). Anti-A β antibodies and cerebral amyloid angiopathy complications. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 10, Issue JULY, p. 1534). Frontiers Media S.A.
- Chen, X., DeAngelis, G. C., & Angelaki, D. E. (2018). Flexible egocentric and allocentric representations of heading signals in parietal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(14), E3305–E3312.
- Chen, Y., Liu, Z., Zhang, J., Chen, K., Yao, L., Li, X., Gong, G., Wang, J., & Zhang, Z. (2017). Precuneus degeneration in nondemented elderly individuals with APOE $\epsilon 4$: Evidence from structural and functional MRI analyses. *Human Brain Mapping*, 38(1), 271–282.
- Chetelat, G., Desgranges, B., de la Sayette, V., Viader, F., Berkouk, K., Landeau, B.,

- Lalevée, C., Le Doze, F., Dupuy, B., Hannequin, D., Baron, J.-C., & Eustache, F. (2003). Dissociating atrophy and hypometabolism impact on episodic memory in mild cognitive impairment. *Brain*, *126*(9), 1955–1967.
- Coelho, F. G. de M., Gobbi, S., Andreatto, C. A. A., Corazza, D. I., Pedroso, R. V., & Santos-Galduróz, R. F. (2013). Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): A systematic review of experimental studies in the elderly. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *56*(1), 10–15.
- Cohen, R. M., Small, C., Lalonde, F., Friz, J., & Sunderland, T. (2001). Effect of apolipoprotein E genotype on hippocampal volume loss in aging healthy women. *Neurology*, *57*(12), 2223–2228.
- Combarros, O., Infante, J., Llorca, J., & Berciano, J. (2004). Polymorphism at Codon 66 of the Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene Is Not Associated with Sporadic Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *18*(1), 55–58.
- Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., Roses, A. D., Haines, J. L., & Pericak-Vance, M. A. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science (New York, N.Y.)*, *261*(5123), 921–923.
- Coughlan, G., Laczó, J., Hort, J., Minihane, A.-M., & Hornberger, M. (2018). Spatial navigation deficits — overlooked cognitive marker for preclinical Alzheimer disease? *Nature Reviews Neurology*, *14*(8), 496–506.
- Crutch, S. J., Lehmann, M., Schott, J. M., Rabinovici, G. D., Rossor, M. N., & Fox, N. C. (2012). Posterior cortical atrophy. *The Lancet Neurology*, *11*(2), 170–178.
- Crystal, J. D., & Glanzman, D. L. (2013). A biological perspective on memory. *Current Biology*, *23*(17), R728.
- Cséfalvay, Z., Bajtošová, R., Keller, J., Straková, E., Matěj, R., & Rusina, R. (2020). Primary progressive aphasia. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*, *83*(3), 226–239.
- Cullen, N. C., Leuzy, A., Palmqvist, S., Janelidze, S., Stomrud, E., Pesini, P., Sarasa, L., Allué, J. A., Proctor, N. K., Zetterberg, H., Dage, J. L., Blennow, K., Mattsson-Carlgen, N., & Hansson, O. (2020). Individualized prognosis of cognitive decline and dementia in mild cognitive impairment based on plasma biomarker combinations. *Nature Aging*.
- Cummings, J. L., & Miller, B. L. (2007). Conceptual and clinical aspects of the frontal lobes. In J. L. Cummings & B. L. Miller (Eds.), *The Human Frontal Lobes. Functions and Disorders* (2nd ed., pp. 12–21). The Guilford Press.
- Davies, R. R., Scahill, V. L., Graham, A., Williams, G. B., Graham, K. S., & Hodges, J. R. (2009). Development of an MRI rating scale for multiple brain regions: Comparison with volumetrics and with voxel-based morphometry. *Neuroradiology*, *51*(8), 491–503.
- De Leon, M. J., George, A. E., Stylopoulos, L. A., Smith, G., & Miller, D. C. (1989). Early marker for Alzheimer's disease: the atrophic hippocampus. *The Lancet*, *334*(8664), 672–673.
- de Oliveira, F. F., Marin, S. de M. C., & Bertolucci, P. H. F. (2013). Communicating with the non-dominant hemisphere: Implications for neurological rehabilitation. *Neural Regeneration Research*, *8*(13), 1236–1246.
- Degenhardt, E. K., Witte, M. M., Case, M. G., Yu, P., Henley, D. B., Hochstetler, H. M., D'Souza, D. N., & Trzepacz, P. T. (2016). Flortbetapir F18 PET Amyloid Neuroimaging and Characteristics in Patients With Mild and Moderate Alzheimer Dementia. *Psychosomatics*, *57*(2), 208–216.
- Deinhardt, K., & Chao, M. V. (2014). Shaping neurons: Long and short range effects of mature and proBDNF signalling upon neuronal structure. *Neuropharmacology*, *76*,

603–609.

- Dhiman, K., Gupta, V. B., Villemagne, V. L., Eratne, D., Graham, P. L., Fowler, C., Bourgeat, P., Li, Q., Collins, S., Bush, A. I., Rowe, C. C., Masters, C. L., Ames, D., Hone, E., Blennow, K., Zetterberg, H., & Martins, R. N. (2020). Cerebrospinal fluid neurofilament light concentration predicts brain atrophy and cognition in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia : Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, *12*(1), e12005.
- Disanto, G., Barro, C., Benkert, P., Naegelin, Y., Schädelin, S., Giardiello, A., Zecca, C., Blennow, K., Zetterberg, H., Leppert, D., Kappos, L., Gobbi, C., & Kuhle, J. (2017). Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, *81*(6), 857–870.
- Dubal, D. B., Yokoyama, J. S., Zhu, L., Broestl, L., Worden, K., Wang, D., Sturm, V. E., Kim, D., Klein, E., Yu, G. Q., Ho, K., Eilertson, K. E., Yu, L., Kuro-o, M., De Jager, P. L., Coppola, G., Small, G. W., Bennett, D. A., Kramer, J. H., ... Mucke, L. (2014). Life Extension Factor Klotho Enhances Cognition. *Cell Reports*, *7*(4), 1065–1076.
- Dubal, D. B., Zhu, L., Sanchez, P. E., Worden, K., Broestl, L., Johnson, E., Ho, K., Yu, G. Q., Kim, D., Betourne, A., Kuro-o, M., Masliah, E., Abraham, C. R., & Mucke, L. (2015). Life extension factor klotho prevents mortality and enhances cognition in hAPP transgenic mice. *Journal of Neuroscience*, *35*(6), 2358–2371.
- Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., Bakardjian, H., Benali, H., Bertram, L., Blennow, K., Broich, K., Cavado, E., Crutch, S., Dartigues, J. F., Duyckaerts, C., Epelbaum, S., Frisoni, G. B., Gauthier, S., Genthon, R., ... Jack, C. R. (2016). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's and Dementia*, *12*(3), 292–323.
- Duffy, J. (2012). *Motor Speech Disorders: Substrates, Differential Diagnosis, and Management* (3rd ed.). Elsevier - Health Sciences Division.
- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., Zaitsev, E., Gold, B., Goldman, D., Dean, M., Lu, B., & Weinberger, D. R. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, *112*(2), 257–269.
- Egert, S., Rimbach, G., & Huebbe, P. (2012). ApoE genotype: From geographic distribution to function and responsiveness to dietary factors. *Proceedings of the Nutrition Society*, *71*(3), 410–424.
- Eisenberg, D. T. A., Kuzawa, C. W., & Hayes, M. G. (2010). Worldwide allele frequencies of the human apolipoprotein E gene: Climate, local adaptations, and evolutionary history. *American Journal of Physical Anthropology*, *143*(1), 100–111.
- Ekstrom, A. D., Kahana, M. J., Caplan, J. B., Fields, T. A., Isham, E. A., Newman, E. L., & Fried, I. (2003). Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature*, *425*(6954), 184–188.
- Emch, M., von Bastian, C. C., & Koch, K. (2019). Neural correlates of verbal working memory: An fMRI meta-analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, *13*, 180.
- Farlow, M. R., He, Y., Tekin, S., Xu, J., Lane, R., & Charles, H. C. (2004). Impact of APOE in mild cognitive impairment. *Neurology*, *63*(10), 1898–1901.
- Farrer, L. A., Cupples, L. A., Haines, J. L., Hyman, B., Kukull, W. A., Mayeux, R., Myers, R. H., Pericak-Vance, M. A., Risch, N., & van Duijn, C. M. (1997). Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*, *278*(16), 1349–1356.
- Fazekas, F., Chawluk, J., Alavi, A., Hurtig, H., & Zimmerman, R. (1987). MR signal

- abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *American Journal of Roentgenology*, *149*(2), 351–356.
- Ferreira, D., Nordberg, A., & Westman, E. (2020). Biological subtypes of Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, *94*(10), 436–448.
- Ferreira, D., Verhagen, C., Hernández-Cabrera, J. A., Cavallin, L., Guo, C. J., Ekman, U., Muehlboeck, J. S., Simmons, A., Barroso, J., Wahlund, L. O., & Westman, E. (2017). Distinct subtypes of Alzheimer's disease based on patterns of brain atrophy: Longitudinal trajectories and clinical applications. *Scientific Reports*, *7*(1), 1–13.
- Forlenza, O. V., Diniz, B. S., Teixeira, A. L., Radanovic, M., Talib, L. L., Rocha, N. P., & Gattaz, W. F. (2015). Lower Cerebrospinal Fluid Concentration of Brain-Derived Neurotrophic Factor Predicts Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. *NeuroMolecular Medicine*, *17*(3), 326–332.
- Forlenza, O. V., Miranda, A. S., Guimar, I., Talib, L. L., Diniz, B. S., Gattaz, W. F., & Teixeira, A. L. (2015). Decreased Neurotrophic Support is Associated with Cognitive Decline in Non-Demented Subjects. *Journal of Alzheimer's Disease*, *46*(2), 423–429.
- Franzmeier, N., Ren, J., Damm, A., Monté-Rubio, G., Boada, M., Ruiz, A., Ramirez, A., Jessen, F., Düzel, E., Rodríguez Gómez, O., Benzinger, T., Goate, A., Karch, C. M., Fagan, A. M., McDade, E., Buerger, K., Levin, J., Duering, M., Dichgans, M., ... Ewers, M. (2019). The BDNF Val66Met SNP modulates the association between beta-amyloid and hippocampal disconnection in Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry*, 1–15.
- Gaetani, L., Blennow, K., Calabresi, P., Di Filippo, M., Parnetti, L., & Zetterberg, H. (2019). Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *90*(8).
- Gakhar-Koppole, N., Hundeshagen, P., Mandl, C., Weyer, S. W., Allinquant, B., Müller, U., & Ciccolini, F. (2008). Activity requires soluble amyloid precursor protein α to promote neurite outgrowth in neural stem cell-derived neurons via activation of the MAPK pathway. *European Journal of Neuroscience*, *28*(5), 871–882.
- Gao, X., Smith, G. M., & Chen, J. (2009). Impaired dendritic development and synaptic formation of postnatal-born dentate gyrus granular neurons in the absence of brain-derived neurotrophic factor signaling. *Experimental Neurology*, *215*(1), 178–190.
- Garzon, D. J., & Fahnstock, M. (2007). Oligomeric amyloid decreases basal levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA via specific downregulation of BDNF transcripts IV and V in differentiated human neuroblastoma cells. *Journal of Neuroscience*, *27*(10), 2628–2635.
- Gazova, I., Laczó, J., Rubinova, E., Mokrisova, I., Hyncicova, E., Anđel, R., Vyhnaček, M., Sheardova, K., Coulson, E. J., & Hort, J. (2013). Spatial navigation in young versus older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *5*, 94.
- Getzmann, S., Gajewski, P. D., Hengstler, J. G., Falkenstein, M., & Beste, C. (2013). BDNF Val66Met polymorphism and goal-directed behavior in healthy elderly — evidence from auditory distraction. *NeuroImage*, *64*, 290–298.
- Glodzik-Sobanska, L., Pirraglia, E., Brys, M., de Santi, S., Mosconi, L., Rich, K. E., Switalski, R., Louis, L. Saint, Sadowski, M. J., Martiniuk, F., Mehta, P., Pratico, D., Zinkowski, R. P., Blennow, K., & de Leon, M. J. (2009). The effects of normal aging and ApoE genotype on the levels of CSF biomarkers for Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *30*(5), 672–681.
- Goedert, M. (2009). Oskar Fischer and the study of dementia. *Brain*, *132*(4), 1102–1111.

- Goldberg, T. E., Huey, E. D., & Devanand, D. P. (2020). Association of APOE e2 genotype with Alzheimer's and non-Alzheimer's neurodegenerative pathologies. *Nature Communications*, *11*(1).
- Gomar, J. J., Conejero-Goldberg, C., Huey, E. D., Davies, P., & Goldberg, T. E. (2016). Lack of neural compensatory mechanisms of BDNF val66met met carriers and APOE E4 carriers in healthy aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *39*, 165–173.
- Gomutbutra, P., Yingchankul, N., Chattipakorn, N., Chattipakorn, S., & Srisurapanont, M. (2020). The Effect of Mindfulness-Based Intervention on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *Frontiers in Psychology*, *11*, 2209.
- Gong, J. S., Kobayashi, M., Hayashi, H., Zou, K., Sawamura, N., Fujita, S. C., Yanagisawa, K., & Michikawa, M. (2002). Apolipoprotein E (ApoE) isoform-dependent lipid release from astrocytes prepared from human ApoE3 and ApoE4 knock-in mice. *The Journal of Biological Chemistry*, *277*(33), 29919–29926.
- Goodale, M. A., Króliczak, G., & Westwood, D. A. (2005). Dual routes to action: Contributions of the dorsal and ventral streams to adaptive behavior. *Progress in Brain Research*, *149*, 269–283.
- Goodale, M. A., & Milner, A. D. (1992). Separate visual pathways for perception and action. *Trends in Neurosciences*, *15*(1), 20–25.
- Gorno-Tempini, M. L., Brambati, S. M., Ginex, V., Ogar, J., Dronkers, N. F., Marcone, A., Perani, D., Garibotto, V., Cappa, S. F., & Miller, B. L. (2008). The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology*, *71*(16), 1227–1234.
- Gray, K., & Ellis, V. (2008). Activation of pro-BDNF by the pericellular serine protease plasmin. *FEBS Letters*, *582*(6), 907–910.
- Green, A. J. E., Harvey, R. J., Thompson, E. J., & Rossor, M. N. (1999). Increased tau in the cerebrospinal fluid of patients with frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, *259*(2), 133–135.
- Grehan, S., Tse, E., & Taylor, J. M. (2001). Two distal downstream enhancers direct expression of the human apolipoprotein E gene to astrocytes in the brain. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *21*(3), 812–822.
- Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Tung, Y. C., Quinlan, M., Wisniewski, H. M., & Binder, L. I. (1986). Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *83*(13), 4913–4917.
- Hanes, J., Kovac, A., Kvaratsberg, H., Kontsekova, E., Fialova, L., Katina, S., Kovacech, B., Stevens, E., Hort, J., Vyhnaek, M., Boonkamp, L., Novak, M., Zetterberg, H., Hansson, O., Scheltens, P., Blennow, K., Teunissen, C. E., & Zilka, N. (2020). Evaluation of a novel immunoassay to detect p-tau Thr217 in the CSF to distinguish Alzheimer disease from other dementias. *Neurology*, *95*(22), e3026–e3035.
- Hanseeuw, B. J., Betensky, R. A., Mormino, E. C., Schultz, A. P., Sepulcre, J., Becker, J. A., Jacobs, H. I. L., Buckley, R. F., LaPoint, M. R., Vannini, P., Donovan, N. J., Chhatwal, J. P., Marshall, G. A., Papp, K. V., Amariglio, R. E., Rentz, D. M., Sperling, R. A., & Johnson, K. A. (2018). PET staging of amyloidosis using striatum. *Alzheimer's and Dementia*, *14*(10), 1281–1292.
- Hansson, O., Seibyl, J., Stomrud, E., Zetterberg, H., Trojanowski, J. Q., Bittner, T., Lifke, V., Corradini, V., Eichenlaub, U., Batrla, R., Buck, K., Zink, K., Rabe, C., Blennow, K., & Shaw, L. M. (2018). CSF biomarkers of Alzheimer's disease

- concord with amyloid- β PET and predict clinical progression: A study of fully automated immunoassays in BioFINDER and ADNI cohorts. *Alzheimer's and Dementia*, 14(11), 1470–1481.
- Hansson, O., Zetterberg, H., Buchhave, P., Andreasson, U., Londos, E., Minthon, L., & Blennow, K. (2007). Prediction of Alzheimer's Disease Using the CSF A β 42/A β 40 Ratio in Patients with Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 23(5), 316–320.
- Hariri, A. R., Goldberg, T. E., Mattay, V. S., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2003). Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(17), 6690–6694.
- Harper, L., Barkhof, F., Fox, N. C., & Schott, J. M. (2015). Using visual rating to diagnose dementia: A critical evaluation of MRI atrophy scales. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 86(11), 1225–1233.
- Hashimoto, K. (2016). Regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF in the brain by serotonin. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 266(3), 195–197.
- Hebb, D. O. (1949). *The organization of behavior: A neuropsychological theory*. Wiley.
- Hebert, L. E., Weuve, J., Scherr, P. A., & Evans, D. A. (2013). Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*, 80(19), 1778–1783.
- Hesse, C., Rosengren, L., Andreasen, N., Davidsson, P., Vanderstichele, H., Vanmechelen, E., & Blennow, K. (2001). Transient increase in total tau but not phospho-tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. *Neuroscience Letters*, 297(3), 187–190.
- Hickok, G. (2009). The functional neuroanatomy of language. *Physics of Life Reviews*, 6(3), 121–143.
- Hippius, H., & Neundörfer, G. (2003). The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 5(1), 101–108.
- Hixson, J. E., & Vernier, D. T. (1990). Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *Journal of Lipid Research*, 31(3), 545–548.
- Ho, B.-C., Milev, P., O'Leary, D. S., Librant, A., Andreasen, N. C., & Wassink, T. H. (2006). Cognitive and magnetic resonance imaging brain morphometric correlates of brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Archives of General Psychiatry*, 63(7), 731–740.
- Hock, C., Heese, K., Hulette, C., Rosenberg, C., & Otten, U. (2000). Region-Specific Neurotrophin Imbalances in Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, 57(6), 846–851.
- Hort, J., Laczó, J., Vyhnálek, M., Bojar, M., Bureš, J., & Vlček, K. (2007). Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(10), 4042–4047.
- Hort, J., Rusina, R., & Kolektiv. (2007). Paměť a její poruchy. In I. Maxdorf.
- Hsiao, Y.-H., Hung, H.-C., Chen, S.-H., & Gean, P.-W. (2014). Social Interaction Rescues Memory Deficit in an Animal Model of Alzheimer's Disease by Increasing BDNF-Dependent Hippocampal Neurogenesis. *The Journal of Neuroscience*, 34(49), 16207–16219.
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeblerlein, S. B.,

- Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., ... Silverberg, N. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *14*(4), 535–562.
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., Shaw, L. M., Vemuri, P., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Lesnick, T. G., Pankratz, V. S., Donohue, M. C., & Trojanowski, J. Q. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *The Lancet Neurology*, *12*(2), 207–216.
- Jack, C. R., Petersen, R. C., O'Brien, P. C., & Tangalos, E. G. (1992). MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology*, *42*(1), 183–188.
- Jack, C. R., Shiung, M. M., Gunter, J. L., O'Brien, P. C., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Ivnik, R. J., Smith, G. E., Cha, R. H., Tangalos, E. G., & Petersen, R. C. (2004). Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology*, *62*(4), 591–600.
- 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*(2), 549–554.
- Jack, C. R., Wiste, H. J., Schwarz, C. G., Lowe, V. J., Senjem, M. L., Vemuri, P., Weigand, S. D., Therneau, T. M., Knopman, D. S., Gunter, J. L., Jones, D. T., Graff-Radford, J., Kantarci, K., Roberts, R. O., Mielke, M. M., Machulda, M. M., & Petersen, R. C. (2018). Longitudinal tau PET in ageing and Alzheimer's disease. *Brain*, *141*(5), 1517–1528.
- Janelidze, S., Zetterberg, H., Mattsson, N., Palmqvist, S., Vanderstichele, H., Lindberg, O., van Westen, D., Stomrud, E., Minthon, L., Blennow, K., & Hansson, O. (2016). CSF A β 42/A β 40 and A β 42/A β 38 ratios: Better diagnostic markers of Alzheimer disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, *3*(3), 154–165.
- Jensen, C. S., Simonsen, A. H., Siersma, V., Beyer, N., Frederiksen, K. S., Gottrup, H., Hoffman, K., Høgh, P., Frikke-Schmidt, R., Sobol, N. A., Waldemar, G., Wermuth, L., & Hasselbalch, S. G. (2019). Patients with Alzheimer's disease who carry the APOE ϵ 4 allele benefit more from physical exercise. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, *5*, 99–106.
- Jensen, M., Basun, H., & Lannfelt, L. (1995). Increased cerebrospinal fluid tau in patients with Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, *186*(2–3), 189–191.
- Jessen, F. (2014). Subjective and objective cognitive decline at the pre-dementia stage of Alzheimer's disease. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, S3-7.
- Jessen, F., Amariglio, R. E., Buckley, R. F., van der Flier, W. M., Han, Y., Molinuevo, J. L., Rabin, L., Rentz, D. M., Rodriguez-Gomez, O., Saykin, A. J., Sikkes, S. A. M., Smart, C. M., Wolfsgruber, S., & Wagner, M. (2020). The characterisation of subjective cognitive decline. *The Lancet Neurology*, *19*(3), 271–278.
- Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., Dubois, B., Dufouil, C., Ellis, K. A., van der Flier, W. M., Glodzik, L., van Harten, A. C., de Leon, M. J., McHugh, P., Mielke, M. M., Molinuevo, J. L., Mosconi, L., Osorio, R. S., Perrotin, A., ... Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group, S. C. D. I. (SCD-I. W. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease.

- Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 10(6), 844–852.
- Johnson, D. K., Morris, J. C., & Galvin, J. E. (2005). Verbal and visuospatial deficits in dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 65(8), 1232–1238.
- Kambeitz, J. P., Bhattacharyya, S., Kambeitz-Illankovic, L. M., Valli, I., Collier, D. A., & McGuire, P. (2012). Effect of BDNF val66met polymorphism on declarative memory and its neural substrate: A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(9), 2165–2177.
- Kantarci, K., Lowe, V., Przybelski, S. A., Weigand, S. D., Senjem, M. L., Ivnik, R. J., Preboske, G. M., Roberts, R., Geda, Y. E., Boeve, B. F., Knopman, D. S., Petersen, R. C., & Jack, C. R. (2012). APOE modifies the association between A load and cognition in cognitively normal older adults. *Neurology*, 78(4), 232–240.
- Kaplan, E., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1983). *The Boston naming test* (2nd.). Lea & Febiger.
- Karnik, M. S., Wang, L., Barch, D. M., Morris, J. C., & Csernansky, J. G. (2010). BDNF polymorphism rs6265 and hippocampal structure and memory performance in healthy control subjects. *Psychiatry Research*, 178(2), 425–429.
- Kennedy, K. M., Reese, E. D., Horn, M. M., Sizemore, A. N., Unni, A. K., Meerbrey, M. E., Kalich, A. G., & Rodrigue, K. M. (2015). BDNF val66met polymorphism affects aging of multiple types of memory. *Brain Research*, 1612, 104–117.
- Kern, S., Syrjanen, J. A., Blennow, K., Zetterberg, H., Skoog, I., Waern, M., Hagen, C. E., Van Harten, A. C., Knopman, D. S., Jack, C. R., Petersen, R. C., & Mielke, M. M. (2019). Association of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein with Risk of Mild Cognitive Impairment among Individuals Without Cognitive Impairment. *JAMA Neurology*, 76(2), 187–193.
- Killiany, R. J., Gomez-Isla, T., Moss, M., Kikinis, R., Sandor, T., Jolesz, F., Tanzi, R., Jones, K., Hyman, B. T., & Albert, M. S. (2000). Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 47(4), 430–439.
- Klunk, W. E., Mathis, C. A., Price, J. C., Lopresti, B. J., & DeKosky, S. T. (2006). Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain*, 129(11), 2805–2807.
- Koedam, E. L. G. E., Lehmann, M., Van Der Flier, W. M., Scheltens, P., Pijnenburg, Y. A. L., Fox, N., Barkhof, F., & Wattjes, M. P. (2011). Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *European Radiology*, 21(12), 2618–2625.
- Koelewijn, L., Lancaster, T. M., Linden, D., Dima, D. C., Routley, B. C., Magazzini, L., Barawi, K., Brindley, L., Adams, R., Tansey, K. E., Bompas, A., Tales, A., Bayer, A., & Singh, K. (2019). Oscillatory hyperactivity and hyperconnectivity in young APOE-ε4 carriers and hypoconnectivity in Alzheimer's disease. *ELife*, 8, e36011.
- Koudinov, A. R., & Koudinova, N. V. (2001). Essential role for cholesterol in synaptic plasticity and neuronal degeneration. *The FASEB Journal*, 15(10), 1858–1860.
- Kral, V. A. (1962). Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Canadian Medical Association Journal*, 86(6), 257–260.
- Kurosu, H., Yamamoto, M., Clark, J. D., Pastor, J. V., Nandi, A., Gurnani, P., McGuinness, O. P., Chikuda, H., Yamaguchi, M., Kawaguchi, H., Shimomura, I., Takayama, Y., Herz, J., Kahn, C. R., Rosenblatt, K. P., & Kuro-O, M. (2005). Physiology: Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science*, 309(5742), 1829–1833.
- Laczó, J., Andel, R., Nedelska, Z., Vyhnalek, M., Vlcek, K., Crutch, S., Harrison, J., & Hort, J. (2017). Exploring the contribution of spatial navigation to cognitive

- functioning in older adults. *Neurobiology of Aging*, 51, 67–70.
- Laczó, J., Anđel, R., Vlček, K., Macoška, V., Vyhnálek, M., Tolar, M., Bojar, M., & Hort, J. (2011). Spatial Navigation and APOE in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Neurodegenerative Diseases*, 8(4), 169–177.
- Laczó, J., Anđel, R., Vyhnálek, M., Matoska, V., Kaplan, V., Nedelska, Z., Lerch, O., Gazova, I., Moffat, S. D., & Hort, J. (2015). The effect of TOMM40 on spatial navigation in amnesic mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 36(6), 2024–2033.
- Laczó, J., Anđel, R., Vyhnálek, M., Vlček, K., Magerova, H., Varjassyova, A., Nedelska, Z., Gazova, I., Bojar, M., Sheardova, K., & Hort, J. (2012). From Morris Water Maze to Computer Tests in the Prediction of Alzheimer's Disease. *Neurodegenerative Diseases*, 10(1–4), 153–157.
- Laczó, J., Anđel, R., Vyhnálek, M., Vlček, K., Magerova, H., Varjassyova, A., Tolar, M., & Hort, J. (2010). Human analogue of the morris water maze for testing subjects at risk of Alzheimer's disease. *Neuro-Degenerative Diseases*, 7(1–3), 148–152.
- Laczó, J., Anđel, R., Vyhnálek, M., Vlček, K., Nedelska, Z., Matoska, V., Gazova, I., Mokrisova, I., Sheardova, K., & Hort, J. (2014). APOE and spatial navigation in amnesic MCI: Results from a computer-based test. *Neuropsychology*, 28(5), 676–684.
- Laczó, J., Hort, J., Vlček, K., Bojar, M., Vajnerová, O., Holmerová, I., Hoříněk, D., Kalina, M., & Bureš, J. (2006). Poruchy prostorové paměti u Alzheimerovy choroby jsou detekovatelné již u pacientů s Mírnou kognitivní poruchou. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 69/102(6), 431–437.
- Laczó, J., Vlček, K., Vyhnálek, M., Vajnerová, O., Ort, M., Holmerová, I., Tolar, M., Anđel, R., Bojar, M., & Hort, J. (2009). Spatial navigation testing discriminates two types of amnesic mild cognitive impairment. *Behavioural Brain Research*, 202(2), 252–259.
- Laske, C., Stellos, K., Hoffmann, N., Stransky, E., Straten, G., Eschweiler, G. W., & Leyhe, T. (2011). Higher BDNF serum levels predict slower cognitive decline in Alzheimer's disease patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(3), 399–404.
- Lehmann, S., Dumurgier, J., Schraen, S., Wallon, D., Blanc, F., Magnin, E., Bombois, S., Bousiges, O., Champion, D., Cretin, B., Delaby, C., Hannequin, D., Jung, B., Hugon, J., Laplanche, J. L., Miguët-Alfonsi, C., Peoc'h, K., Philippi, N., Quillard-Muraine, M., ... Gabelle, A. (2014). A diagnostic scale for Alzheimer's disease based on cerebrospinal fluid biomarker profiles. *Alzheimer's Research and Therapy*, 6(3).
- Leon, J., Moreno, A. J., Garay, B. I., Chalkley, R. J., Burlingame, A. L., Wang, D., & Dubal, D. B. (2017). Peripheral Elevation of a Klotho Fragment Enhances Brain Function and Resilience in Young, Aging, and α -Synuclein Transgenic Mice. *Cell Reports*, 20(6), 1360–1371.
- Leuzy, A., Heurling, K., Ashton, N. J., Schöll, M., & Zimmer, E. R. (2018). In vivo detection of alzheimer's disease. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 91(3), 291–300.
- Levi-Montalcini, R., & Hamburger, V. (1951). Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. *The Journal of Experimental Zoology*, 116(2), 321–361.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment (5th ed.)* (5.). Oxford University Press.
- Li, B., Shi, J., Gutman, B. A., Baxter, L. C., Thompson, P. M., Caselli, R. J., Wang, Y.,

- & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2016). Influence of APOE Genotype on Hippocampal Atrophy over Time - An N=1925 Surface-Based ADNI Study. *PLOS ONE*, *11*(4), e0152901.
- Li, T., Jiang, L., Zhang, X., & Chen, H. (2009). In-vitro effects of brain-derived neurotrophic factor on neural progenitor/stem cells from rat hippocampus. *Neuroreport*, *20*(3), 295–300.
- Liao, G.-Y., Bouyer, K., Kamitakahara, A., Sahibzada, N., Wang, C.-H., Rutlin, M., Simerly, R. B., & Xu, B. (2015). Brain-derived neurotrophic factor is required for axonal growth of selective groups of neurons in the arcuate nucleus. *Molecular Metabolism*, *4*(6), 471–482.
- Lim, Y. Y., Hassenstab, J., Cruchaga, C., Goate, A., Fagan, A. M., Benzinger, T. L. S., Maruff, P., Snyder, P. J., Masters, C. L., Allegri, R., Chhatwal, J., Farlow, M. R., Graff-Radford, N. R., Laske, C., Levin, J., McDade, E., Ringman, J. M., Rossor, M., Salloway, S., ... Dominantly Inherited Alzheimer Network. (2016). BDNF Val66Met moderates memory impairment, hippocampal function and tau in preclinical autosomal dominant Alzheimer's disease. *Brain : A Journal of Neurology*, *139*(Pt 10), 2766–2777.
- Lim, Y. Y., Hassenstab, J., Goate, A., Fagan, A. M., Benzinger, T. L. S., Cruchaga, C., McDade, E., Chhatwal, J., Levin, J., Farlow, M. R., Graff-Radford, N. R., Laske, C., Masters, C. L., Salloway, S., Schofield, P., Morris, J. C., Maruff, P., & Bateman, R. J. (2018). Effect of BDNF Val66Met on disease markers in dominantly inherited Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, *84*(3), 424–435.
- Lim, Y. Y., Mormino, E. C., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2017). APOE genotype and early β -amyloid accumulation in older adults without dementia. *Neurology*, *89*(10), 1028–1034.
- Lim, Y. Y., Villemagne, V. L., Laws, S. M., Ames, D., Pietrzak, R. H., Ellis, K. A., Harrington, K., Bourgeat, P., Bush, A. I., Martins, R. N., Masters, C. L., Rowe, C. C., Maruff, P., & Group, for the A. R. (2014). Effect of BDNF Val66Met on Memory Decline and Hippocampal Atrophy in Prodromal Alzheimer's Disease: A Preliminary Study. *PLoS ONE*, *9*(1), e86498.
- Lim, Y. Y., Villemagne, V. L., Laws, S. M., Ames, D., Pietrzak, R. H., Ellis, K. A., Harrington, K. D., Bourgeat, P., Salvado, O., Darby, D., Snyder, P. J., Bush, A. I., Martins, R. N., Masters, C. L., Rowe, C. C., Nathan, P. J., & Maruff, P. (2013). BDNF Val66Met, A β amyloid, and cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *34*(11), 2457–2464.
- Lim, Y. Y., Villemagne, V. L., Laws, S. M., Pietrzak, R. H., Snyder, P. J., Ames, D., Ellis, K. A., Harrington, K., Rembach, A., Martins, R. N., Rowe, C. C., Masters, C. L., & Maruff, P. (2015). APOE and BDNF polymorphisms moderate amyloid β -related cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry*, *20*(11), 1322–1328.
- Lu, B., Nagappan, G., & Lu, Y. (2015). BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. *Handbook of Experimental Pharmacology*, *220*, 223–250.
- Lu, Bai, Nagappan, G., Guan, X., Nathan, P. J., & Wren, P. (2013). BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 14, Issue 6, pp. 401–416). Nat Rev Neurosci.
- Maguire, E. A., Burgess, N., Donnett, J. G., Frackowiak, R. S. J., Frith, C. D., & O'Keefe, J. (1998). Knowing where and getting there: A human navigation network. *Science*, *280*(5365), 921–924.
- Maisonpierre, P. C., Le Beau, M. M., Espinosa, R., Ip, N. Y., Belluscio, L., de la Monte, S. M., Squinto, S., Furth, M. E., & Yancopoulos, G. D. (1991). Human and rat

- brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: Gene structures, distributions, and chromosomal localizations. *Genomics*, *10*(3), 558–568.
- Mandelman, S. D., & Grigorenko, E. L. (2012). BDNF Val66Met and cognition: All, none, or some? A meta-analysis of the genetic association. *Genes, Brain and Behavior*, *11*(2), 127–136.
- Marciniak, R., Sheardova, K., Cermáková, P., Hudeček, D., Sumec, R., & Hort, J. (2014). Effect of meditation on cognitive functions in context of aging and neurodegenerative diseases. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *8*, 17.
- Marelli, C., Gutierrez, L. A., Menjot de Champfleury, N., Charroud, C., De Verbizier, D., Touchon, J., Douillet, P., Berr, C., Lehmann, S., & Gabelle, A. (2015). Late-onset behavioral variant of frontotemporal lobar degeneration versus Alzheimer's disease: Interest of cerebrospinal fluid biomarker ratios. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, *1*(3), 371–379.
- Markova, H., Andel, R., Stepankova, H., Kopecek, M., Nikolai, T., Hort, J., Thomas-Antérion, C., & Vyhnalek, M. (2017). Subjective Cognitive Complaints in Cognitively Healthy Older Adults and Their Relationship to Cognitive Performance and Depressive Symptoms. *Journal of Alzheimer's Disease*, *59*(3), 871–881.
- Markova, H., Nikolai, T., Mazancova, A. F., Cechova, K., Sheardova, K., Georgi, H., Kopecek, M., Laczó, J., Hort, J., & Vyhnalek, M. (2019). Differences in Subjective Cognitive Complaints Between Non-Demented Older Adults from a Memory Clinic and the Community. *Journal of Alzheimer's Disease*, *70*(1), 61–73.
- Mattson, M. P., Moehl, K., Ghena, N., Schmaedick, M., & Cheng, A. (2018). Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nature Reviews Neuroscience*, *19*(2), 81–94.
- Mattsson-Carlgrén, N., Janelidze, S., Palmqvist, S., Cullen, N., Svenningsson, A. L., Strandberg, O., Mengel, D., Walsh, D. M., Stomrud, E., Dage, J. L., & Hansson, O. (2020). Longitudinal plasma p-tau217 is increased in early stages of Alzheimer's disease. *Brain*, *143*(11), 3234–3241.
- Mattsson, N., Groot, C., Jansen, W. J., Landau, S. M., Villemagne, V. L., Engelborghs, S., Mintun, M. M., Lleo, A., Molinuevo, J. L., Jagust, W. J., Frisoni, G. B., Ivanou, A., Chételat, G., Resende de Oliveira, C., Rodrigue, K. M., Kornhuber, J., Wallin, A., Klimkiewicz-Mrowiec, A., Kandimalla, R., ... Ossenkoppele, R. (2018). Prevalence of the apolipoprotein E ϵ 4 allele in amyloid β positive subjects across the spectrum of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *14*(7), 913–924.
- Mazancova, A. F., Nikolai, T., Stepankova, H., Kopecek, M., & Bezdicek, O. (2017). The Reliability of Clock Drawing Test Scoring Systems Modeled on the Normative Data in Healthy Aging and Nonamnesic Mild Cognitive Impairment. *Assessment*, *24*(7), 945–957.
- McGuinness, B., Barrett, S. L., McIlvenna, J., Passmore, A. P., & Shorter, G. W. (2015). Predicting conversion to dementia in a memory clinic: A standard clinical approach compared with an empirically defined clustering method (latent profile analysis) for mild cognitive impairment subtyping. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, *1*(4), 447–454.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and*

- Dementia*, 7(3), 263–269.
- Meyers, J. E., & Meyers, K. R. (1995). *Rey complex figure test and recognition trial: Professional manual*. Psychological Assessment Resources.
- Mielke, M. M., Hagen, C. E., Wennberg, A. M. V., Airey, D. C., Savica, R., Knopman, D. S., Machulda, M. M., Roberts, R. O., Jack, C. R., Petersen, R. C., & Dage, J. L. (2017). Association of plasma total tau level with cognitive decline and risk of mild cognitive impairment or dementia in the Mayo Clinic study on aging. *JAMA Neurology*, 74(9), 1073–1080.
- Milner, B. (1962). Les troubles de la memoire accompagnant des lesions hippocampiques bilaterales. *Physiologie de l'hippocampe*, 257–272.
- Mokrisova, I., Laczó, J., Andel, R., Gazova, I., Vyhnaček, M., Nedelska, Z., Levcik, D., Cerman, J., Vlček, K., & Hort, J. (2016). Real-space path integration is impaired in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Behavioural Brain Research*, 307, 150–158.
- Monteggia, L. M., Barrot, M., Powell, C. M., Berton, O., Galanis, V., Gemelli, T., Meuth, S., Nagy, A., Greene, R. W., & Nestler, E. J. (2004). Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(29), 10827–10832.
- Morris, J. C., Roe, C. M., Xiong, C., Fagan, A. M., Goate, A. M., Holtzman, D. M., & Mintun, M. A. (2010). APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Annals of Neurology*, 67(1), 122–131.
- Moser, M.-B., Rowland, D. C., & Moser, E. I. (2015). Place cells, grid cells, and memory. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(2), a021808.
- Mou, X., Peterson, C. B., & Prosser, R. A. (2009). Tissue-type plasminogen activator-plasmin-BDNF modulate glutamate-induced phase-shifts of the mouse suprachiasmatic circadian clock in vitro. *European Journal of Neuroscience*, 30(8), 1451–1460.
- Moya-Alvarado, G., Gonzalez, A., Stuardo, N., & Bronfman, F. C. (2018). Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Regulates Rab5-Positive Early Endosomes in Hippocampal Neurons to Induce Dendritic Branching. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12, 493.
- Müller, P., Duderstadt, Y., Lessmann, V., & Müller, N. G. (2020). Lactate and BDNF: Key Mediators of Exercise Induced Neuroplasticity? *Journal of Clinical Medicine*, 9(4), 1136.
- Nagahara, A. H., Mateling, M., Kovacs, I., Wang, L., Eggert, S., Rockenstein, E., Koo, E. H., Masliah, E., & Tuszynski, M. H. (2013). Early BDNF treatment ameliorates cell loss in the entorhinal cortex of APP transgenic mice. *Journal of Neuroscience*, 33(39), 15596–15602.
- Nagahara, A. H., Merrill, D. A., Coppola, G., Tsukada, S., Schroeder, B. E., Shaked, G. M., Wang, L., Blesch, A., Kim, A., Conner, J. M., Rockenstein, E., Chao, M. V., Koo, E. H., Geschwind, D., Masliah, E., Chiba, A. A., & Tuszynski, M. H. (2009). Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease. *Nature Medicine*, 15(3), 331–337.
- Nagata, T., Shinagawa, S., Nukariya, K., Yamada, H., & Nakayama, K. (2012). Association between BDNF Polymorphism (Val66Met) and Executive Function in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment or Mild Alzheimer Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 33(4), 266–272.
- Nagel, I. E., Chicherio, C., Li, S. C., von Oertzen, T., Sander, T., Villringer, A., Heekeren, H. R., Bäckman, L., & Lindenberger, U. (2008). Human aging magnifies genetic effects on executive functioning and working memory. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2(MAY).

- Nalivaeva, N. N., & Turner, A. J. (2013). The amyloid precursor protein: A biochemical enigma in brain development, function and disease. *FEBS Letters*, 587(13), 2046–2054.
- Narisawa-Saito, M., Wakabayashi, K., Tsuji, S., Takahashi, H., & Nawa, H. (1996). Regional specificity of alterations in NGF, BDNF and NT-3 levels in Alzheimer's disease. *NeuroReport*, 7(18), 2925–2928.
- Nascimento, C. M. C., Pereira, J. R., Pires de Andrade, L., Garuffi, M., Ayan, C., Kerr, D. S., Talib, L. L., Cominetti, M. R., & Stella, F. (2014). Physical Exercise Improves Peripheral BDNF Levels and Cognitive Functions in Mild Cognitive Impairment Elderly with Different BDNF Val66Met Genotypes. *Journal of Alzheimer's Disease*, 43(1), 81–91.
- Nedelska, Z., Andel, R., Laczó, J., Vlcek, K., Horinek, D., Lisy, J., Sheardova, K., Bures, J., & Hort, J. (2012). Spatial navigation impairment is proportional to right hippocampal volume. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(7), 2590–2594.
- Nicolas, S. (1996). Experiments on implicit memory in a Korsakoff patient by Claparède (1907). *Cognitive Neuropsychology*, 13(8), 1193–1199.
- Nielsen, J. M. (1958). *Memory and Amnesia*. San Lucas.
- Nikolai, T., Štěpánková, H., Michalec, J., Bezdiček, O., Horáková, K., Marková, H., Růžička, E., & Kopeček, M. (2015). Testy verbální fluence, česká normativní studie pro osoby vyššího věku. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*, 78(3), 292–299.
- Olofsdotter, K., Lindvall, O., & Asztély, F. (2000). Increased synaptic inhibition in dentate gyrus of mice with reduced levels of endogenous brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience*, 101(3), 531–539.
- Olsson, B., Portelius, E., Cullen, N. C., Sandelius, Å., Zetterberg, H., Andreasson, U., Höglund, K., Irwin, D. J., Grossman, M., Weintraub, D., Chen-Plotkin, A., Wolk, D., McCluskey, L., Elman, L., Shaw, L. M., Toledo, J. B., McBride, J., Hernandez-Con, P., Lee, V. M. Y., ... Blennow, K. (2019). Association of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein Levels with Cognition in Patients with Dementia, Motor Neuron Disease, and Movement Disorders. *JAMA Neurology*, 76(3), 318–325.
- Ossenkoppele, R., Pijnenburg, Y. A. L., Perry, D. C., Cohn-Sheehy, B. I., Scheltens, N. M. E., Vogel, J. W., Kramer, J. H., Van Der Vlies, A. E., Joie, R. La, Rosen, H. J., Van Der Flier, W. M., Grinberg, L. T., Rozemuller, A. J., Huang, E. J., Van Berckel, B. N. M., Miller, B. L., Barkhof, F., Jagust, W. J., Scheltens, P., ... Rabinovici, G. D. (2015). The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: Clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain*, 138(9), 2732–2749.
- Ozan, E., Okur, H., Eker, Ç., Eker, Ö. D., Gönül, A. S., & Akarsu, N. (2010). The effect of depression, BDNF gene val66met polymorphism and gender on serum BDNF levels. *Brain Research Bulletin*, 81(1), 61–65.
- Palmqvist, S., Janelidze, S., Quiroz, Y. T., Zetterberg, H., Lopera, F., Stomrud, E., Su, Y., Chen, Y., Serrano, G. E., Leuzy, A., Mattsson-Carlsson, N., Strandberg, O., Smith, R., Villegas, A., Sepulveda-Falla, D., Chai, X., Proctor, N. K., Beach, T. G., Blennow, K., ... Hansson, O. (2020). Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 324(8), 772–781.
- Panja, D., & Bramham, C. R. (2014). BDNF mechanisms in late LTP formation: A synthesis and breakdown. *Neuropharmacology*, 76, 664–676.
- 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. *Neurobiology of Aging*, *64*, 107–115.
- Pase, M. P., Beiser, A. S., Himali, J. J., Satizabal, C. L., Aparicio, H. J., Decarli, C., Chêne, G., Dufouil, C., & Seshadri, S. (2019). Assessment of Plasma Total Tau Level as a Predictive Biomarker for Dementia and Related Endophenotypes. *JAMA Neurology*, *76*(5), 598–606.
- Pasquier, F., Leys, D., Weerts, J. G. E., Mounier-Vehier, F., Barkhof, F., & Scheltens, P. (1996). Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on mri scans with hemispheric infarcts. *European Neurology*, *36*(5), 268–272.
- Pearson, H. A., & Peers, C. (2006). Physiological roles for amyloid β peptides. *Journal of Physiology*, *575*(1), 5–10.
- Peng, S., Garzon, D. J., Marchese, M., Klein, W., Ginsberg, S. D., Francis, B. M., Mount, H. T. J., Mufson, E. J., Salehi, A., & Fahnstock, M. (2009). Decreased brain-derived neurotrophic factor depends on amyloid aggregation state in transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, *29*(29), 9321–9329.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, *256*(3), 183–194.
- Petersen, R. C. (2007). Mild cognitive impairment: Current research and clinical implications. *Seminars in Neurology*, *27*(1), 22–31.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., Schaïd, D. J., Thibodeau, S. N., Kokmen, E., Waring, S. C., & Kurland, L. T. (1995). Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA*, *273*(16), 1274–1278.
- Pezawas, L., Verchinski, B. A., Mattay, V. S., Callicott, J. H., Kolachana, B. S., Straub, R. E., Egan, M. F., Meyer-Lindenberg, A., & Weinberger, D. R. (2004). The Brain-Derived Neurotrophic Factor val66met Polymorphism and Variation in Human Cortical Morphology. *Journal of Neuroscience*, *24*(45), 10099–10102.
- Phillips, H. S., Hains, J. M., Armanini, M., Laramée, G. R., Johnson, S. A., & Winslow, J. W. (1991). BDNF mRNA is decreased in the hippocampus of individuals with Alzheimer's disease. *Neuron*, *7*(5), 695–702.
- Plant, L. D., Boyle, J. P., Smith, I. F., Peers, C., & Pearson, H. A. (2003). The production of amyloid β peptide is a critical requirement for the viability of central neurons. *Journal of Neuroscience*, *23*(13), 5531–5535.
- Rall, S. C., Weisgraber, K. H., & Mahley, R. W. (1982). Human apolipoprotein E. The complete amino acid sequence. *Journal of Biological Chemistry*, *257*(8), 4171–4178.
- Rawle, M. J., Davis, D., Bendayan, R., Wong, A., Kuh, D., & Richards, M. (2018). Apolipoprotein-E (ApoE) ϵ 4 and cognitive decline over the adult life course. *Translational Psychiatry*, *8*(1), 18.
- Reas, E. T., Laughlin, G. A., Bergstrom, J., Kritz-Silverstein, D., Barrett-Connor, E., & McEvoy, L. K. (2019). Effects of APOE on cognitive aging in community-dwelling older adults. *Neuropsychology*, *33*(3), 406–416.
- Reiman, E. M., Chen, K., Alexander, G. E., Caselli, R. J., Bandy, D., Osborne, D., Saunders, A. M., & Hardy, J. (2005). From The Cover: Correlations between apolipoprotein E ϵ 4 gene dose and brain-imaging measurements of regional hypometabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *102*(23), 8299–8302.
- Reisberg, B., Prichep, L., Mosconi, L., John, E. R., Glodzik-Sobanska, L., Boksay, I., Monteiro, I., Torossian, C., Vedvyas, A., Ashraf, N., Jamil, I. A., & de Leon, M. J. (2008). The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage

- of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 4(1), 98–108.
- Rentz, D. M., Parra Rodriguez, M. A., Amariglio, R., Stern, Y., Sperling, R., & Ferris, S. (2013). Promising developments in neuropsychological approaches for the detection of preclinical Alzheimer's disease: a selective review. *Alzheimer's Research & Therapy*, 5(6), 58.
- Riemenschneider, M., Wagenpfeil, S., Vanderstichele, H., Otto, M., Wiltfang, J., Kretzschmar, H., Vanmechelen, E., Förstl, H., & Kurz, A. (2003). Phospho-tau/total tau ratio in cerebrospinal fluid discriminates Creutzfeldt-Jakob disease from other dementias. *Molecular Psychiatry*, 8(3), 343–347.
- Robinson, H., Calamia, M., Gläscher, J., Bruss, J., & Tranel, D. (2014). Neuroanatomical correlates of executive functions: A neuropsychological approach using the EXAMINER battery. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20(1), 52–63.
- Rodgers, M. K., Sindone, J. A., & Moffat, S. D. (2012). Effects of age on navigation strategy. *Neurobiology of Aging*, 33(1), 202.e15-202.e22.
- Rohan, Z., Matěj, R., & Rusina, R. (2015). Překrývání neurodegenerativních demencí. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*, 78/111(6), 641–648.
- Rossion, B., Caldara, R., Seghier, M., Schuller, A. M., Lazeyras, F., & Mayer, E. (2003). A network of occipito-temporal face-sensitive areas besides the right middle fusiform gyrus is necessary for normal face processing. *Brain*, 126(11), 2381–2395.
- Roth, G. A., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., Abastabar, H., Abd-Allah, F., Abdela, J., Abdelalim, A., Abdollahpour, I., Abdulkader, R. S., Abebe, H. T., Abebe, M., Abebe, Z., Abejie, A. N., Abera, S. F., Abil, O. Z., Abraha, H. N., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1736–1788.
- Rottschy, C., Langner, R., Dogan, I., Reetz, K., Laird, A. R., Schulz, J. B., Fox, P. T., & Eickhoff, S. B. (2012). Modelling neural correlates of working memory: A coordinate-based meta-analysis. *NeuroImage*, 60(1), 830–846.
- Rstudio Team. (2016). *RStudio: Integrated Development Environment for R*. RStudio, Inc. <http://www.rstudio.com/>
- Sakuragi, S., Tominaga-Yoshino, K., & Ogura, A. (2013). Involvement of TrkB- and p75NTR -signaling pathways in two contrasting forms of long-lasting synaptic plasticity. *Scientific Reports*, 3(1), 1–7.
- Salloway, S., Gamez, J. E., Singh, U., Sadowsky, C. H., Villena, T., Sabbagh, M. N., Beach, T. G., Duara, R., Fleisher, A. S., Frey, K. A., Walker, Z., Hunjan, A., Escovar, Y. M., Agronin, M. E., Ross, J., Bozoki, A., Akinola, M., Shi, J., Vandenberghe, R., ... Curtis, C. (2017). Performance of [18F]flutemetamol amyloid imaging against the neuritic plaque component of CERAD and the current (2012) NIA-AA recommendations for the neuropathologic diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, 9, 25–34.
- Saunders, A. M., Hulette, C., Welsh-Bohmer, K. A., Schmechel, D. E., Crain, B., Burke, J. R., Alberts, M. J., Strittmatter, W. J., Breitner, J. C. S., Rosenberg, C., Scott, S. V., Gaskell, P. C., Pericak-Vance, M. A., & Roses, A. D. (1996). Specificity, sensitivity, and predictive value of apolipoprotein-E genotyping for sporadic Alzheimer's disease. *The Lancet*, 348(9020), 90–93.
- Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D., St. George-Hyslop, P. H., Pericak-Vance, M. A., Joo, S. H., Rosi, B. L., Gusella, J. F., Crapper-Mac Lachlan, D. R.,

- Alberts, M. J., Hulette, C., Crain, B., Goldgaber, D., & Roses, A. D. (1993). Association of apolipoprotein E allele $\epsilon 4$ with late-onset familial and sporadic alzheimer's disease. *Neurology*, *43*(8), 1467–1472.
- Scarafino, A., D'Errico, E., Introna, A., Fraddosio, A., Distaso, E., Tempesta, I., Morea, A., Mastronardi, A., Leante, R., Ruggieri, M., Mastrapasqua, M., & Simone, I. L. (2018). Diagnostic and prognostic power of CSF Tau in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology*, *265*(10), 2353–2362.
- Scheltens, P., Kuiper, M., Ch Wolters, E., Barkhof, F., Valk, J., Weinstein, H. C., Leys, D., Vermersch, P., Huglo, D., & Steinling, M. (1992). Atrophy of medial temporal lobes on MRI in “probable” Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *55*(10), 967–972.
- Schneider, J. A., Arvanitakis, Z., Leurgans, S. E., & Bennett, D. A. (2009). The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Annals of Neurology*, *66*(2), 200–208.
- Schofield, P. R., Williams, L. M., Paul, R. H., Gatt, J. M., Brown, K., Luty, A., Cooper, N., Grieve, S., Dobson-Stone, C., Morris, C., Kuan, S. A., & Gordon, E. (2009). Disturbances in selective information processing associated with the BDNF Val66Met polymorphism: Evidence from cognition, the P300 and fronto-hippocampal systems. *Biological Psychology*, *80*(2), 176–188.
- Schuit, A., Feskens, E., Launer, L., & Kromhout, D. (2001). Physical activity and cognitive decline, the role of the apolipoprotein e4 allele. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *33*(5), 772–777.
- Selkoe, D. J., & Hardy, J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Molecular Medicine*, *8*(6), 595–608.
- Sen, A., Nelson, T. J., & Alkon, D. L. (2015). ApoE4 and A Oligomers Reduce BDNF Expression via HDAC Nuclear Translocation. *Journal of Neuroscience*, *35*(19), 7538–7551.
- Sen, A., Nelson, T. J., & Alkon, D. L. (2017). ApoE isoforms differentially regulates cleavage and secretion of BDNF. *Molecular Brain*, *10*(1), 19.
- Shahim, P., Tegner, Y., Marklund, N., Blennow, K., & Zetterberg, H. (2018). Neurofilament light and tau as blood biomarkers for sports-related concussion. *Neurology*, *90*(20), E1780–E1788.
- 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*(12), e030379.
- Shen, T., You, Y., Joseph, C., Mirzaei, M., Klistorner, A., Graham, S. L., & Gupta, V. (2018). BDNF Polymorphism: A Review of Its Diagnostic and Clinical Relevance in Neurodegenerative Disorders. *Aging and Disease*, *9*(3), 523–536.
- Shine, J. P., Valdés-Herrera, J. P., Hegarty, M., & Wolbers, T. (2016). The human retrosplenial cortex and thalamus code head direction in a global reference frame. *Journal of Neuroscience*, *36*(24), 6371–6381.
- Shore, V. G., & Shore, B. (1973). Heterogeneity of Human Plasma Very Low Density Lipoproteins. Separation of Species Differing in Protein Components. *Biochemistry*, *12*(3), 502–507.
- Siddiqui, S., Chatterjee, U., Kumar, D., Siddiqui, A., & Goyal, N. (2008). Neuropsychology of prefrontal cortex. *Indian Journal of Psychiatry*, *50*(3), 202.
- Singer, J. D., & Willett, J. B. (2009). Applied Longitudinal Data Analysis: Modeling Change and Event Occurrence. In *Applied Longitudinal Data Analysis: Modeling Change and Event Occurrence*. Oxford University Press.

- Singh, P. P., Singh, M., & Mastana, S. S. (2006). APOE distribution in world populations with new data from India and the UK. *Annals of Human Biology*, 33(3), 279–308.
- Small, B. J., Basun, H., & Bäckman, L. (1998). Three-year changes in cognitive performance as a function of apolipoprotein E genotype: Evidence from very old adults without dementia. *Psychology and Aging*, 13(1), 80–87.
- Small, G. W., Ercoli, L. M., Silverman, D. H., Huang, S. C., Komo, S., Bookheimer, S. Y., Lavretsky, H., Miller, K., Siddarth, P., Rasgon, N. L., Mazziotta, J. C., Saxena, S., Wu, H. M., Mega, M. S., Cummings, J. L., Saunders, A. M., Pericak-Vance, M. A., Roses, A. D., Barrio, J. R., & Phelps, M. E. (2000). Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(11), 6037–6042.
- Smith, J. C., Nielson, K. A., Woodard, J. L., Seidenberg, M., Durgerian, S., Hazlett, K. E., Figueroa, C. M., Kandah, C. C., Kay, C. D., Matthews, M. A., & Rao, S. M. (2014). Physical activity reduces hippocampal atrophy in elders at genetic risk for Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 61.
- Snitz, B. E., Wang, T., Cloonan, Y. K., Jacobsen, E., Chang, C. C. H., Hughes, T. F., Kamboh, M. I., & Ganguli, M. (2018). Risk of progression from subjective cognitive decline to mild cognitive impairment: The role of study setting. *Alzheimer's and Dementia*, 14(6), 734–742.
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C. R., Kaye, J., Montine, T. J., Park, D. C., Reiman, E. M., Rowe, C. C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M. C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 280–292.
- Sperling, R. A., Jack, C. R., Black, S. E., Frosch, M. P., Greenberg, S. M., Hyman, B. T., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, W., Bednar, M. M., Black, R. S., Brashear, H. R., Grundman, M., Siemers, E. R., Feldman, H. H., & Schindler, R. J. (2011). Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: Recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup. *Alzheimer's and Dementia*, 7(4), 367–385.
- Squire, L. R. (1992). Declarative and Nondeclarative Memory: Multiple Brain Systems Supporting Learning and Memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 4(3), 243.
- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82(3), 171–177.
- Štěpánková, H., Nikolai, T., Lukavský, J., Bezdíček, O., Vrajová, M., & Kopeček, M. (2015). Mini-Mental State Examination-česká normativní studie. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*, 78(111), 57–63.
- Strauss, J., Barr, C. L., George, C. J., Ryan, C. M., King, N., Shaikh, S., Kovacs, M., & Kennedy, J. L. (2004). BDNF and COMT polymorphisms: Relation to memory phenotypes in young adults with childhood-onset mood disorder. *NeuroMolecular Medicine*, 5(3), 181–192.
- Tabachnick, B. G., & Fidell, L. S. (2007). *Using Multivariate Statistics*. Allyn & Bacon.
- Takashima, A., Petersson, K. M., Rutters, F., Tendolkar, I., Jensen, O., Zwartz, M. J., McNaughton, B. L., & Fernández, G. (2006). Declarative memory consolidation in humans: A prospective functional magnetic resonance imaging study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(3), 756–761.

- Taube, J. S., Muller, R. U., & Ranck, J. B. (1990). Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis. *Journal of Neuroscience*, *10*(2), 420–435.
- Teng, H. K., Teng, K. K., Lee, R., Wright, S., Tevar, S., Almeida, R. D., Kermani, P., Torkin, R., Chen, Z.-Y., Lee, F. S., Kraemer, R. T., Nykjaer, A., & Hempstead, B. L. (2005). ProBDNF Induces Neuronal Apoptosis via Activation of a Receptor Complex of p75NTR and Sortilin. *Journal of Neuroscience*, *25*(22), 5455–5463.
- Thijssen, E. H., La Joie, R., Wolf, A., Strom, A., Wang, P., Iaccarino, L., Bourakova, V., Cobigo, Y., Heuer, H., Spina, S., VandeVrede, L., Chai, X., Proctor, N. K., Airey, D. C., Shcherbinin, S., Duggan Evans, C., Sims, J. R., Zetterberg, H., Blennow, K., ... Boxer, A. L. (2020). Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Nature Medicine*, *26*(3), 387–397.
- Thomann, P. A., Kaiser, E., Schönknecht, P., Pantel, J., Essig, M., & Schröder, J. (2009). Association of total tau and phosphorylated tau 181 protein levels in cerebrospinal fluid with cerebral atrophy in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *34*(2), 136–142.
- Tippett, D. C., Niparko, J. K., & Hillis, A. E. (2014). Aphasia: Current Concepts in Theory and Practice. *Journal of Neurology & Translational Neuroscience*, *2*(1), 1042.
- Tokuda, T., Calero, M., Matsubara, E., Vidal, R., Kumar, A., Permanne, B., Zlokovic, B., Smith, J. D., Ladu, M. J., Rostagno, A., Frangiione, B., & Ghiso, J. (2000). Lipidation of apolipoprotein E influences its isoform-specific interaction with Alzheimer's amyloid beta peptides. *The Biochemical Journal*, *348 Pt 2*, 359–365.
- Tsai, S.-J., Gau, Y.-T. A., Liu, M.-E., Hsieh, C.-H., Liou, Y.-J., & Hong, C.-J. (2008). Association study of brain-derived neurotrophic factor and apolipoprotein E polymorphisms and cognitive function in aged males without dementia. *Neuroscience Letters*, *433*(2), 158–162.
- Tu, S., Spiers, H. J., Hodges, J. R., Piguet, O., & Hornberger, M. (2017). Egocentric versus Allocentric Spatial Memory in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *59*(3), 883–892.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. *Organization of Memory*. London: Academic, *381*, 402.
- Urs, R., Potter, E., Barker, W., Appel, J., Loewenstein, D. A., Zhao, W., & Duara, R. (2009). Visual rating system for assessing magnetic resonance images: A tool in the diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Journal of Computer Assisted Tomography*, *33*(1), 73–78.
- Utermann, G. (1975). Isolation and partial characterization of an arginine-rich apolipoprotein from human plasma very-low-density lipoproteins: Apolipoprotein E. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift Fur Physiologische Chemie*, *356*(2), 1113–1122.
- Utermann, G., Hees, M., & Steinmetz, A. (1977). Polymorphism of apolipoprotein E and occurrence of dysbetalipoproteinaemia in man. *Nature*, *269*(5629), 604–607.
- Vallabhajosula, S. (2011). Positron emission tomography radiopharmaceuticals for imaging brain beta-amyloid. *Seminars in Nuclear Medicine*, *41*(4), 283–299.
- Vepsäläinen, S., Castren, E., Helisalmi, S., Iivonen, S., Mannermaa, A., Lehtovirta, M., Hänninen, T., Soininen, H., & Hiltunen, M. (2005). Genetic analysis of BDNF and TrkB gene polymorphisms in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology*, *252*(4), 423–428.
- Verberk, I. M. W., Slot, R. E., Verfaillie, S. C. J., Heijst, H., Prins, N. D., van Berckel, B. N. M., Scheltens, P., Teunissen, C. E., & van der Flier, W. M. (2018). Plasma

- Amyloid as Prescreener for the Earliest Alzheimer Pathological Changes. *Annals of Neurology*, 84(5), 648–658.
- Verghese, P. B., Castellano, J. M., Garai, K., Wang, Y., Jiang, H., Shah, A., Bu, G., Frieden, C., & Holtzman, D. M. (2013). ApoE influences amyloid- β (A β) clearance despite minimal apoE/A β association in physiological conditions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(19), E1807-16.
- Vlček, K., & Laczó, J. (2014). Neural correlates of spatial navigation changes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 89.
- Voineskos, A. N., Lerch, J. P., Felsky, D., Shaikh, S., Rajji, T. K., Miranda, D., Lobaugh, N. J., Mulsant, B. H., Pollock, B. G., & Kennedy, J. L. (2011). The Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism and Prediction of Neural Risk for Alzheimer Disease. *Archives of General Psychiatry*, 68(2), 198–206.
- Vyhnálek, M., Vyhnálková, E., & Laczó, J. (2019). Genetika Alzheimerovy nemoci pro klinickou praxi. *Neurologie pro Praxi*, 20(5), 338–341.
- Wada-Isoe, K., Kikuchi, T., Umeda-Kameyama, Y., Mori, T., Akishita, M., & Nakamura, Y. (2020). ABC Dementia Scale Classifies Alzheimer's Disease Patients into Subgroups Characterized by Activities of Daily Living, Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, and Cognitive Function. *Journal of Alzheimer's Disease*, 73(1), 383–392.
- Wang, G. R., Gao, C., Shi, Q., Zhou, W., Chen, J. M., Dong, C. F., Shi, S., Wang, X., Wei, Y., Jiang, H. Y., Han, J., & Dong, X. P. (2010). Elevated levels of tau protein in cerebrospinal fluid of patients with probable Creutzfeldt-Jakob disease. *American Journal of the Medical Sciences*, 340(4), 291–295.
- Ward, A., Crean, S., Mercaldi, C. J., Collins, J. M., Boyd, D., Cook, M. N., & Arrighi, H. M. (2012). Prevalence of Apolipoprotein E4 Genotype and Homozygotes (APOE e4/4) among Patients Diagnosed with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*, 38(1), 1–17.
- Ward, D. D., Summers, M. J., Saunders, N. L., Janssen, P., Stuart, K. E., & Vickers, J. C. (2014). APOE and BDNF Val66Met polymorphisms combine to influence episodic memory function in older adults. *Behavioural Brain Research*, 271, 309–315.
- Wechsler, D. (1997a). *Wechsler adult intelligence scale—Third edition*. The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1997b). *Wechsler memory scale- Third edition*. The Psychological Corporation.
- Weniger, G., Ruhleder, M., Lange, C., Wolf, S., & Irle, E. (2011). Egocentric and allocentric memory as assessed by virtual reality in individuals with amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 49(3), 518–527.
- Wetsel, W. C., Rodriguiz, R. M., Guillemot, J., Rousset, E., Essalmani, R., Kim, I. H., Bryant, J. C., Marcinkiewicz, J., Desjardins, R., Day, R., Constam, D. B., Prat, A., & Seidah, N. G. (2013). Disruption of the expression of the proprotein convertase PC7 reduces BDNF production and affects learning and memory in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(43), 17362–17367.
- Whitwell, J. L. (2010). Progression of atrophy in Alzheimer's disease and related disorders. *Neurotoxicity Research*, 18(3–4), 339–346.
- Wisdom, N. M., Callahan, J. L., & Hawkins, K. A. (2011). The effects of apolipoprotein E on non-impaired cognitive functioning: A meta-analysis. *Neurobiology of Aging*,

- 32(1), 63–74.
- Xu, Q., Bernardo, A., Walker, D., Kanegawa, T., Mahley, R. W., & Huang, Y. (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. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(19), 4985–4994.
- Xu, W.-L., Caracciolo, B., Wang, H.-X., Santoni, G., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2013). Accelerated Progression from Mild Cognitive Impairment to Dementia Among APOE $\epsilon 4\epsilon 4$ Carriers. *Journal of Alzheimer's Disease*, 33(2), 507–515.
- Yamashita, K. I., Hirose, S., Kunimatsu, A., Aoki, S., Chikazoe, J., Jimura, K., Masutani, Y., Abe, O., Ohtomo, K., Miyashita, Y., & Konishi, S. (2009). Formation of long-term memory representation in human temporal cortex related to pictorial paired associates. *Journal of Neuroscience*, 29(33), 10335–10340.
- Yang, J., Harte-Hargrove, L. C., Siao, C.-J., Marinic, T., Clarke, R., Ma, Q., Jing, D., Lafrancois, J. J., Bath, K. G., Mark, W., Ballon, D., Lee, F. S., Scharfman, H. E., & Hempstead, B. L. (2014). proBDNF negatively regulates neuronal remodeling, synaptic transmission, and synaptic plasticity in hippocampus. *Cell Reports*, 7(3), 796–806.
- Yesavage, J. A. (1988). Geriatric Depression Scale. *Psychopharmacology Bulletin*, 24(4), 709–711.
- Yokoyama, J. S., Sturm, V. E., Bonham, L. W., Klein, E., Arfanakis, K., Yu, L., Coppola, G., Kramer, J. H., Bennett, D. A., Miller, B. L., & Dubal, D. B. (2015). Variation in longevity gene KLOTHO is associated with greater cortical volumes. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2(3), 215–230.
- Yu, H., Zhang, Z., Shi, Y., Bai, F., Qian, Y., Yuan, Y., & Deng, L. (2008). Cognitive function, serum BDNF levels and BDNF gene Val66Met polymorphism in amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Central South University. Medical Sciences*, 33(4), 321–325.
- Yu, H., Zhang, Z., Shi, Y., Bai, F., Xie, C., Qian, Y., Yuan, Y., & Deng, L. (2008). Association study of the decreased serum BDNF concentrations in amnesic mild cognitive impairment and the Val66Met polymorphism in Chinese Han. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(7), 1104–1111.
- Yuan, P., & Raz, N. (2014). Prefrontal cortex and executive functions in healthy adults: A meta-analysis of structural neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 42, 180–192.
- Zanetti, O., Solerte, S. B., & Cantoni, F. (2009). Life expectancy in Alzheimer's disease (AD). In *Archives of gerontology and geriatrics: Vol. 49 Suppl 1* (pp. 237–243). Arch Gerontol Geriatr.
- Zannis, V. I., Just, P. W., & Breslow, J. L. (1981). Human apolipoprotein E isoprotein subclasses are genetically determined. *American Journal of Human Genetics*, 33(1), 11–24.
- Zhang, X. Y., Chen, D. C., Xiu, M. H., Haile, C. N., Luo, X., Xu, K., Zhang, H. P., Zuo, L., Zhang, Z., Zhang, X., Kosten, T. A., & Kosten, T. R. (2012). Cognitive and serum BDNF correlates of BDNF Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and normal controls. *Human Genetics*, 131(7), 1187–1195.

10 Seznam publikací

Kumulativní IF₂₀₂₀ = 34.608

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

Cechova, K., Andel, R., Angelucci, F., Chmatalova, Z., Markova, H., Laczó, J., Vyhnalek, M., Matoska, V., Kaplan, V., Nedelska, Z., Ward, D. D., & Hort, J. (2020). Impact of APOE and BDNF Val66Met Gene Polymorphisms on Cognitive Functions in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 73(1), 247–259. IF₂₀₁₉ 3.909

Laczó, J. *, **Cechova, K.** *, Parizkova, M., Lerch, O., Andel, R., Matoska, V., Kaplan, V., Matuskova, V., Nedelska, Z., Vyhnalek, M., & Hort, J. (2020). The Combined Effect of APOE and BDNF Val66Met Polymorphisms on Spatial Navigation in Older Adults. *Journal of Alzheimer's Disease*, 78(4), 1473–1492. IF₂₀₁₉ 3.909

* Sdílené prvoautorství

10.2 Přehledové články vztahující se k tématu disertace

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

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

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

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

Jester, D. J., Andel, R., **Cechova, K.**, Laczó, J., Lerch, O., Markova, H., Nikolai, T., Vyhnálek, M., & Hort, J. (2020). Cognitive Phenotypes of Older Adults with

Subjective Cognitive Decline and Amnesic Mild Cognitive Impairment: The Czech Brain Aging Study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1-14. **IF 2.576**

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

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

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

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

10.4 Přehledové články bez vztahu k tématu disertace

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

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

10.5 Monografie

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

10.6 Kapitoly v knize

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

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

11 Přílohy