

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Martina Úřeková

Poruchy učenia a pamäti v translačnom výskume Alzheimerovej choroby
Learning and memory impairments in translational research of Alzheimer's disease

Bakalárska práca

Vedoucí práce/Školitel:

Mgr. Petr Telenský, Ph.D.

Praha, 2024

Pod'akovanie

Chcela by som pod'akovať svojmu školiteľovi Mgr. Petrovi Telenskému, Ph.D. za jeho ochotu, cenné rady a trpezlivosť, ktorú mi poskytol počas písania tejto práce a taktiež mojej rodine za podporu.

Prehlásenie

Prehlasujem, že som záverečnú prácu spracovala samostatne a že som uviedla všetky použité informačné zdroje a literatúru. Táto práca, ani jej podstatná časť nebola predložená k získaniu iného alebo rovnakého akademického titulu.

V Prahe, 6.8.2024

Podpis

Abstrakt

Alzheimerova choroba je progresívne neurodegeneratívne ochorenie, ktoré je v súčasnosti najčastejším typom demencie stredného a vyššieho veku a jeho prevalencia stúpa každým rokom, čo má negatívny socioekonomický dopad na spoločnosť. Ľudia s Alzheimerovou chorobou najčastejšie trpia poklesom kognície, zhoršením pamäti a stratou schopnosti vykonávať aktivity bežného života. Moderné liečebné postupy ponúkajú pacientom len úľavu od symptómov, progresiu ochorenia však zastaviť nedokážu. Z týchto dôvodov je kladený vysoký dôraz na vývoj a testovanie čo najspoľahlivejších animálnych modelov, ktoré by dokázali najpresnejšie reprodukovať patogenézu a symptómy ochorenia a ktorých využitie v preklinickom výskume by prinieslo výsledky použiteľné aj v jeho klinickej fáze. Translačný výskum spája poznatky základného výskumu s vývojom nových diagnostických a terapeutických metód s využitím v klinickej praxi a umožňuje rýchlejšie objavovanie nových biomarkerov a tvorbu nových efektívnejších liečiv. Táto práca sa zameriava na translačný výskum Alzheimerovej choroby v oblasti porúch učenia a pamäti.

Kľúčové slová: Alzheimerova choroba, deklaratívna pamäť, priestorová pamäť, hipokampus, správanie, neurodegenerácia

Abstract

Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disease which is currently the most common type of middle-aged and elderly dementia, and its prevalence is increasing every year, which has a negative socioeconomic impact on society. People with Alzheimer's disease most commonly suffer from cognitive decline, memory impairment, and loss of ability to perform activities of daily living. Modern medical procedures offer patients only with symptomatic relief, but they do not stop the progression of the disease. For these reasons, great emphasis is placed on the development and testing of reliable animal models that could most accurately reproduce the pathogenesis and symptoms of the disease, and the use of which in preclinical research would yield results applicable in its clinical phase as well. Translational research combines the knowledge of basic research with the development of new diagnostic and therapeutic methods with use in clinical practice and enables the faster discovery of new biomarkers and the creation of new, more effective drugs. This work focuses on translational research in Alzheimer's disease in the field of learning and memory disorders.

Key words: Alzheimer's disease, declarative memory, spatial memory, hippocampus, behavior, neurodegeneration

Zoznam použitých skratiek

Aβ	Amyloid- β
AD	Alzheimer's Disease (Alzheimerova choroba)
ADAS-Cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale (Škála hodnotenia AD)
ADLs	Activities of Daily Living (Aktivity každodenného života)
aMCI	Amnesic Mild Cognitive Impairment (Amnestická mierna kognitívna porucha)
APOE	Apolipoprotein E
APP	Amyloid Precursor Protein (Amyloidový prekursorový proteín)
ARIA	Amyloid-Related Imaging Abnormalities (Zobrazovacie abnormality súvisiace s amyloidom)
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery
CDR-SB	Sum of Boxes of the Clinical Dementia Rating Scale
CRISPR/Cas9	Clustered regularly interspaced palindromic repeats
ELM	Episodic-Like Memory (Epizodická pamúť u zvierat)
EM	Episodic Memory (Epizodická pamäť)
EMA	European Medicines Agency (Európska lieková agentúra)
EOAD	Early-Onset Alzheimer's Disease (Včasná Alzheimerova choroba)
FAD	Familial Alzheimer's Disease (Familiárna Alzheimerova choroba)
FDA	Food And Drug Administration (Správa potravín a liečiv)
HGT	Hidden Goal Task (Úloha skrytého cieľa)
Ig G1	Imunoglobulín 1
IR	Infrared light (Infračervené lúče)
LOAD	Late-Onset Alzheimer's Disease (Sporadická Alzheimerova choroba)
MAPT	Microtubule-Associated Protein Tau (Tau proteín viažuci mikrotubuly)
MB	Methylene Blue (Metylénová modrá)
MCI	Mild Cognitive Impairment (Mierna kognitívna porucha)
MMSE	Mini Mental State Exam (Krátky test kognitívnych funkcií)

MR	Magnetic resonance (Magnetická rezonancia)
MWM	Morris Water Maze (Morrisovo vodné bludisko)
naMCI	Nonamnesic Mild Cognitive Impairment (Neamnestická mierna kognitívna porucha)
NFTs	Neurofibrillary Tangles (Neurofibrilárne kľbká)
NM	Non-Declarative Memory (Nedeklaratívna pamäť)
NMDA	N-metyl-D-aspartát
ORT/ NOR	Object Recognition Task/Novel Object Recognition (Úloha rozpoznávania objektu)
PSEN1/2	Presenilin 1/2
SCD	Subjective Cognitive Decline (Subjektívna kognitívna porucha)
SM	Semantic memory (Sémantická pamäť)
VFT	Verbal Fluency Task (Test verbálnej plynulosti)
WM	Working memory (Pracovná pamäť)
WWW	What-Where-When task (Úloha Čo-Kde-Kedy)

Obsah

1. Úvod.....	1
2. Alzheimerova choroba	3
2.1 Hypotézy vzniku Alzheimerovej choroby.....	3
2.2 Štádiá a typy AD	4
3. Translačný výskum Alzheimerovej choroby a validita animálnych modelov.....	6
3.1 Etiológia AD a konštruktívna validita animálnych modelov	6
3.1.1 Genetické modely.....	7
3.1.2 Neurofarmakologické modely	8
3.1.3 Neurotoxické modely	9
3.1.4 Voľba druhu animálneho modelu.....	9
3.2 Poruchy učenia a pamäti v AD a fenomenologická validita animálnych modelov	10
3.2.1 Exekutívne funkcie.....	10
3.2.2 Subjektívna a mierna kognitívna porucha	12
3.2.3 Deklaratívna pamäť	13
3.2.3.1 Epizodická pamäť.....	13
3.2.3.2 Epizodická pamäť u zvierat.....	13
3.2.3.3 Priestorová pamäť a navigácia	14
3.2.3.4 Sémantická pamäť	17
3.2.4 Nedeclaratívna pamäť	18
3.3 Terapeutické prístupy v AD a prediktívna validita animálnych modelov.....	19
3.3.1 Prístupy založené na A β a Tau proteíne.....	19
3.3.2 Prístupy založené na zmenách hladiny neurotransimterov.....	21
4. Záver.....	22
Bibliografia.....	24

1. Úvod

Alzheimerova choroba (Alzheimer's disease, AD) patrí k najčastejším neurodegeneratívnym ochoreniam súvisiacich so starším vekom. Je charakterizovaná postupným úpadkom kognitívnych funkcií končiacich demenciou, ktorá výrazne narúša funkcie bežného života. Väčšina prípadov s AD súvisí so sporadickou formou tohto ochorenia, ale menšia časť pacientov trpí familiárnou formou AD, ktorá patrí medzi autozomálne dominantné dedičné ochorenia. Najpodstatnejšou vlastnosťou AD z pohľadu histopatológie je akumulácia extracelulárneho β -amyloidného proteínu tvoriaceho plaky a intracelulárneho hyperfosforylovaného tau proteínu vo forme neurofibrilárnych klobiek. Incidencia a prevalencia AD je každým rokom vyššia a starostlivosť a liečba pacientov zahŕňajú veľmi vysoké finančné náklady. Aj napriek tomu, že AD je najčastejšou príčinou demencie, stále sa nepodarilo objasniť presný mechanizmus vzniku sporadickej formy tohto ochorenia. Súčasný prístup liečby je skôr zameraný na potlačanie symptómov než na riešenie samotného ochorenia. Na animálnych modeloch sa podarilo odskúšať účinky niektorých liečiv s pozitívnym výsledkom, avšak v klinických testoch na ľuďoch nemali taký úspech a na trhu je momentálne schválené len malé množstvo dostupných liečiv.

Najlepšie pre výskum sú animálne modely čo najviac napodobujúce patogenézu AD, ktoré zohrávajú kľúčovú úlohu pre pochopenie patofyziológie ochorenia a taktiež fungujú ako neoddeliteľná súčasť preklinických testov. Ideálny animálny model musí spĺňať niekoľko kritérií validity na to, aby mali výsledky výskumu dostatočnú výpovednú schopnosť a taktiež aby boli vhodné na použitie v humánnej medicíne. Nevyhnutné sú modely, ktoré zlučujú environmentálne vplyvy s genetikou, správne načasovanie vývoja ochorenia, heterogénne dráhy a mechanizmy, komorbidity a ďalšie patológie vedúce k vývoju AD. Model by mal disponovať vlastnosťami, ako sú jednoduchá reprodukcia a nenáročná starostlivosť. Najbežnejším a najpoužívanejším animálnym modelom je transgénna myš, ktorá v sebe zahŕňa niekoľko génových mutácií asociovaných s familiárnou formou AD. Tento model pomohol k pochopeniu mnohých mechanizmov ochorenia, ale ani zďaleka neodráža kompletnú podobu AD, a preto sa dnes vedci snažia vytvoriť taký model myši, ktorý napodobňuje bežnejšiu sporadickú formu AD. Rovnako sa aj vykonávajú výskumy na alternatívnych zvieracích modeloch.

Pod pojmom translačný výskum sa rozumie proces premieňania vedomostí prostredníctvom rôznych oblastí výskumu od základných vedeckých objavov až k ich využitiu vo verejnom zdravotníctve. Aj napriek obrovskému množstvu financií vložených do základného výskumu, len malé množstvo objavov vedie k ich využitiu v klinickej praxi, čo vedie k nevyčísliteľným finančným stratám, ako aj stratám množstva nových vedeckých poznatkov a prínosov v lekárskej praxi. Translačný výskum je preto nevyhnutný pre dosiahnutie lepších zdravotníckych praktík vychádzajúci zo základného vedeckého výskumu. Prebieha v niekoľkých etapách od základného, preklinického a klinického výskumu až po jeho zahrnutie do klinickej praxe. Tieto etapy neprebiehajú lineárne alebo jednosmerne, ale každá fáza nadväzuje na ostatné a navzájom sa ovplyvňujú.

Cieľom tejto práce je zhrnúť poznatky z translačného výskumu AD v oblasti porúch učenia a pamäti, objasniť validitu daných modelov a poukázať na prínosy translačného prístupu k výskumu pamäťových porúch v AD.

2. Alzheimerova choroba

Alzheimerova choroba (AD), známa tiež ako aj Alzheimerova demencia, je neurodegeneratívne ochorenie, ktorým vo svete trpí viac než 35,6 miliónov ľudí (*Pardo-Moreno et al., 2022). Z patologického hľadiska sa jedná o extracelulárnu akumuláciu β -amyloidného proteínu (A β), intracelulárnu akumuláciu hyperfosforylovaného tau proteínu, stratu neurónov a synapsí, mozgovú atrofiu a zápal (Hardy & Selkoe, 2002). Najčastejšie sa AD prejavuje postihnutím pamäti spolu s poruchou reči, komplikáciami vo vizuálno-priestorových a exekutívnych funkciách. U rôznych pacientov sa závažnosť ochorenia líši, ale medzi prvé príznaky najčastejšie patrí subjektívny úpadok kognitívnych schopností (*Jessen et al., 2014).

Mozgové štruktúry, ktoré AD zasahuje ako prvé sú hipokampus, entorinálny kortex a predný mozog. Sú to centrá zodpovedné hlavne za priestorovú separáciu vzorcov, čo je proces podstatný pre rozpoznávanie podobných priestorových informácií. Strata schopnosti separácie vzorcov je bežná aj pri normálnom starnutí, avšak pri patologickom starnutí je výraznejšia (Parizkova et al., 2020). Okrem toho sa pri AD často objavujú aj behaviorálne psychologické symptómy, ako napríklad depresia, poruchy spánku, agresivita či úzkostné stavy (Johansson et al., 2019).

AD rozdeľujeme aj podľa veku vypuknutia ochorenia, a to na včasnú AD (early-onset, EOAD), tiež nazývanú familiárnu (FAD), ktorá postihuje len približne 5% všetkých prípadov, ktorej príčinou je najčastejšie jedna genetická mutácia a komplexnejšiu neskorú alebo sporadickú AD (late-onset, LOAD), postihujúcu viac než 95% všetkých prípadov, ktorá je ovplyvnená ako genetickými, tak aj environmentálnymi faktormi. Autozomálne dominantné mutácie génov presenilin 1 (PSEN1), presenilin 2 (PSEN2) a gén pre amyloidový prekursorový proteín (APP) zapríčiňujú len 5-10% zo všetkých EOAD prípadov (*Cacace et al., 2016). Najbežnejším genetickým faktorom pre AD je gén pre apolipoproteín E (APOE). Tento gén má tri alely, pričom riziková je alela APOE ϵ 4, ktorej nosiči majú najvyššie riziko rozvoja AD (Saunders et al., 1993).

2.1 Hypotézy vzniku Alzheimerovej choroby

Presná príčina vzniku AD z dôvodu komplexity ochorenia a nedostatku vhodných animálnych modelov či nástrojov použiteľných vo výskume nie je známa. Najčastejšie hypotézy zahŕňajú depozity amyloidného β (A β) peptidu v podobe plakov, agregáty hyperfosforilovaného tau proteínu v podobe neurofibrilárnych klobiek (Neurofibrillary Tangles, NFTs), poškodenie cholinergných neurónov, oxidatívny stres a zápal (*Du et al., 2018; *Hyman et al., 2012).

Amyloidné plaky sú depozity A β peptidov usporiadaných do fibríl zmiešaných s nefibrilárnou formou peptidu. A β je odvodený od APP po jeho štiepení pomocou β -sekretázy a γ -sekretázy (Sinha et al., 1999; Vassar et al., 1999) a pozostáva zo 40-42 aminokyselín (Glennier & Wong, 1984). V dozretých amyloidných plakoch sa nachádzajú zdegenerované axóny a dendrity obklopené a napadnuté reaktívnymi astrocytmi a mikrogliami, čo naznačuje prítomnosť zápalových procesov (*De Strooper & Annaert, 2000). V skorých štádiách ochorenia funguje A β aj ako spúšťač kaskády neurodegeneratívnych procesov (Hardy & Higgins, 1992).

Ďalšou charakteristickou léziou AD sú neurofibrilárne kľbká. Sú to intraneuronálne lézie zložené z tau proteínu viažuceho mikrotubuly (Microtubule-Associated Protein Tau, MAPT), čím za normálnych okolností stabilizuje axóny. Za patologických podmienok však dochádza ku modifikácii tau proteínu a následne k jeho agregácii, čo má za následok poškodenie neuronálnych axónov a spustenie neurodegeneratívnych procesov (*Du et al., 2018). V súčasnosti je najviac akceptovaná teória popisujúca vzťah medzi akumuláciou A β a hyperfosforiláciou tau proteínu pri AD, podľa ktorej funguje A β ako spúšťač rôznych molekulárnych dráh, ako je nesprávne skladanie tau, jeho šírenie a nahromadenie do NFT (Hardy & Higgins, 1992).

Medzi ďalšie charakteristiky AD patrí neuronálny zápal a reaktívna glióza. Podľa genetických a transkriptomických štúdií sú signálne dráhy späté s mikrogliami považované za kľúčové pre patogenézu AD. Reaktívne mikroglie a astrocyty obklopiu amyloidné plaky a začnú sekretovať prozápalové cytokíny, čo môže neskôr viesť ku vypuknutiu AD (*Du et al., 2018).

Poškodenie cholinergných neurónov patrí medzi ďalšie potenciálne príčiny súvisiace s kognitívnou poruchou v AD. Na otestovanie tejto hypotézy boli použité inhibítory cholinesterázy pri liečbe AD. Inhibíciu cholinesterázy síce dochádza ku zlepšeniu symptómov, no nevedie to k úplnej eliminácii ochorenia. Dodnes sa však jedná o najpoužívanejšiu a najdostupnejšiu liečbu AD (*Du et al., 2018).

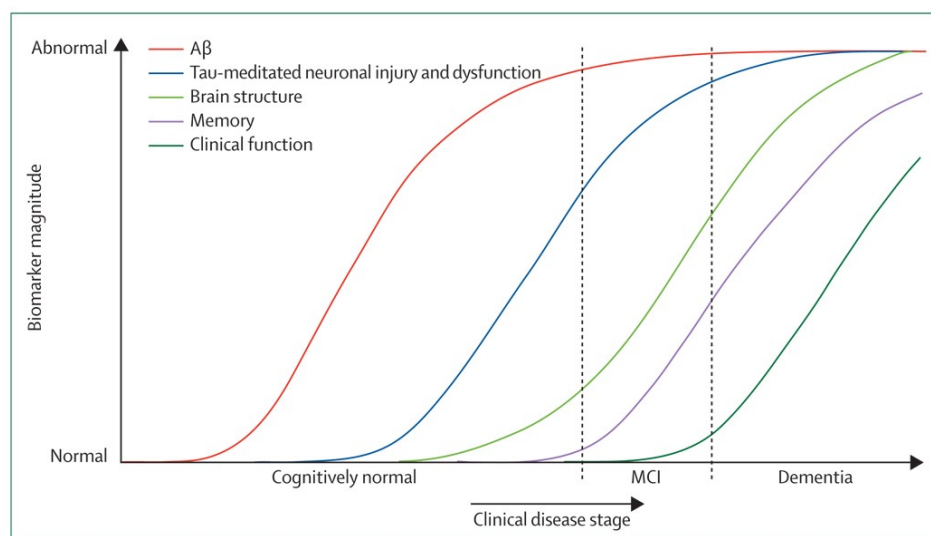
Bolo zistené, že úlohu v patogenéze AD môže zohrávať aj oxidatívny stres. Vzhľadom k tomu, že mozog je orgán, ktorý spotrebuje viac kyslíka než iné tkanivá, výrazne to zvyšuje jeho expozíciu kyslíkovým radikálom. Mutácie v APP a PSEN 1 génoch zvyšujú oxidačný stres v neurónoch, čo následne vedie ku zvýšenej citlivosti na oxidačný stres spôsobený A β (Abdul et al., 2006).

V prodromálnom štádiu AD dochádza ku hypometabolizmu glukózy, čo taktiež môže mať za následok úpadok kognitívnych a funkčných schopností. Skorá intervencia pred počatím ireverzibilných zmien, ako napríklad zvýšenie metabolizmu glukózy, by mohla fungovať ako potenciálna liečba AD (*Du et al., 2018).

2.2 Štádiá a typy AD

Klinický priebeh ochorenia sa zaraďuje do siedmich štádií. V prvom štádiu ešte nedochádza ku strate kognitívnych funkcií, ale v mozgu už dochádza ku patologickým zmenám. V druhom štádiu sa jedná o prodromálnu fázu ochorenia, kde sa u pacienta začína prejavovať mierna strata epizodickej a sémantickej pamäti, ktorá je neodlíšiteľná od bežnej zúbudlivosti spojenej s vyšším vekom. Progresia do miernej kognitívnej poruchy nastáva v treťom štádiu, kedy je u pacienta strata kognície výraznejšia a vznikajú u neho poruchy exekutívnych funkcií, pozornosti a vizuálne-priestorovej pamäti, rovnako ako aj rada neuropsychiatrických symptómov ako depresia, apatia či anxieta. V štvrtom štádiu trpí pacient poruchou krátkodobej pamäti, koncentrácie, ako aj narušením schopnosti efektívne vykonávať zložitejšie úlohy. Počas piateho štádia nastáva fáza skorej demencie, kedy pacient už nedokáže fungovať bez asistencie, je dezorientovaný a nedokáže si spomenúť na podstatné

aspekty svojho života. V šiestom štádiu nastáva fáza ťažkej demencie, ktorá si vyžaduje neustály dozor nad pacientom majúcom ťažkosti spomenúť si na mená blízkych, orientovať sa v čase a priestore a dochádza u neho k zmenám osobnosti. V siedmom a tiež poslednom štádiu AD pacient úplne stráca kontrolu nad rečou a psychomotorikou, rovnako tak dochádza ku inkontinencii, mozog stráca kontrolu nad telom. Aj keď u väčšiny ľudí s miernou kognitívnou poruchou (Mild Cognitive Impairment, MCI) nedochádza ku progresii ochorenia a môže dôjsť aj k potenciálnemu zlepšeniu stavu, asi u polovice pacientov s MCI, obzvlášť, ak u nich došlo aj k prejavu ďalších neuropsychiatrických symptómov, dochádza k postupu do ďalšieho štádia, až k smrti (Reisberg et al., 1982). Jednotlivé štádiá AD sa dajú určiť aj pomocou biomarkerov (Obrázok 1).



Obrázok 1: Klinické štádiá AD znázornené od stavu normálnej kognície (cognitively normal), cez miernu kognitívnu poruchu (MCI) až po demenciu (dementia), závislé od časových zmien biomarkerov, ako sú A β , poškodenie neurónov skrz tau (tau-mediated neuronal injury and dysfunction), zmeny mozgových štruktúr (brain structure), pamäť (memory) a zmeny klinických funkcií (clinical functions) (*Jack et al., 2010).

Na molekulárnej úrovni je AD heterogénne ochorenie. Pomocou hmotnostnej spektrometrie proteínov v cerebrospinálnej tekutine bolo rozlíšených niekoľko molekulárnych podtypov AD, ktoré sa líšili v hladine proteínov spájaných s rozdielnymi molekulárnymi procesmi, klinickými výsledkami, dĺžkou prežitia a známami mozgovej atrofie (Tijms et al., 2024).

Pre podtyp 1 sú typické proteíny špecifické pre neuróny, astrocyty, oligodendrocyty a prekursorové bunky oligodendrocytov. Proteíny, ktoré mali zvýšenú hladinu boli spájané s neuronálnou hyperplasticitou, vrátane zostavovania synapsí, axónového vedenia, neurogenézy a gliogenézy (Tijms et al., 2024).

Podtyp 2 je charakteristický zvýšenou hladinou proteínov špecifických pre mikroglie a proteínov spojených s aktiváciou vrodenej imunity, vrátane regulácie produkcie cytokínov (Tijms et al., 2024). Počas bežného neurálneho vývoja mikroglie zabezpečujú odstraňovanie nezrelých

synapsií, pri AD však aktivované mikroglie nachádzajúce sa v blízkosti neuritických plakov môžu spôsobovať nadmerné synaptické odstraňovanie, ktorého výsledkom môže byť exacerbácia mozgovej atrofie.

Podtyp 3 súvisí s proteínmi špecifickými pre organizáciu cytoskeletu, axonálny transport a skladanie proteínov. Proteíny konkrétne zvýšené pri tomto podtype zahŕňajú rôzne RNA-viažuce proteíny, čo môže naznačovať dysreguláciu RNA (Tijms et al., 2024).

Proteíny pozorované u podtypu 4 prislúchajú mikroglíam a ďalším imunitným bunkám, pričom väčšina z nich je spätá so zvýšenou expresiou v laterálnej komore plexus chorodoideus (Tijms et al., 2024), ktorého zväčšený objem koreluje so zápalom a štruktúrnymi zmenami v AD (Čarna et al., 2023).

Podtyp 5 je asociovaný s poruchou hematoencefalickej bariéry, hypoplasticitou a dráhami spojenými so zvýšenými hladinami proteínov ako krvná koagulácia, imunita sprostredkovaná B bunkami a akútna zápalová odpoveď. U tohto podtypu sa tiež vyskytuje najvyšší podiel nosičov APOE ϵ 4 (Tijms et al., 2024).

3. Translačný výskum Alzheimerovej choroby a validita animálnych modelov

Animálne modely sú jedným z najefektívnejších spôsobov ako skúmať patogénne procesy, objavovať biologické markery pre včasnú detekciu ochorení, rovnako tak majú využitie aj pre skrining a bezpečné testovanie tolerancie medikamentov. To, ako dobre model reprodukuje etiopatogenézu, symptómy ochorenia a aká je jeho klinická účinnosť, určuje niekoľko kritérií validity, a to konkrétne konštrukčná, fenomenologická a prediktívna validita. Ideálny model by mal patológiu ochorenia napodobňovať čo najvernejšie a byť ľahko finančne dostupný (*McKean et al., 2021). V dnešnej dobe sa vo väčšine experimentov používajú transgénne myši exprimujúce ľudské gény, v dôsledku čoho sa u nich začínajú tvoriť amyloidné plaky alebo neurofibrilárne kľbká (*LaFerla & Green, 2012). Používajú sa aj jednoduchšie modely ako bezstavovce *Caenorhabditis elegans* alebo *Drosophila melanogaster*, či nižšie stavovce ako *Danio rerio*, ale vzhľadom k tomu, že fyziológia týchto modelov je človeku príliš vzdialená je ich využitie len sporadické (Link, 1995; *Jeon et al., 2020; *Newman et al., 2016). Vývoj nových animálnych modelov umožňuje lepšie chápanie patogenézy AD spôsobom, akým to doposiaľ nie je možné skúmať na ľuďoch a porozumieť patológii každého modelu a jej spojitosti s ľudskou AD je podstatnou časťou translácie do výskumu na ľuďoch (*Drummon & Wisniewski, 2017).

3.1 Etiológia AD a konštruktívna validita animálnych modelov

Neexistuje animálny model, ktorý by úplne napodobňoval patofyziológiu AD ako aj poruchu kognitívnych procesov, každý z nich má svoje nevýhody, ktoré je nutné pred ich použitím v štúdiách dôkladne zhodnotiť, a preto aj cieľom väčšiny výskumov je vytvoriť práve taký model, ktorý by úplne kopíroval symptómy ochorenia (*Dhapola et al., 2023).

Preferovaným druhom boli donedávna potkany, no v poslednej dekáde sa za pomoci genetických modifikácií začali uplatňovať transgénne modely myši. Patológia AD v mozgu hlodavcov je tej ľudskej veľmi podobná a to z nich robí vhodných kandidátov vo výskume, ale aj napriek veľkej podobnosti sa u týchto modelov stále nedá hovoriť o skutočnej AD, keďže len reprodukovujú určité patologické znaky takým spôsobom, aby boli využiteľné v experimentoch (*LaFerla & Green, 2012). U väčšiny modelov je ochorenie vyvolané akumuláciou A β alebo vznikom neurofibrilárnych klbkov skrz transgénne mutácie, čo môže viesť ku vzniku špecifických pamäťových porúch (*Drummon & Wisniewski, 2017). Neskoršia forma AD podľa všetkého nevzniká v dôsledku týchto mutácií, ale v dôsledku odlišných mechanizmov, a preto výsledky z experimentov na týchto typoch animálnych modelov nie je možné preniesť do klinických štúdií. Tieto nedostatky môžu mať podiel na zlyhaní translácie medzi preklinickým a klinickým výskumom (Epis et al., 2010; *Nazem et al., 2015).

Na to, aby sa u zvierat začala vyvíjať AD sa používajú rôzne metódy, ako už spomínaná genetická modifikácia či použitie rôznorodých látok zahŕňajúcich chemikálie, endogénne látky a ťažké kovy, za účelom stimulácie patologických procesov v organizme (*Dhapola et al., 2023).

3.1.1 Genetické modely

Berúc ohľad na to, že u wild-type myši nedochádza ku vzniku senilných plakov či neurofibrilárnych klbkov ani v starobe, nepatria medzi vhodné modely AD (*Yokoyama et al., 2022). Preto ku najčastejšie používaným animálnym modelom patria geneticky modifikované hlodavce, hlavne transgénne modely myši. Aj napriek svojej významnej praktickosti sa však stále nejedná o ideálne modely AD. Vzhľadom k tomu, že etiológia AD nie je doteraz úplne objasnená, sa pri ich modelovaní používajú genetické mutácie spojené s familiárnou formou AD (*LaFerla & Green, 2012).

Zistením, že takmer všetky mutácie zapríčiňujúce FAD súvisia so zmenami produkcie a agregácie A β , bolo za pomoci genetických modifikácií možné vytvoriť modely myši s použitím génov APP a PSEN1. Najčastejšie používané sú modely s nahromadeným A β vyvinuté nadmernou expresiou APP alebo knock-in ľudskeho génu APP nesúceho mutácie spojené s FAD (*Yokoyama et al., 2022). Ku akumulácii A β u niektorých týchto modelov dochádza už od dvoch mesiacov života a zhoršuje sa s vekom (Oakley et al., 2006; Saito et al., 2014), pričom oblasti zasiahnuté najviac sú práve hipokampus a mozgová kôra (Kamphuis et al., 2012), strata neurónov ale nie je vždy prítomná. U niektorých modelov je narušená kognícia, priestorová pracovná pamäť, asociatívna pamäť a pracovná pamäť (Oakley et al., 2006), pričom tieto procesy vo veľkej väčšine predchádzajú nahromadeniu A β (*Yokoyama et al., 2022).

Mutácie v MAPT géne sa u pacientov s FAD doposiaľ nenašli, vyskytujú sa u pacientov s familiárnou mutáciou génov pre frontotemporálnu demenciu, čo dopomohlo ku vytvoreniu tauopatických myšiacich modelov. Používajú sa hlavne geneticky modifikovné modely (transgénne a knock-in) a modely s injikovaným tau proteínom (*Yokoyama et al., 2022). Tieto transgénne modely vykazujú tau patológiu približne od 4 až 12 mesiacov života a tá je sprevádzaná aktiváciou

mikroglíí, astrogliózou a smrťou neurónov (Lewis et al., 2000; Santacruz et al., 2005; Yoshiyama et al., 2007). Zasiahnuté sú hipokampus, mozgová kôra, ale aj iné časti ako mozgový kmeň, amygdala, spinálna miecha či predný a zadný mozog. Tieto modely mimo iného trpia aj stratou motoriky a celkovou slabosťou, zhoršením kognitívnych schopností a priestorovej pamäti (Santacruz et al., 2005; Yoshiyama et al., 2007).

Hlodavce nie sú jediné animálne modely využívané vo výskume AD. Vynikajúci genetický model predstavuje *Drosophila*, ktorá je používaná na pochopenie molekulárnych mechanizmov AD. Väčšina jej modelov je založená na expresii APP alebo A β (Greeve et al. 2004). Na čo najvernejšie modelovanie patológií neurodegeneratívnych ochorení sa v nedávnych štúdiách začali používať modely ošípaných a opíc za pomoci genómových úprav sprostredkovaných nukleázou CRISPR/Cas9 (Swiech et al., 2015; *Yang et al., 2021). K vývinu opičích modelov sa vykonáva úprava genómu zárodočnej línie injikovaním transgénu alebo CRISPR/Cas9 do oplodnených vajíčok, alebo priamo stereotaxickou injekciou vírusových expresných vektorov do mozgu dospelých opíc (*Yang et al., 2021). K vzniku knock-in a knock-out modelov ošípaných dochádza zas prenosom jadra somatických buniek (Zhou et al., 2015).

3.1.2 Neurofarmakologické modely

Pri tvorbe nových animálnych modelov sa okrem genetických modifikácií využívajú na modelovanie kognitívnych porúch aj farmakologicky účinné látky vyvolávajúce poruchu neurotransmitterových systémov. Vývoj týchto modelov je najčastejšie zameraný na cholinergnú hypotézu vzniku AD (*Van Dam & De Deyn., 2011).

Vo výskume býva bežne používanou látkou skopolamín. Jedná sa o anticholinergikum s vysokou špecifickosťou pre muskarínové receptory (Frey et al., 1992), ktoré sa používa ako u ľudí, tak aj u zvierat na modelovanie kognitívnych porúch podobných tým pri AD (Snyder et al., 2014). Predpokladá sa, že narúša funkcie hipokampu a u ľudí vyvoláva poruchy pamäti, učenia a pozornosti, ale jeho účinok na pracovnú pamäť a exekutívne funkcie zatiaľ nie je úplne jasný (Laczó et al., 2017). Pri behaviorálnych štúdiách s navigačnými úlohami na zvieratách sa zas používa na zisťovanie porúch učenia a pamäti založených na hipokampe (Entlerova et al., 2013).

Ďalšou látkou je toxický alkaloid kolchicín, ktorý sa bežne používa ako protizápalový liek na liečbu rôznych ochorení (*Dhapola et al., 2023). Pri podávaní vysokých dávok kolchicínu potkanom bolo zistené, že potencuje neurozápal, zvyšuje aktivitu acetylcholinesterázy a spôsobuje stratu neurónov v oblasti hipokampu a mozgovej kôry, čo má za následok poruchy učenia a pamäti (Kumar et al., 2009; Sil & Ghosh, 2016).

3.1.3 Neurotoxické modely

Štúdie udávajú, že modelovať patológiu AD u zvierat sa dá aj za pomoci neurotoxických látok. Jedná sa napríklad o intracerebroventrikulárne vstreknutie $A\beta_{42}$ v kombinácii s inými prooxidatívnymi látkami do potkana (Lecanu et al., 2006; Petrasek et al., 2016). Medzi takéto látky patrí aj železo, u ktorého bolo zistené, že jeho zvýšené hodnoty môžu viesť k zvýšenej agregácii $A\beta$ (Lovell et al., 1998). U týchto modelov sa vyskytujú poruchy epizodickej pamäti a priestorovej orientácie v úlohách závislých na hipokampe, rovnako ako aj zmeny v kortikálnom glutamernom a hipokampálnom cholinernom systéme a mohlo by sa jednať o vhodný model sporadickej formy AD. Nevýhodou ale je, že modeluje len symptómy podobné AD, ale nie jej etiológiu (Petrasek et al., 2016).

3.1.4 Voľba druhu animálneho modelu

Animálne modely AD majú v dnešnej dobe veľmi široké využitie. Aj napriek faktu, že nekopírujú kompletnú podobu ochorenia, poskytujú vysokú mieru poznatkov od chápania patológie AD až po objav nových liečiv. Výber toho správneho modelu pre konkrétny výskum závisí od viacerých faktorov. V prvom rade je potrebné zhodnotiť, ktoré živočíšne druhy, kmene a genetické pozadie sú pre daný výskum najrelevantnejšie, ďalej je nutné brať ohľad na efektivitu využitia daného modelu v rámci vývoja nových liečiv. Dôležitou súčasťou výberu toho správneho je tiež jeho potenciál v rámci translácie behaviorálno-kognitívnych testov zo zvierat na pacientov (*Vitek et al., 2020).

Z fylogenetického hľadiska sú človeku najbližšie primáty, keďže sa mu funkčne a neuroanatomicky približujú. Vzhľadom k tomu, že najväčším rizikom AD je vysoký vek, je ich ďalšou výhodou aj ich vyšší vek dožitia, čo je podstatné pre štúdie kognitívnych porúch súvisiacich so starnutím (*Vitek et al., 2020). U primátov síce nedochádza k vzniku tauopatie, výraznej neurodegenerácii ani k závažným kognitívnym poruchám charakteristickým pre AD, ale vyvíjajú sa u nich $A\beta$ plaky, čo môže v genetických štúdiách slúžiť ako vodič k pochopeniu vzniku ľudskej predispozície k AD (*Heuer et al., 2012). Aj napriek svojim mnohým prednostiam primáty nie sú vo výskume často používané, a to často z etických a finančných dôvodov, ale výsledky štúdií na primátoch by mohli viesť k tvorbe lepších nižších zvieracích modelov (*Yang et al., 2021).

Transgénny *C. elegans* má mnoho experimentálnych využití, a to hlavne vďaka jeho plne zmapovanému nervovému systému a jednoduchej genetickej manipulovateľnosti. Tento model má potenciál pre pochopenie mechanizmov a patológie ochorenia, rovnako ako aj vývin nových genetických modifikátorov pre ďalšie štúdie (Benbow et al., 2020). Transgénna *Drosophila* má zas využitie pri tvorbe preventívnej liečby na zachovanie kognitívnych a funkčných schopností u pacientov s AD (Sarantseva et al., 2009).

Najpoužívanejšími modelmi sú geneticky modifikované hlodavce prinášajúce najväčšie množstvo výhod zo všetkých animálnych modelov, ktoré aj napriek rozdielnej neuropatológii majú vo výskume AD najväčšiu prezenciu (*Yang et al., 2021). Zjavnými nevýhodami sú menšia a menej

vyvinutá prefrontálna kôra, ich kratšia dĺžka života a fakt, že u žiadneho myšacieho modelu AD nedochádza ku neurodegenerácii a ich zameranie je prevažne na familiárnu formu AD (*Vitek et al., 2020).

3.2 Poruchy učenia a pamäti v AD a fenomenologická validita animálnych modelov

Alzheimerova choroba je ochorenie typické pre ľudí súvisiace s vyšším vekom a postupnou stratou kognitívnych schopností. Pri tvorbe nových animálnych modelov je preto potrebné brať do úvahy, že mentálne schopnosti zvierat nie sú rovnaké ako tie ľudské. Do istej miery sa ale určité kognitívne domény narušené pri AD podarilo úspešne vymodelovať, ako napríklad dlhodobú pamäť, pracovnú pamäť a exekutívne funkcie, vymodelovať pozornosť bolo menej úspešné a iné oblasti ako epizodická pamäť sa nepodarilo vymodelovať takmer vôbec (*Webster et al., 2014). Na to, akým spôsobom sa u zvierat prejavujú konkrétne kognitívne deficity podobné AD sa používajú vo výskume rôzne behaviorálne úlohy.

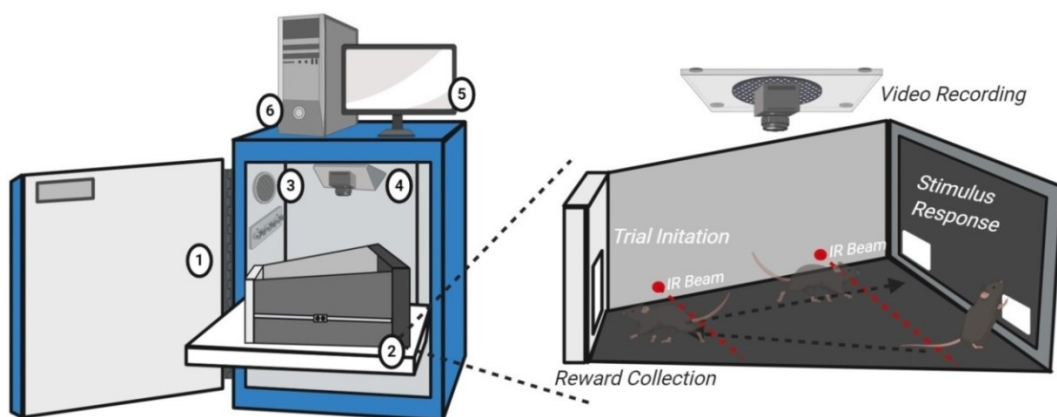
3.2.1 Exekutívne funkcie

Exekutívne funkcie zahŕňajú množstvo mentálnych procesov súvisiacich so sebakontrolou, pozornosťou, plánovaním, rozhodovaním, organizáciou a inhibíciou. U pacientov s AD dochádza k poruche exekutívnych funkcií ešte pred vypuknutím ochorenia a môže sa jednáť o jeho skorý príznak, ktorý môže predchádzať kognitívnej poruche vedúcej ku vzniku AD (Binetti et al., 1996; Shepherd et al., 2021). Prejavuje sa najmä pri úlohách vyžadujúcich sebakontrolu a kognitívnu flexibilitu (Baudic et al., 2006). Exekutívne funkcie sú sprostredkované prefrontálnou kôrou, ktorú hľadavce síce nemajú, ale ich mediálna frontálna kôra je jej homologická (Birrell & Brown, 2000). Aj vďaka ich skorému výskytu majú deficity exekutívnych funkcií potenciál predpovedať prechod od miernej kognitívnej poruchy k AD (Mez et al., 2013).

Súčasťou exekutívnych funkcií je aj pracovná pamäť (Working Memory, WM). Je to systém, ktorý slúži na dočasné ukladanie a zaobchádzanie s informáciami, ktoré sú nevyhnutné pre vykonávanie kognitívnych úloh, ako sú uvažovanie, učenie a porozumenie jazyka. Jej kľúčovým aspektom je, že umožňuje súčasné ukladanie a spracovanie informácií. WM sa delí na tri kategórie, pričom hlavnou je centrálna-exekutívny systém kontrolujúci pozornosť, je najnáchylnejší na patologické procesy AD. Ďalšie kategórie sú mu podriadené: vizuálno-priestorový skicár pre manipuláciu s vizuálnymi a priestorovými informáciami a fonologická slučka uchováajúca informácie závislé na reči a jazyku, ktorá má zároveň úlohu pri získavaní novej slovnej zásoby (*Baddeley, 1992). Na rozdiel od epizodickej pamäti je porucha WM výraznejšia u pacientov s neamnestickým prejavom AD, ako je porucha orientácie, problémy s čítaním či šoférovaním (Kobylecki et al., 2018).

Pre hodnotenie kognitívnych porúch sa v klinickom výskume bežne používa CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery), ktorý s pomocou dotykového displeja

testuje pamäť, pozornosť a exekutívne funkcie u ľudí trpiacich neurodegeneratívnym ochorením či poškodením mozgu (Fray & Robbins, 1996). Analogicky funguje automatizovaný aparát používajúci dotykový displej určený pre animálne modely. Na tomto aparáte je možné vykonávať množstvo úloh testujúcich reward learning, pamäť, perцепčnú diskrimináciu, exekutívne funkcie a ďalšie domény (*Bussey et al., 2012). To, že úlohy vykonávané na dotykovej obrazovke majú neverbálny charakter si najprv našlo využitie pri testovaní primátov (Weed et al., 1999). Spočiatku sa pomocou CANTAB na opiciach vykonávali testy pre krátkodobú a priestorovo pracovnú pamäť, kognitívnu flexibilitu, pozornosť, reakčný čas a motiváciu (Taffe et al., 1999; Weed et al., 1999; Spinelli et al., 2004). Úspešné prevedenie na primátoch viedlo k vzniku podobného aparátu s využitím dotykovej obrazovky aj na hlodavcoch (Obrázok 2), kde si našlo využitie aj vo výskume kognitívnych porúch a AD (Romberg et al., 2013; Nithianantharajah et al., 2015; Lim et al., 2019; Broeck et al., 2019). Aparáty s dotykovou obrazovkou predstavujú veľké množstvo výhod vo výskume, a to tak, že všetky úlohy sa vykonávajú na rovnakom zariadení, ktoré využíva rovnaký typ podnetov a reakcií a zaujatosť experimentátora je minimalizovaná, čím sa znižuje pravdepodobnosť vzniku nejasností pri porovnávaní výsledných dát (Romberg et al., 2013). Tréning modelu pre daný experiment zahŕňa premietanie rôznych vizuálnych podnetov na obrazovku, na ktoré zviera za odmenu reaguje. Dotyková obrazovka má veľký potenciál pri identifikácii a kvantifikácii exekutívnych dysfunkcií s možnosťou translácie do klinického výskumu a rovnako je ju možné použiť pre zlepšenie kognitívnych schopností v rôznych úlohách s priestorovou navigáciou (Shepherd et al., 2021).



Obrázok 2: (Vľavo) Zariadenie s dotykovou obrazovkou pre testovanie hlodavcov. Skriňa tlmíaca zvuk (1). Počas testovania je zviera zavreté do komory s dotykovou obrazovkou (2), kde nerušene prebieha testovanie. Reprodukory (3) na vydávanie sluchových vstupov, ktoré môžu byť použité ako podnet, alebo ako rušivý stimul v závislosti od experimentu. Kamera (4) umiestnená priamo nad komorou s obrazovkou, ktorá celý experiment monitoruje v reálnom čase prehrávanom na obrazovke (5) položenej na vrchu systému. Počítačový systém (6) pre spustenie experimentu a kontrolu výkonu zvierata vykonávajúceho danú úlohu. (Vpravo) Schematické zobrazenie vnútorného priestoru testovacej komory s dotykovou obrazovkou počas testovania zobrazujúce v zadnej časti komory (vľavo), kde sa podáva odmena, v prednej časti (vpravo) dotykovú obrazovku a umiestnenie infračervených lúčov (IR) na detekciu pohybu a merania latencie (*Palmer et al., 2021).

3.2.2 Subjektívna a mierna kognitívna porucha

Subjektívna kognitívna porucha (Subjective Cognitive Decline, SCD) je subjektívny stav pacienta, pri ktorom nastáva zhoršenie jeho kognitívnych schopností, najčastejšie týkajúcich sa pamäti, bez prítomnosti objektívnych kognitívnych deficitov. Príčin vzniku SCD je mnoho, nemusí sa nutne týkať patologických procesov. SCD je súčasťou aj normálneho starnutia, ale dochádza k nemu aj z rôznych neurologických či psychiatrických príčin alebo ako následok užívania niektorých liečiv a drog (*Jessen et al., 2014). Pacient s miernou kognitívnou poruchou (Mild Cognitive Impairment, MCI) trpí narušením pamäti, ktoré prekračuje normu poškodenia z dôvodu vyššieho veku a jedná sa teda o patologický stav, ktorý však nenaruša aktivity denného života (Activities of Daily Living, ADLs) (*Gauthier et al., 2006). MCI je tiež považovaná za prechodnú fázu medzi normálnym starnutím a patologickým stavom, ako je aj AD (*Petersen, 2004).

MCI sa u pacientov môže prejavovať v dvoch podobách, a to ako amnestická mierna kognitívna porucha (Amnesic Mild Cognitive Impairment, aMCI) a neamnestická mierna kognitívna porucha (Non-amnesic Mild Cognitive Impairment, naMCI), pričom u aMCI prevládajú poruchy pamäti a predstavuje vyššie riziko prechodu na AD (Csukly et al., 2016; Grundman et al., 2004), zatiaľ čo u naMCI sa prejavujú poruchy v iných oblastiach než pamäť a predstavuje riziko prechodu do iných typov demencie než AD (Csukly et al., 2016).

MCI sa prejavuje aj v podobe štrukturálnych zmien mozgu, dochádza k zmenšeniu objemu hipokampu a amygdaly a k zmenšeniu hrúbky entorinálnej kôry a ďalších štruktúr. V prípade naMCI je najvýraznejšia štrukturálna zmena v zmenšení hrúbky precuneus (Csukly et al., 2016).

Pacienti trpiaci aMCI môžu mať zhoršenú anterogradnú a retrogradnú pamäť, ako aj horší výkon v teste verbálnej plynulosti, ktorý majú aj pacienti s naMCI. Porucha exekutívnych funkcií sa vyskytuje u oboch foriem MCI (Csukly et al., 2016). Spolu s MCI dochádza k častému výskytu neuropsychologických porúch, ako sú úzkostné stavy či depresívna porucha. Prítomnosť úzkosti pri MCI môže naznačovať zhoršenie kognície pri neurodegeneratívnych procesoch a zvyšovať pravdepodobnosť prechodu MCI do AD, zatiaľ čo sa depresívne symptómy súvisiace s náladou u osôb v prodromálnom štádiu AD súvisia s neuropatologickými mechanizmami a objavujú sa predklinicky u osôb s MCI aj bez nej (Palmer et al., 2007).

Deacon (2012) vo svojej štúdií na animálnych modeloch preukázal, že ADLs je možné prezentovať na zvieratách napríklad v podobe prirodzeného myšacieho správania ako je hniezdenie, hrabanie, preskúmanie a hromadenie. Dôležitú úlohu v tomto druhovo typickom správaní zohráva práve hipokampus (Deacon & Rawlins, 2005). U transgénnych modeloch myší exprimujúcich len tau proteín a myší exprimujúcich tau proteín v kombinácii s A β sa zistilo, že prejavujú nižšiu kognitívnu flexibilitu v Morrisovom vodnom bludisku, ich nutkanie pre preskúmanie a hniezdenie klesá a úzkostné správanie zas narastá. Takéto behaviorálne odchýlky môžu byť translatované do markerov pre včasnú detekciu AD patológie (Samaey et al., 2019).

3.2.3 Deklaratívna pamäť

Deklaratívna pamäť, nazývaná tiež explicitná pamäť, je typ dlhodobej pamäti zodpovedný za ukladanie spomienok, ktoré je možné si vedome vybaviť, ako sú určité fakty alebo konkrétne udalosti (*Straube, 2012). Deklaratívna pamäť sa delí na sémantickú pamäť, schopnú pamätať si všeobecné fakty o svete a epizodickú pamäť, schopnú prijať a uchovať informácie o udalostiach v konkrétnom čase a priestore (*Tulving, 1972). Kľúčovú úlohu pri sprostredkovaní deklaratívnej pamäti u ľudí (*Eichenbaum, 2001), rovnako ako aj priestorovej a nepriestorovej deklaratívnej pamäti u zvierat zohráva hipokampus, perirínálna kôra a prefrontálna kôra (Kart-Teke et al., 2006; Sellami et al., 2017).

3.2.3.1 Epizodická pamäť

Epizodická pamäť (Episodic Memory, EM) umožňuje schopnosť učiť sa, získavať a uchovávať informácie a fakty o udalostiach každodenného života s tým, že vzniknuté spomienky zahŕňajú aj informácie o čase a mieste, kde sa daná udalosť stala (*Dickerson & Eichenbaum, 2010).

Dysfunkcia EM je charakteristickým znakom patologických procesov AD. Príčiny poškodenia EM sú rôzne, v súvislosti s AD medzi ne patria aj ložiská neurofibrilárnych klobiek v oblasti entorínálnej kôry a hipokampu (Mitchell et al., 2002; Lowe et al., 2019), čo sú štruktúry zohrávajúce kľúčovú úlohu pri sprostredkovaní EM (Paola et al., 2007).

Pacienti s poruchou EM trpia rôznymi problémami výrazne ovplyvňujúcimi ich každodenný život. Často bývajú dezorientovaní v čase a priestore, majú narušené komunikačné schopnosti, ťažkosti s identifikáciou objektov a vybavovaním si všeobecných znalostí a faktov (Nakhla et al., 2022).

3.2.3.2 Epizodická pamäť u zvierat

Epizodická pamäť bola pôvodne považovaná ako špecifikum pre človeka, pretože sa jedná o vedomé vybavovanie si vlastných skúseností a jej kľúčovým aspektom je autoetické vedomie a zmysel pre subjektívny čas (*Tulving, 2002). Zistilo sa však, že zvieratá disponujú implicitnou formou EM prejavujúcou sa ako schopnosť pamätať si „čo“, „kde“ a „kedy“. Jedná sa teda o formu EM, ktorú je možné študovať aj na zvieratách a označuje sa termínom episodic-like memory (ELM). Ako prví ju zaviedli Clayton a Dickinson (1998) pri svojej štúdií sojky modrohlavej, kde dokázali, že sojky si boli schopné zapamätať „kedy“ sú zdroje potravy uskladnené tak, že mali možnosť vybrať si rýchlo sa kaziace červy alebo arašidy, ktoré mali uložené na dvoch odlišných miestach. Sojky prednostne vyhľadávali červy, keď sa k nim mohli dostať v dostatočne krátkom čase, ak však prešiel dlhší časový interval od uskladnenia potravy, červom sa vyhýbali. Ich preferencia vo výbere uskladnenej potravy predstavuje ich schopnosť pamätať si kde a kedy boli konkrétne zdroje potravy uskladnené, čo spĺňa kritériá pre ELM. Úloha čo-kde-kedy What-Where-When, WWW) bola neskôr použitá aj pri snahe zistiť, či aj iné druhy zvierat ako hlodavce, primáty a ďalšie druhy vtákov využívajú ELM, čo sa nakoniec aj potvrdilo (Zentall et al., 2001; Eacott & Norman, 2004; Babb &

Crystal, 2006; Henderson et al., 2006; Kart-Teke et al., 2006; Martin-Ordas et al., 2010; Davis et al., 2013).

Holland a Smulders (2011) sa pokúsili zistiť, či aj ľudia využívajú EM pri vykonávaní WWW úlohy a či je vhodné ju aplikovať aj v klinickom výskume. Úloha fungovala na podobnom princípe, ktorý použili Clayton a Dickinson: účastníci mali za úlohu skryť dva druhy predmetov, každý pri inej príležitosti a následne boli odskúšaní, či sa pamätali „čo“ bolo skryté, „kedy“ a „kde“. Došli k záveru, že pri jej úspešnom vyriešení ľudia používajú predovšetkým EM, ale tiež s využitím ďalších pamäťových systémov a že najvýraznejším epizodickým aspektom WWW je prepojenie objektov s miestami.

Táto úloha si našla využitie vo výskume pamäťových porúch a neurodegeneratívnych ochorení ako je AD a dnes existujú jej rôzne variácie vrátane WWW úlohy v reálnom svete (Mazurek et al., 2015), ktorá funguje na podobnom princípe ako od Hollanda a Smoldersa či WWW úloha vo forme virtuálnej reality (Park et al., 2023).

3.2.3.3 Priestorová pamäť a navigácia

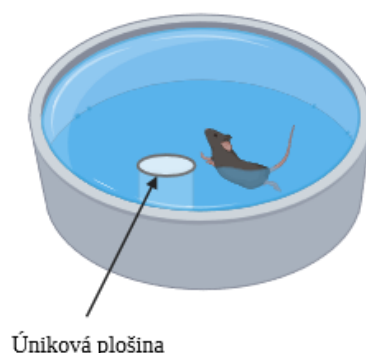
Priestorová pamäť je systém, ktorý umožňuje vyhľadávanie a ukladanie informácií potrebných pre rozoznanie a orientovanie sa v priestore. V súvislosti s ňou existujú dva referenčné rámce: egocentrický, závisiaci od pozície a pohľadu samotného pozorovateľa a alocentrický, ktorý závisí od relačnej polohy objektov v priestore (*Klatzky, 1998).

V prípade priestorovej navigácie sa jedná o proces umožňujúci pohybovať sa v prostredí, ako aj dostať sa z jedného miesta na druhé. Rovnako ako pri priestorovej pamäti existuje egocentrický a alocentrický referenčný rámec priestorovej navigácie (*Lester et al., 2017).

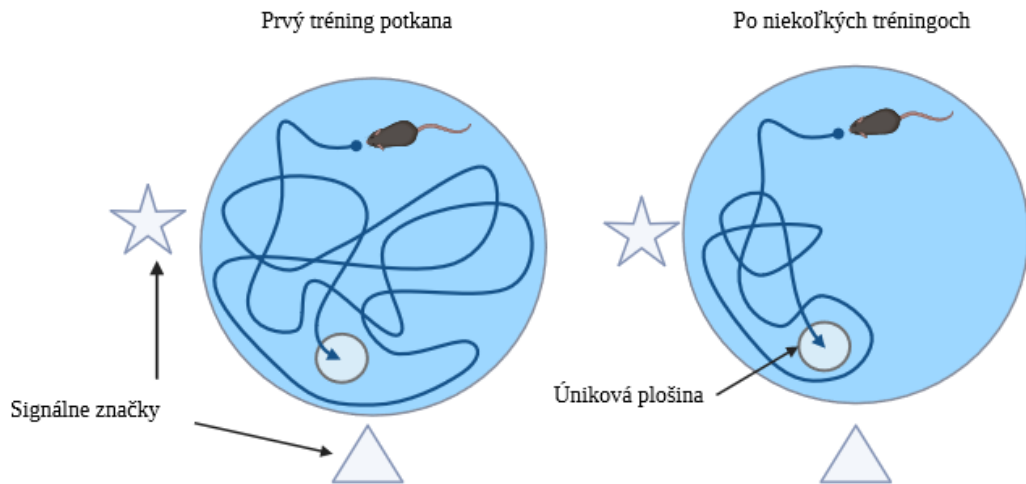
V potkaňom hipokampe boli objavené tzv. pozičné neuróny (place cells), ktoré vysielali elektrické signály vtedy, keď potkan dorazil na špecifické miesto vo svojom prostredí (O'Keefe & Dostrovsky, 1971). Sú schopné vykonávať „remapping“, čo znamená, že dokážu meniť svoju aktivitu aj pri malej zmene prostredia (Muller & Kubie, 1987). Hipokampálny remapping je úzko spojený s funkciou epizodickej pamäti a učením (Wanjia et al., 2021). Miller et al. (2013) prišli vo svojej štúdií na to, že pozičné neuróny sa aktivujú aj počas kódovania a vybavovania si epizodickej pamäti. Zhluk aktívnych pozičných neurónov v prostredí funguje ako tzv. „kognitívna mapa“ poskytujúca stavebné základy pre priestorovú pamäť a navigáciu (*O'Keefe & Nadal, 1978). Aktivita pozičných neurónov mimo iné indukuje hipokampálnu dlhodobú potenciáciu závislú na NMDA receptoroch (Isaac et al., 2009). Objav tohto faktu podporuje model postulovaný Muller et al. (1996), v ktorom sila synaptických spojení medzi pozičnými neurónmi kóduje priestorovú vzdialenosť. Pozičné neuróny nie sú špecifické len pre potkana, ale je možné ich nájsť aj v hipokampe a parahipokampálnych oblastiach ľudí (Ekstrom et al., 2003).

Súčasťou priestorovej kognitívnej mapy je aj entorinálna kôra. Hafting et al. (2005) objavili v potkanej entorinálnej kôre mriežkové bunky (grid cells) vysielajúce vzruchy takým spôsobom, že ich aktivačné polia vytvárajú štruktúru v tvare rovnostranných trojuholníkov. Mriežkové bunky vysielajú pravidelné vzruchy vždy, keď sa zvieratá pohybujú otvoreným priestorom a pritom ukládajú informácie o jeho polohe, smere a vzdialenosti. Neskôr došlo k ich objavu aj u myši (Fyhn et al., 2008), primátov (Killian et al., 2012) a ľudí (Doeller et al., 2010).

Hipokampus a entorinálna kôra strácajú pri MCI a AD svoj objem (Pennanen et al., 2004; Chauveau et al., 2021), čoho následkom býva aj porucha priestorovej navigácie (Pawlaczyk et al., 2024). Úlohy závislé od hipokampu zamerané na priestorovú navigáciu majú potenciál stať sa skrúteným nástrojom pri diagnostike kognitívnych porúch a AD (Allison et al., 2019). Jednou z najznámejších a najčastejšie používaných behaviorálnych úloh pre testovanie priestorového učenia a pamäti na hlodavcoch, prevažne na potkanoch, je Morrisovo vodné bludisko (Morris Water Maze, MWM) (Morris, 1981). Úloha spočíva v tom, že zvieratá vložené do okrúhleho bazéna musia využívať rôzne vzdialené signály pre navigáciu od počiatočného miesta umiestneného po obvode bazéna, až k ponorenej únikovej plošine (Obrázok 3 a 4). Priestorové učenie je hodnotené po vykonaní niekoľkých pokusov a pre detekciu priestorových porúch je možné plošinu posúvať po rôznych častiach bazéna. Na záver tréningu sa ešte vykonáva tzv. probe trial, pri ktorom sa plošina z bazéna odstráni a zvieratá sa nechajú na určitý čas voľne plávať. Trénovaný potkan bude plávať tam, kde bola pôvodne umiestnená plošina, čo je možné považovať za dôkaz priestorovej pamäti, avšak potkany s léziami v oblasti hipokampu mávajú pri vykonávaní tohto testu zlé výsledky (Morris et al., 1982). MWM je spoľahlivá a relatívne presná testovacia úloha korelujúca s hipokampálnou synaptickou plasticitou a funkciou NMDA receptorov (*Vorhees & Williams, 2006), ktorá sa používa dodnes pri testovaní animálnych modelov AD (Bromley-Brits et al., 2011; Curdt et al., 2022; Sánchez et al., 2023). Dnes už existuje MWM aj v podobe počítačovej hry (De Castell et al., 2015) či mobilnej aplikácie (Martínez et al., 2023).

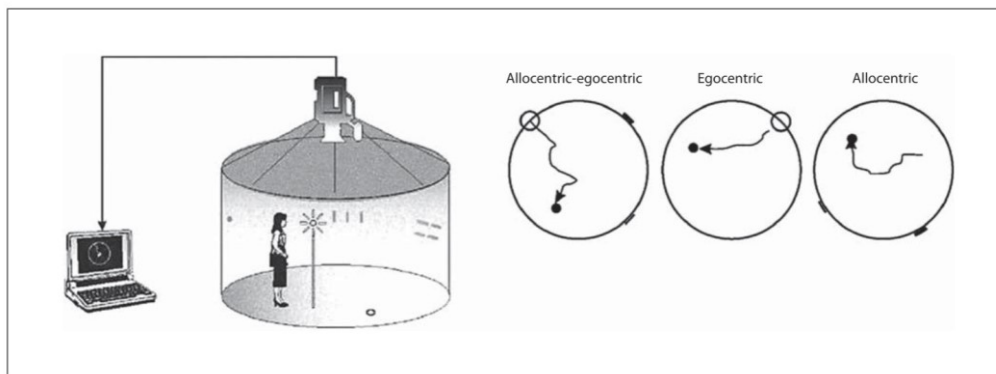


Obrázok 3: Morrisovo vodné bludisko pohľad spredu (vytvorené pomocou BioRender.com)



Obrázok 4: Tréning potkana v Morrisovom vodnom bludisku pohľad zhora (vytvorené pomocou BioRender.com)

Ľudským analógom MWM je Úloha skrytého cieľa (Hidden Goal Task, HGT), ktorá bola navrhnutá tak, aby oddelene testovala egocentrickú a alocentrickú navigáciu tým, že je testovanej osobe poskytnutá buď začiatočná pozícia, a/alebo dva navigačné podnety. Existuje verzia vykonávaná na počítači a verzia umiestnená v reálnom svete nazývaná Blue Velvet Arena, ktorá sa skladá z uzavretej cylindrickej arény obklopenej modrým zamatovým závesom (Obrázok 5). Nad stredom arény je umiestnená kamera napojená na sledovací systém pre zaznamenávanie polohy infračervenej LED diódy umiestnenej na vrchole stojaceho stĺpa pre označenie miest na podlahe testovanou osobou. Kamera je obklopená ôsmimi laserovými ukazovadlami, ktoré mieria na osem kruhových plôch na podlahe rozmiestnených v 45° intervaloch. Na stenu arény je možné premietat' osem svetelných vzorov fungujúcich ako orientačné značky pre alocentrickú navigáciu a pre testovanú osobu sú viditeľné len vtedy, keď sú jedna alebo dve z nich zapnuté. Na stenu je tiež premietaný červený bod pre označenie štartu. V počítačovej verzii je na obrazovku premietaný mapový pohľad na arénu a testovaná osoba pohybuje kurzorom myši. Úlohou testovanej osoby je si zapamätať umiestnenie cieľa vzhľadom na začiatočnú pozíciu a/alebo navigačné značky na stene. V prvej fáze, ktorá je aj egocentrická, aj alocentrická, môže lokalizovať cieľ pomocou kombinácie štart-cieľ aj pomocou dvoch navigačných značiek. V druhej fáze mu je poskytnutá len začiatočná pozícia a v tretej, alocentrickej fáze len dve navigačné značky. V záverečnej fáze sa meria dopad tridsaťminútového časového oneskorenia na osobu. Pri každom pokuse je hodnotený výkon meraním vzdialenosti medzi skutočnou polohou cieľa a miestom označeným testovanou osobou (Kalová et al., 2005).



Obrázok 5: Hidden Goal Task. (Vľavo) Schematické zobrazenie Blue Velvet Arena spolu s počítačovou verziou HGT. (Vpravo) Schematické zobrazenie jednotlivých fáz testovania (Laczó et al., 2010).

HGT si našla dobré uplatnenie vo výskume AD a kognitívnych porúch. V štúdií Hort et al. (2007) s použitím HGT prišli na využitie porúch priestorovej navigácie ako biomarkeru AD, ale aj ako pomôcku pri rozlišovaní pacientov s MCI a pacientov v skorých štádiách AD. Laczó et al. (2017) vo svojom výskume porovnávali výkon ľudských dobrovoľníkov v HGT s výkonom potkanov v MWM, kde bol aj zvieratám aj ľuďom podaný skopolamín pre modelovanie kognitívnej poruchy podobnej tej pri AD a donepezil, čo je symptomatické liečivo podávané pacientom s AD. Následne porovnávali ich účinky na priestorovú navigáciu a zistili, že skopolamín spôsobil zhoršenie výkonu dobrovoľníkov v HGT, ale aj potkanov v MWM. U potkanov došlo súbežným podaním donepezilu k zmierneniu negatívnych účinkov skopolamínu a podobný efekt nastal aj u ľudí. Táto štúdia poukazuje na prínos translačného výskumu pri testovaní účinnosti liečiv AD.

3.2.3.4 Sémantická pamäť

Podľa Tulvinga (1972) slúži sémantická pamäť (Semantic Memory, SM) na uchovávanie všeobecných vedomostí o svete vrátane pojmov, faktov, konceptov či významov slov. Oproti EM nie je časovo špecifická ani individuálna, ale je zdieľaná v rámci kultúry a spoločnosti.

Za sémantickú pamäť zodpovedá prepojenie niekoľkých mozgových štruktúr ako hipokampus, prefrontálna kôra, perirínálna kôra a vizuálna kôra (Kapur et al., 1994; Demb et al., 2005; Davies et al., 2004; Goltstein et al., 2021).

Na základe množstva dôkazov sa zistilo, že k poruche SM dochádza už pri MCI a vyskytuje sa vo veľmi skorých štádiách AD (Barbeau et al., 2012; Venneri et al., 2019; Marra et al., 2021; Nakhla et al., 2022) a jedná sa teda o dobrý diagnostický marker AD, ako aj potenciálny marker progresie MCI (Adlam et al., 2005; Papp et al., 2017; Marra et al., 2021). Porucha SM sa častokrát prejavuje v podobe ťažkostí s pomenúvaním a určovaním objektov a obrázkov a s problémami porozumieť hovorenej aj písanej reči (Hodges et al., 1992; Hodges & Patterson, 1995). Deficity SM sú najčastejšie testované prostredníctvom jazykových testov, ako je napríklad Test verbálnej plynulosti (Verbal Fluency Test, VFT), kde jednotlivec musí vymenovať čo najviac slov v obmedzenom časovom úseku, pričom

slová musia začínať na konkrétne písmeno (fonemická časť) alebo musí spadať do určitej kategórie (sémantická časť) (Kavé & Sapir-Yogev, 2020). VFT sa používa pri diagnostike rôznych neurologických porúch vrátane MCI a AD (Quaranta et al., 2019; Marra et al., 2021).

Študovať a testovať SM na animálnych modeloch nie je možné pomocou verbálnych testov ako VFT a navyše zvieratá nemajú rovnakú kapacitu SM ako ľudia. Výskumy ale naznačujú, že vedľa rozpoznať symboly či dokonca chápať, aký majú význam. Pri pozorovaní krmiacich sa šimpanzov Slocombe a Zuberbühler (2005) objavili, že šimpanzy boli schopné rozlíšiť zvuky ostatných členov skupiny zvolávajúcích ostatných k potrave, ktoré vydávali akusticky odlišné zvuky podľa typu potravy, ktorú našli. Ďalším príkladom sú myši, ktoré sú schopné rozoznať identitu jednotlivých príslušníkov svojho druhu (Kogan et al., 2000).

Úloha rozpoznávania objektu (Object Recognition Task, ORT/Novel Object Recognition, NOR) je jeden z najstarších a najbežnejších pamäťových testov. Založili ho Ennaceur a Delacour (1988) ako potenciálny spôsob štúdia pamäte potkanov s využitím vo farmakologickom a neurologickom výskume. Úloha sa skladá z dvoch častí: habituácia a samotné testovanie. V habituáčnej časti je potkan vložený do krabice s dvomi identickými objektmi, ktoré následne môže voľne skúmať. V testovacej časti je jeden z objektov nahradený novým. Vďaka prirodzenej tendencii hľadavcov pre skúmanie niečoho nového a neznámeho by mal potkan stráviť viac času nad skúmaním nového objektu. ORT/NOR hodnotí schopnosť vybaviť si a rozoznať konkrétny objekt bez potreby vybavovania si kontextu. V dnešnej dobe sa ORT/NOR a jeho variácie používa aj na animálnych modeloch AD (Zhang et al., 2012; Wooden et al., 2021; Tropea et al., 2022).

3.2.4 Nedeklaratívna pamäť

Nedeklaratívna pamäť (Non-declarative Memory, NM), tiež nazývaná aj implicitná, zahŕňa v sebe informácie získané pri učení nových zručností, akými sú motorické, perцепčné a kognitívne zručnosti. NM zodpovedá aj za formovanie si nových návykov, klasické podmieňovanie, emočné učenie, priming a formovanie vedomostí preukázaných skrz nejakú činnosť. V stručnosti sa jedná o vedomosti a zručnosti, ktoré si vedome nevybavujeme (*Squire, 1992). Delí sa do niekoľkých kategórií: procedurálna pamäť zodpovedná za zručnosti a návyky, asociatívne učenie ako klasické podmieňovanie alebo imprinting, neasociatívne učenie ako senzitivácia a habituácia (*Brem et al., 2013).

Mozgové štruktúry zapojené do NM sú striatum pre procedurálnu pamäť, mozgová kôra pre priming a perцепčné učenie, amygdala a mozoček pre klasické podmieňovanie, reflexné dráhy pre neasociatívne učenie (*Squire & Dedee, 2015).

Oproti deklaratívnej pamäti, ktorá je u AD zasiahnutá už v skorých štádiách ochorenia, procedurálna pamäť a učenie zostávajú nedotknuté, až kým AD nepostúpi do posledných štádií (Knowlton et al., 1995; Sluimer et al., 2009; Kessels et al., 2011).

Vo výskumoch NM robených na zvieratách aj ľuďoch sa robia testy ako eye-blink conditioning, teda podmienené žmurkanie (Woodruff-Pak et al., 1990; Kishimoto et al., 2012), pri ktorom sa neutrálny podnet spája so zmyslovou stimuláciou vyvolávajúcou žmurknutie (*Maturana et al., 2023), a podmieňovanie strachom (Hamann et al., 2002; Hofer et al., 2008), kde sa testovaný subjekt učí spájať neutrálny podnet s averzívnym zážitkom (*Maturana et al., 2023).

3.3 Terapeutické prístupy v AD a prediktívna validita animálnych modelov

Prevalencia AD každým rokom rastie, čo má za následok vysoké socioekonomické náklady (*Pardo-Moreno et al., 2022). Aj z týchto dôvodov je daný vysoký dôraz na tvorbu nových liečiv, ktoré by úspešne prešli klinickým výskumom a bolo by ich možné bezpečne podávať pacientom s AD. Doposiaľ schválila americká správa potravín a liečiv (Food And Drug Administration, FDA) šesť rôznych liečiv na klinické využitie: donepezil, rivastigmín, galantamín, memantín, aducanumab a lecanemab. Väčšina z nich len zmierňuje symptómy ochorenia a oddiaľuje jeho nástup, vyliečiť sa nimi však nedá (*Peng et al., 2023). K úspešnému objavu efektívnych liečiv vedie preklinické využitie animálnych modelov, pomocou ktorých by sa dala čo najpresnejšie predikovať klinická účinnosť na pacientoch s AD (*Vitek et al., 2020).

3.3.1 Prístupy založené na A β a Tau proteíne

Aducanumab je ľudská monoklonálna protilátka, konkrétne imunoglobulín 1 (Ig G1), ktorá selektívne útočí na agregované formy A β vrátane solubilných oligomérov a nesolubilných fibríl (Ferrero et al., 2016). V preklinických štúdiách vykonávaných na transgénnych modeloch myší sa zistilo, že dokáže prechádzať hematoencefalickou bariérou (Banks et al., 2002) a modulovať proteíny pre zvýšenie fagocytózy, metabolizmu a neurálnej a axonálnej regenerácie a downregulovať proteíny spojené so stresom a toxicitou A β (Bastrop et al., 2016), ďalej je efektívnejší v prevencii agregácie A β , než v odstraňovaní už existujúcich plakov (Kastanenka et al., 2016). Po úspešných prevedeniach na myšiacich modeloch viedol výskum do klinickej fázy na pacientoch s AD, kde bolo hlavnou úlohou potvrdiť bezpečnosť podávania aducanumabu ľuďom (Ferrero et al., 2016). V klinickom výskume sa preukázalo, že aducanumab vyvoláva redukciu A β plakov, spomaľuje progresiu AD. V testoch ako Krátky test kognitívnych funkcií (Mini Mental State Exam, MMSE), ktorý testuje kognitívne funkcie, ako sú napr. krátkodobá pamäť, orientácia v čase a priestore, čítanie, písanie (Folstein et al., 1975) a v CDR-SB (Sum of Boxes of the Clinical Dementia Rating Scale), diagnostickú pomôcku hodnotiacu štádia AD, pri ktorej sa testuje pamäť, priestorová orientácia, úsudok, záľuby a osobná starostlivosť (O'Bryant et al., 2008), mali pacienti po podaní aducanumabu zlepšený výkon (Sevigny et al., 2016; Budd Haeberlain et al., 2022). S aducanumabom, ale aj ďalšími monoklonálnymi protilátkami určenými na liečbu AD, sú ale spojené zobrazovacie abnormality súvisiace s amyloidom (Amyloid-Related Imaging Abnormalities, ARIA), čo je spektrum nálezov objavených pomocou magnetickej rezonancie (MR). Tieto nálezy zahŕňajú mozgový edém či sulcálnu efúziu (ARIA-E), alebo sa vyskytujú v podobe depozitov hemosiderínu v dôsledku krvácania do mozgového parenchýmu a na povrchu *pia mater* (ARIA-H) (Salloway et al., 2009; Barakos et al., 2013; Salloway

et al., 2022). Tieto nepriaznivé symptómy sa u väčšiny pacientov, ktorým bol podávaný aducanumab ale neprejavili (Salloway et al., 2022). Ďalšou nevýhodou tohto liečiva je jeho neprimerane vysoká cena (*Synnot et al., 2021). Momentálne je aducanumab v tretej fáze klinického výskumu a je povolené ho podávať pacientom s MCI a miernou formou AD (*Pardo-Moreno et al., 2022).

V klinickej fáze sa okrem aducanumabu nachádzajú ešte liečivá acenerumab, ktorý je cielelý na oligoméry A β a gantenerumab s účinkom na monoméry A β . Výsledky štúdií s týmito monoklonálnymi protilátkami však boli doposiaľ vo väčšine negatívne (*Shi et al., 2022).

Na začiatku roka 2023 FDA schválila liečivo lecanemab (*Hoy, 2023). Jedná sa o humanizovanú Ig G1 verziu myšacej monoklonálnej protilátky mAb158, ktorá sa selektívne viaže na solubilné agregáty A β (Logovinsky et al., 2016). Štúdie na myšacom modeli preukázali, že dokáže zabrániť ukladaniu A β a selektívne redukovať protofibrily A β v mozgu a cerebrospinálnej tekutine (Tucker et al., 2015). K podobným výsledkom došli aj štúdie v druhej fáze výskumu lecanemabu robené na pacientoch s AD, kde taktiež pozorovali po podaní lecanemabu zlepšený výkon pacientov v CDR-SB a v Škále hodnotenia AD (Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale, ADAS-Cog) používanej pre hodnotenie závažnosti kognitívnej dysfunkcie v AD, ktorá pozostáva z niekoľkých úloh testujúcich orientáciu, pomenúvanie objektov, hovorený jazyk atď. (*Kueper et al., 2018; McDade et al., 2022). Lecanemab sa teda prejavil ako relatívne bezpečné liečivo bez silnejších vedľajších účinkov a incidenciou ARIA na MR ekvivalentnej výskytu ARIA u pacientov podávaným placebo (Logovinsky et al., 2016). Lecanemab doposiaľ nebol schválený Európskou liekovou agentúrou (European Medicines Agency, EMA) (*Bradshaw & Georges, 2024).

S použitím pozitronovej emisnej tomografie a histologickej analýzy sa prišlo na to, že kognitívna porucha koreluje lepšie s patológiou tau proteínu a stratou neurónov než s A β patológiou (Schöll et al., 2016; Schwarz et al., 2016; Bejanin et al., 2017), čo viedlo k zameraniu pozornosti výskumu nových medikamentov na tau proteín. V tretej fáze klinického výskumu sú momentálne len inhibitory agregácie tau ako metylénová modrá a jej deriváty.

Metylénová modrá (Methylthioninium-chlorid/Mathylene Blue, MB) patrí medzi histologické farbivá, ale jej využitie sa našlo aj pri liečbe malárie (Meissner et al., 2006) a pri otrave oxidom dusnatým (Zhao et al., 2018). Štúdie *in vitro* potvrdili, že MB znižuje akumuláciu tau filamentov (Hattori et al., 2008), inhibuje fibrilizáciu tau (Crowe et al., 2013) a indukuje autofágiu, čím napomáha clearance tau filamentov (Congdon et al., 2012). U transgénnych myší po clearance tau, spôsobenou účinkami MB nasledovalo zlepšenie učenia a kognitívnej flexibility v MWM (Melis et al., 2015). Hochgräfe et al. (2015) prišli k záveru, že po dostatočne skorom podaní MB, teda predtým, než u nich došlo k nezvratnému poškodeniu funkcie neurónov, došlo u transgénnych myší k zlepšeniu kognitívnych funkcií a tiež zistili, že MB zvyšuje bunkový metabolizmus, čo posilňuje jej neuroprotektívne účinky. MB následne postúpila až do druhej fázy klinického výskumu, kde Wischik

et al. (2015) testovali MB na pacientoch s miernou až so stredne ťažkou formou AD a poukázali na jej pozitívne účinky na kogníciu, čo sa prejavilo v zlepšovaní ich výkonu v MMSE a ADAS-Cog.

3.3.2 Prístupy založené na zmenách hladiny neurotransimterov

Takrín, donepezil, rivastigmín a galantamín sú inhibítory acetylcholinesterázy, čím zabraňujú degradácii acetylcholínu v synaptickej štrbine, zvyšujú cholinergné účinky, zachovávajú aktivitu neurónov a zlepšujú pamäť a schopnosť učiť sa. Aj napriek svojim pozitívnym účinkom zmierňujúcim symptómy AD, ani jedno z týchto liečiv však nedokáže zastaviť jej progresiu (*Peng et al., 2023).

Takrín sa kvôli svojim hepatotoxickým účinkom vyvolaných mitochondriálnou dysfunkciou po jeho požití, ako aj radou vedľajších účinkov ako nevoľnosť, strata chuti do jedla či zvracanie (Eagger et al., 1992; Lou et al., 2015) stiahol z ďalšieho vývoja (*Mitra et al., 2022).

Donepezil je najčastejšie predpisovaným liekom na AD. Pri jeho testovaní na myšacom modeli prišli na jeho protizápalové účinky vrátane downregulácie aktívácie astrocytov a mikroglíí spojených s AD (Kim et al., 2022). Ďalej zmierňuje oxidatívny stres (Saxena et al., 2008) a má neuroprotektívny charakter (Maurice et al., 2006). Galantamín pôsobí pozitívne na kognitívne a behaviorálne symptómy AD a po jeho podaní mávajú pacienti lepšie výsledky v ADAS-Cog (Tariot et al., 2000). Rivastigmín má zas u pacientov s miernou až stredne ťažkou formou AD veľmi dobrý vplyv na lepší výkon v testoch ako MMSE či ADAS-Cog a schopnosť naďalej vykonávať ADLs (Karaman et al., 2005; Feldman & Lane, 2007).

Memantín je nekompetitívny antagonist NMDA receptora, ktorý blokuje zvýšené hladiny glutamátu spôsobujúce neuronálnu poruchu v AD (*Pardo-Moreno et al., 2022). Po jeho dlhodobom podávaní sa transgénnym myšiam zlepšil výkon v úlohách ako MWM, NOR a došlo k zníženiu straty hipokampálnych neurónov a obnoveniu hipokampálnej neurogenézy (Stazi & Wirths, 2021). V prípade miernej formy AD nemá memantín žiadny liečebný prínos, no u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou AD zmierňuje zhoršovanie pamäti, kognitívnu poruchu, zlepšuje ich výkon v ADAS-Cog a MMSE a umožňuje im vykonávať ADLs (Winblad & Poritis, 1999; *Tang et al., 2023). Memantín sa častokrát kombinuje s donezepilom. V štúdií Tariot et al. (2004) prišli na to, že táto kombinácia mala oproti placebo výrazne lepší efekt na kogníciu a vykonávanie ADLs. Weycker et al. (2007) vykonali analýzu efektívnosti a nákladov a na základe jej výsledkov sa kombinovaná terapia opláti viac oproti terapii čisto donezepilom. Knapp et al. (2017) však ku žiadnym výrazným rozdielom v pomere nákladov a efektívnosti medzi kombinovanou a samostatnou liečbou neprišli.

4. Záver

Cieľom tejto práce bolo zhrnúť poznatky a výsledky z translačného výskumu Alzheimerovej choroby a poukázať na validitu súčasných animálnych modelov využívaných vo výskume AD. Aj napriek extenzívnemu výskumu a veľkému množstvu financií, ktorých bolo do výskumu vložených, nie je patológia AD kompletne objasnená. Do popredia sa tak dostáva translačný výskum s využitím rôznych druhov animálnych modelov.

Ani jeden spomenutý animálny model nekopíruje etiológiu AD kompletne, ale každý z nich prináša do výskumu isté výhody. Zo všetkých typov animálnych modelov AD sa ukazuje, že práve tie genetické majú najlepšiu konštruktívnu validitu, pretože najlepšie reprodujú etiopatogézu AD, avšak len jej familiárnu podobu.

Najčastejšie sú vo výskume používané hlodavce s jednoduchou manipulovateľnosťou a relatívne nízkymi nákladmi. Sú to práve potkany, na ktorých boli objavené pozíčné a mriežkové neuróny tvoriace kognitívnu mapu pre priestorovú pamäť a navigáciu, čo malo neskôr prínos pre pochopenie priestorovej orientácie aj u ľudí. Kognitívno-behaviorálne úlohy zamerané na učenie a pamäť vzniknuté pre testovanie myšíc a potkaních modelov AD, ako je Morrisovo vodné bludisko bolo neskôr možné preniesť do verzie vhodnej na skúšanie pacientov s AD v podobe Hidden goal task. Klasické kognitívne testy používané pre detekciu kognitívnych porúch v klinickej praxi nie sú dostatočne citlivé na to, aby zachytili ochorenie vo veľmi skorých štádiách. Úlohy pôvodne určené pre animálne modely však disponujú vysokou citlivosťou, dokážu predikovať progresiu ochorenia či dokonca pomôcť určiť o aký typ demencie sa jedná. Vzhľadom k nelineárnemu charakteru translačného výskumu bolo tiež možné translatovať úlohy bežne vykonávané v lekárskej praxi na animálne modely za použitia dotykovej obrazovky. Odkúšanie danej problematiky na zvierati umožňuje lepšie pochopenie mechanizmov a príčin ochorení, čo je možné neskôr využiť pri práci s pacientmi.

Tvorba nových medikamentov by bez animálnych modelov nebola možná. Robiť preklinický výskum na zvieratách odhaľuje bezpečnosť, účinnosť a efektívnosť daných liečiv a až potom je možné ich testovať aj na ľuďoch. Dôležitý je aj fakt, že čím lepšie model napodobňuje danú patológiu, tým hodnotnejšie budú výsledky preklinických testov nových liečiv. Prediktívna validita animálnych modelov AD v testovaní nových liečiv nie je momentálne veľmi vysoká. Aj keď testovanie liekov na hlodavcoch malo pozitívne výsledky, ich prenos do klinického výskumu nemal veľký úspech. Úspešnú transláciu mali len liečivá zmiernujúce symptómy ochorenia, liečivá zamerané na zastavenie progresie ochorenia boli u hlodavcov v preklinickom výskume dobre tolerované, ale u ľudí spôsobujú množstvo negatívnych vedľajších účinkov, pričom dôvodom môže byť aj odlišný metabolizmus daných látok u hlodavcov a u ľudí.

Vzhľadom k tomu, že sporadická forma AD má na rozdiel od tej familiárnej častejší výskyt, v budúcnosti by sa mal výskum zamerať na tvorbu modelov, ktoré by produkovali sporadickú formu

AD. Potenciálne by bolo možné sa zamerať na primáty ako modely, ktoré sú človeku najviac podobné. Výskum robený na primátoch by mohol následne priniesť nové informácie a lepšie pochopenie neurodegeneratívnych mechanizmov ochorenia, ktoré by dopomohli napríklad k tvorbe lepších modelov hlodavcov či menších stavovcov. Ďalším spôsobom tvorby spoľahlivejších modelov by mohlo byť použitie editačných systémov, ako je aj CRISPR/Cas9.

Bibliografia

*sú označované skundárne zdroje

- Abdul, H. M., Sultana, R., Keller, J. N., Clair, D. K. S., Markesbery, W. R., & Butterfield, D. A. (2006). Mutations in amyloid precursor protein and presenilin-1 genes increase the basal oxidative stress in murine neuronal cells and lead to increased sensitivity to oxidative stress mediated by amyloid β -peptide (1-42), H₂O₂ and kainic acid: Implications for Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, *96*(5), 1322–1335. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03647.x>
- Adlam, A. L. R., Bozeat, S., Arnold, R., Watson, P., & Hodges, J. R. (2006). Semantic knowledge in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, *42*(5), 675–684. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70404-0](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70404-0)
- Allison, S. L., Rodebaugh, T. L., Johnston, C., Fagan, A. M., Morris, J. C., & Head, D. (2019). Developing a Spatial Navigation Screening Tool Sensitive to the Preclinical Alzheimer Disease Continuum. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *34*(7), 1138–1155. <https://doi.org/10.1093/arclin/acz019>
- Babb, S. J., & Crystal, J. D. (2006). Discrimination of what, when, and where is not based on time of day. *Learning and Behavior*, *34*(2), 124–130. <https://doi.org/10.3758/BF03193188/METRICS>
- *Baddeley, A. (2010). Working memory. *Current Biology*, *20*(4), R136–R140. <https://doi.org/10.1016/J.CUB.2009.12.014>
- Banks, W. A., Terrell, B., Farr, S. A., Robinson, S. M., Nonaka, N., & Morley, J. E. (2002). Passage of amyloid beta protein antibody across the blood-brain barrier in a mouse model of Alzheimer's disease. *Peptides*, *23*(12), 2223–2226. [https://doi.org/10.1016/s0196-9781\(02\)00261-9](https://doi.org/10.1016/s0196-9781(02)00261-9)
- Barakos, J., Sperling, R., Salloway, S., Jack, C., Gass, A., Fiebach, J. B., Tampieri, D., Melançon, D., Miaux, Y., Rippon, G., Black, R., Lu, Y., Brashear, H. R., Arrighi, H. M., Morris, K. A., & Grundman, M. (2013). MR imaging features of amyloid-related imaging abnormalities. *American Journal of Neuroradiology*, *34*(10), 1958–1965. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3500>
- Barbeau, E. J., Didic, M., Joubert, S., Guedj, E., Koric, L., Felician, O., Ranjeva, J. P., Cozzone, P., & Ceccaldi, M. (2012). Extent and neural basis of semantic memory impairment in mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, *28*(4), 823–837. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110989>
- Bastrup, J., Hansen, K. H., Poulsen, T. B. G., Kastaniegaard, K., Asuni, A. A., Christensen, S., Belling, D., Helboe, L., Stensballe, A., & Volbracht, C. (2021). Anti-A β Antibody Aducanumab Regulates the Proteome of Senile Plaques and Closely Surrounding Tissue in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *79*(1), 249–265. <https://doi.org/10.3233/JAD-200715>
- Baudic, S., Barba, G. D., Thibaudet, M. C., Smagghe, A., Remy, P., & Traykov, L. (2006). Executive function deficits in early Alzheimer's disease and their relations with episodic memory. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *21*(1), 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2005.07.002>
- Bejanin, A., Schonhaut, D. R., Joie, R. L., Kramer, J. H., Baker, S. L., Sosa, N., Ayakta, N., Cantwell, A., Janabi, M., Lauriola, M., O'Neil, J. P., Gorno-Tempini, M. L., Miller, Z. A., Rosen, H. J., Miller, B. L., Jagust, W. J., & Rabinovici, G. D. (2017). Tau pathology and neurodegeneration contribute to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Brain*, *140*(12), 3286–3300. <https://doi.org/10.1093/brain/awx243>
- Benbow, S. J., Strovast, T. J., Darvas, M., Saxton, A., & Kraemer, B. C. (2020). Synergistic toxicity between tau and amyloid drives neuronal dysfunction and neurodegeneration in transgenic C. elegans. *Human Molecular Genetics*, *29*(3), 495–505. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz319>

- Binetti, G., Magni, E., Padovani, A., Cappa, S. F., Bianchetti, A., & Trabucchi, M. (1996). Executive dysfunction in early Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *60*(1), 91. <https://doi.org/10.1136/JNNP.60.1.91>
- Birrell, J. M., & Brown, V. J. (2000). Medial frontal cortex mediates perceptual attentional set shifting in the rat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *20*(11), 4320–4324. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-11-04320.2000>
- *Bradshaw, A. C., & Georges, J. (2024). Anti-Amyloid Therapies for Alzheimer's Disease: An Alzheimer Europe Position Paper and Call to Action. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, *11*(2), 265–273. <https://doi.org/10.14283/jpad.2024.37>
- *Brem, A. K., Ran, K., & Pascual-Leone, A. (2013). Learning and memory. *Handbook of clinical neurology*, *116*, 693–737. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53497-2.00055-3>
- Broeck, L. V. den, Hansquine, P., Callaerts-Vegh, Z., & D'hooge, R. (2019). Impaired reversal learning in APPPS1-21 mice in the touchscreen visual discrimination task. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *13*. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00092>
- Bromley-Brits, K., Deng, Y., & Song, W. (2011). Morris Water Maze test for learning and memory deficits in Alzheimer's disease model mice. *Journal of Visualized Experiments*, *53*. <https://doi.org/10.3791/2920>
- Budd Haeberlein, S., Aisen, P. S., Barkhof, F., Chalkias, S., Chen, T., Cohen, S., Dent, G., Hansson, O., Harrison, K., von Hehn, C., Iwatsubo, T., Mallinckrodt, C., Mummery, C. J., Muralidharan, K. K., Nestorov, I., Nisenbaum, L., Rajagovindan, R., Skordos, L., Tian, Y., van Dyck, C. H., ... Sandrock, A. (2022). Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, *9*(2), 197–210. <https://doi.org/10.14283/jpad.2022.30>
- *Bussey, T. J., Holmes, A., Lyon, L., Mar, A. C., McAllister, K. A. L., Nithianantharajah, J., Oomen, C. A., & Saksida, L. M. (2012). New translational assays for preclinical modelling of cognition in schizophrenia: The touchscreen testing method for mice and rats. *Neuropharmacology*, *62*(3), 1191–1203. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.04.011>
- *Cacace, R., Slegers, K., & Van Broeckhoven, C. (2016). Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, *12*(6), 733–748. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.01.012>
- Castell, S. D., Jenson, J., & Larios, H. (2015). Gaming Experience and Spatial Learning in a Virtual Morris Water Maze. *Journal For Virtual Worlds Research*, *8*(1). <https://doi.org/10.4101/JVWR.V8I1.7124>
- Clayton, N. S., & Dickinson, A. (1998). Episodic-like memory during cache recovery by scrub jays. *Nature* *1998* *395*:6699, *395*(6699), 272–274. <https://doi.org/10.1038/26216>
- Congdon, E. E., Wu, J. W., Myeku, N., Figueroa, Y. H., Herman, M., Marinec, P. S., Gestwicki, J. E., Dickey, C. A., Yu, W. H., & Duff, K. E. (2012). Methylthioninium chloride (methylene blue) induces autophagy and attenuates tauopathy in vitro and in vivo. *Autophagy*, *8*(4), 609–622. <https://doi.org/10.4161/auto.19048>
- Crowe, A., James, M. J., Virginia, M. Y. L., Smith, A. B., Trojanowski, J. Q., Ballatore, C., & Brunden, K. R. (2013). Aminothienopyridazines and methylene blue affect Tau fibrillization via cysteine oxidation. *Journal of Biological Chemistry*, *288*(16), 11024–11037. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.436006>
- Csukly, G., Sirály, E., Fodor, Z., Horváth, A., Salacz, P., Hidasi, Z., Csibri, É., Rudas, G., & Szabó, Á. (2016). The differentiation of amnesic type MCI from the non-amnesic types by structural MRI. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *8*(MAR). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00052>
- Curdt, N., Schmitt, F. W., Bouter, C., Iseni, T., Weile, H. C., Altunok, B., Beindorff, N., Bayer, T. A., Cooke, M. B., & Bouter, Y. (2022). Search strategy analysis of Tg4-42 Alzheimer Mice in the

- Morris Water Maze reveals early spatial navigation deficits. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09270-1>
- Čarna, M., Onyango, I. G., Katina, S., Holub, D., Novotny, J. S., Nezvedova, M., Jha, D., Nedelska, Z., Lacovich, V., Vyvere, T. V., Houbrechts, R., Garcia-Mansfield, K., Sharma, R., David-Dirgo, V., Vyhnalek, M., Texlova, K., Chaves, H., Bakkar, N., Pertierra, L., Stokin, G. B. (2023). Pathogenesis of Alzheimer's disease: Involvement of the choroid plexus. *Alzheimer's and Dementia*, 19(8), 3537–3554. <https://doi.org/10.1002/alz.12970>
- *Dam, D. V., & Deyn, P. P. D. (2011). Animal models in the drug discovery pipeline for Alzheimer's disease. *British Journal of Pharmacology*, 164(4), 1285. <https://doi.org/10.1111/J.1476-5381.2011.01299.X>
- Davies, R. R., Graham, K. S., Xuereb, J. H., Williams, G. B., & Hodges, J. R. (2004). The human perirhinal cortex and semantic memory. *European Journal of Neuroscience*, 20(9), 2441–2446. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03710.x>
- Deacon, R. (2012). Assessing burrowing, nest construction, and hoarding in mice. *Journal of Visualized Experiments*, 59, 1–10. <https://doi.org/10.3791/2607>
- Deacon, R. M. J., & Rawlins, J. N. P. (2005). Hippocampal lesions, species-typical behaviours and anxiety in mice. *Behavioural Brain Research*, 156(2), 241–249. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.05.027>
- Demb, J. B., Desmond, J. E., Wagner, A. D., Vaidya, C. J., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. (1995). Semantic encoding and retrieval in the left inferior prefrontal cortex: a functional MRI study of task difficulty and process specificity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 15(9), 5870–5878. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-09-05870.1995>
- De Strooper, B., & Annaert, W. (2000). Proteolytic processing and cell biological functions of the amyloid precursor protein. *Journal of cell science*, 113 (Pt 11), 1857–1870. <https://doi.org/10.1242/jcs.113.11.1857>
- *Dhapola, R., Kumari, S., Sharma, P., & HariKrishnaReddy, D. (2023). Insight into the emerging and common experimental in-vivo models of Alzheimer's disease. *Laboratory animal research*, 39(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s42826-023-00184-1>
- *Dickerson, B. C., & Eichenbaum, H. (2010). The episodic memory system: neurocircuitry and disorders. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(1), 86–104. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.126>
- Doeller, C. F., Barry, C., & Burgess, N. (2010). Evidence for grid cells in a human memory network. *Nature*, 463(7281), 657–661. <https://doi.org/10.1038/nature08704>
- *Drummond, E., & Wisniewski, T. (2017). Alzheimer's disease: experimental models and reality. *Acta neuropathologica*, 133(2), 155–175. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1662-x>
- *Du, X., Wang, X., & Geng, M. (2018). Alzheimer's disease hypothesis and related therapies. *Translational neurodegeneration*, 7, 2. <https://doi.org/10.1186/s40035-018-0107-y>
- Eacott, M. J., & Norman, G. (2004). Integrated memory for object, place, and context in rats: a possible model of episodic-like memory?. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 24(8), 1948–1953. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2975-03.2004>
- Eagger, S., Morant, N., Levy, R., & Sahakian, B. (1992). Tacrine in Alzheimer's disease: Time course of changes in cognitive function and practice effects. *British Journal of Psychiatry*, 160(JAN.), 36–40. <https://doi.org/10.1192/bjp.160.1.36>
- *Eichenbaum, H. (2001). The hippocampus and declarative memory: Cognitive mechanisms and neural codes. *Behavioural Brain Research*, 127(1–2), 199–207. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(01\)00365-5](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(01)00365-5)

- 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), 184–187. <https://doi.org/10.1038/NATURE01964>
- Ennaceur, A., & Delacour, J. (1988). A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behavioural brain research*, *31*(1), 47–59. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(88\)90157-x](https://doi.org/10.1016/0166-4328(88)90157-x)
- Entlerova, M., Lobellova, V., Hatalova, H., Zemanova, A., Vales, K., & Stuchlik, A. (2013). Comparison of Long-Evans and Wistar rats in sensitivity to central cholinergic blockade with scopolamine in two spatial tasks: An active place avoidance and the Morris water maze. *Physiology and Behavior*, *120*, 11–18. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.06.024>
- *Epis, R., Gardoni, F., Marcello, E., Genazzani, A., Canonico, P. L., & Di Luca, M. (2010). Searching for new animal models of Alzheimer's disease. *European journal of pharmacology*, *626*(1), 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.10.020>
- Feldman, H. H., & Lane, R. (2007). Rivastigmine: A placebo controlled trial of twice daily and three times daily regimens in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *78*(10), 1056–1063. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.099424>
- Ferrero, J., Williams, L., Stella, H., Leitermann, K., Mikulskis, A., O'Gorman, J., & Sevigny, J. (2016). First-in-human, double-blind, placebo-controlled, single-dose escalation study of aducanumab (BIIB037) in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*, *2*(3), 169–176. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2016.06.002>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Fray, P. J., & Robbins, T. W. (1996). CANTAB battery: proposed utility in neurotoxicology. *Neurotoxicology and teratology*, *18*(4), 499–504. [https://doi.org/10.1016/0892-0362\(96\)00027-x](https://doi.org/10.1016/0892-0362(96)00027-x)
- Frey, K. A., Koeppe, R. A., Mulholland, G. K., Jewett, D., Hichwa, R., Ehrenkaufer, R. L. E., Carey, J. E., Wieland, D. M., Kuhl, D. E., & Agranoff, B. W. (1992). In vivo muscarinic cholinergic receptor imaging in human brain with [¹¹C]scopolamine and positron emission tomography. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *12*(1), 147–154. <https://doi.org/10.1038/JCBFM.1992.18>
- Fyhn, M., Hafting, T., Witter, M. P., Moser, E. I., & Moser, M. B. (2008). Grid cells in mice. *Hippocampus*, *18*(12), 1230–1238. <https://doi.org/10.1002/hipo.20472>
- *Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., Belleville, S., Brodaty, H., Bennett, D., Chertkow, H., Cummings, J. L., Leon, M. de, Feldman, H., Ganguli, M., Hampel, H., Scheltens, P., Tierney, M. C., Whitehouse, P., & Winblad, B. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet (London, England)*, *367*(9518), 1262–1270. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68542-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68542-5)
- Glenner, G. G., & Wong, C. W. (1984). Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *120*(3), 885–890. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(84\)80190-4](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(84)80190-4)
- Goltstein, P. M., Reinert, S., Bonhoeffer, T., & Hübener, M. (2021). Mouse visual cortex areas represent perceptual and semantic features of learned visual categories. *Nature Neuroscience*, *24*(10), 1441–1451. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00914-5>
- Greeve, I., Kretschmar, D., Tschäpe, J. A., Beyn, A., Brellinger, C., Schweizer, M., Nitsch, R. M., & Reifegerste, R. (2004). Age-dependent neurodegeneration and Alzheimer-amyloid plaque

- formation in transgenic *Drosophila*. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 24(16), 3899–3906. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0283-04.2004>
- Grundman, M., Petersen, R. C., Ferris, S. H., Thomas, R. G., Aisen, P. S., Bennett, D. A., Foster, N. L., Jack, C. R., Galasko, D. R., Doody, R., Kaye, J., Sano, M., Mohs, R., Gauthier, S., Kim, H. T., Jin, S., Schultz, A. N., Schafer, K., Mulnard, R., Thal, L. J. (2004). Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Archives of neurology*, 61(1), 59–66. <https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.61.1.59>
- Haerberlein, S. B., Aisen, P. S., Barkhof, F., Chalkias, S., Chen, T., Cohen, S., Dent, G., Hansson, O., Harrison, K., Hehn, C. von, Iwatsubo, T., Mallinckrodt, C., Mummery, C. J., Muralidharan, K. K., Nestorov, I., Nisenbaum, L., Rajagovindan, R., Skordos, L., Tian, Y., Sandrock, A. (2022). Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 9(2), 197–210. <https://doi.org/10.14283/jpad.2022.30>
- Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M. B., & Moser, E. I. (2005). Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, 436(7052), 801–806. <https://doi.org/10.1038/nature03721>
- Hamann, S., Monarch, E. S., & Goldstein, F. C. (2002). Impaired fear conditioning in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 40(8), 1187–1195. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(01\)00223-8](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(01)00223-8)
- Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: The amyloid cascade hypothesis. *Science*, 256(5054), 184–185. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1566067>
- Hattori, M., Sugino, E., Minoura, K., In, Y., Sumida, M., Taniguchi, T., Tomoo, K., & Ishida, T. (2008). Different inhibitory response of cyanidin and methylene blue for filament formation of tau microtubule-binding domain. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 374(1), 158–163. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.07.001>
- Henderson, J., Hurly, T. A., Bateson, M., & Healy, S. D. (2006). Timing in free-living rufous hummingbirds, *Selasphorus rufus*. *Current Biology*, 16(5), 512–515. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.01.054>
- *Heuer, E., Rosen, R. F., Cintron, A., & Walker, L. C. (2012). Nonhuman Primate Models of Alzheimer-Like Cerebral Proteopathy. *Current Pharmaceutical Design*, 18(8), 1159. <https://doi.org/10.2174/138161212799315885>
- Hodges, J. R., Patterson, K., Oxbury, S., & Funnell, E. (1992). Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain : a journal of neurology*, 115 (Pt 6), 1783–1806. <https://doi.org/10.1093/brain/115.6.1783>
- Hodges, J. R., & Patterson, K. (1995). Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications. *Neuropsychologia*, 33(4), 441–459. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(94\)00127-b](https://doi.org/10.1016/0028-3932(94)00127-b)
- Hoefler, M., Allison, S. C., Schauer, G. F., Neuhaus, J. M., Hall, J., Dang, J. N., Weiner, M. W., Miller, B. L., & Rosen, H. J. (2008). Fear conditioning in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *Brain*, 131(6), 1646–1657. <https://doi.org/10.1093/brain/awn082>
- Hochgräfe, K., Sydow, A., Matenia, D., Cadinu, D., Könen, S., Petrova, O., Pickhardt, M., Goll, P., Morellini, F., Mandelkow, E., & Mandelkow, E. M. (2015). Preventive methylene blue treatment preserves cognition in mice expressing full-length pro-aggregant human Tau. *Acta neuropathologica communications*, 3, 25. <https://doi.org/10.1186/s40478-015-0204-4>
- Holland, S. M., & Smulders, T. V. (2011). Do humans use episodic memory to solve a What-Where-When memory task? *Animal Cognition*, 14(1), 95–102. <https://doi.org/10.1007/s10071-010-0346-5>

- Hort, J., Laczó, J., Vyhnanek, M., Bojar, M., Bures, J., & Vlcek, 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. <https://doi.org/10.1073/pnas.0611314104>
- *Hoy, S. M. (2023). Lecanemab: First Approval. *Drugs*, *83*(4), 359–365. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01851-2>
- *Hyman, B. T., Phelps, C. H., Beach, T. G., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Carrillo, M. C., Dickson, D. W., Duyckaerts, C., Frosch, M. P., Masliah, E., Mirra, S. S., Nelson, P. T., Schneider, J. A., Thal, D. R., Thies, B., Trojanowski, J. Q., Vinters, H. V., & Montine, T. J. (2012). National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, *8*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.10.007>
- Chauveau, L., Kuhn, E., Palix, C., Felisatti, F., Ourry, V., Sayette, V. de L., Chételat, G., & Flores, R. de. (2021). Medial Temporal Lobe Subregional Atrophy in Aging and Alzheimer's Disease: A Longitudinal Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *13*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.750154>
- Isaac, J. T. R., Buchanan, K. A., Muller, R. U., & Mellor, J. R. (2009). Hippocampal place cell firing patterns can induce long-term synaptic plasticity in vitro. *Journal of Neuroscience*, *29*(21), 6840–6850. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0731-09.2009>
- *Jeon, Y., Lee, J. H., Choi, B., Won, S. Y., & Cho, K. S. (2020). Genetic Dissection of Alzheimer's Disease Using *Drosophila* Models. *International journal of molecular sciences*, *21*(3), 884. <https://doi.org/10.3390/ijms21030884>
- *Jessen, F., Amariglio, R. E., Boxtel, M. V., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., Dubois, B., Dufouil, C., Ellis, K. A., Flier, W. M. V. D., Glodzik, L., Harten, A. C. V., Leon, M. J. D., McHugh, P., Mielke, M. M., Molinuevo, J. L., Mosconi, L., Osorio, R. S., Perrotin, A., Wagner, M. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, *10*(6), 844–852. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>
- Johansson, M., Stomrud, E., Lindberg, O., Westman, E., Johansson, P. M., Westen, D. van, Mattsson, N., & Hansson, O. (2020). Apathy and anxiety are early markers of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *85*, 74–82. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.10.008>
- Kalová, E., Vlček, K., Jarolímová, E., & Bureš, J. (2005). Allothetic orientation and sequential ordering of places is impaired in early stages of Alzheimer's disease: Corresponding results in real space tests and computer tests. *Behavioural Brain Research*, *159*(2), 175–186. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.10.016>
- Kamphuis, W., Mamber, C., Moeton, M., Kooijman, L., Sluijs, J. A., Jansen, A. H. P., Verveer, M., Groot, L. R. de, Smith, V. D., Rangarajan, S., Rodríguez, J. J., Orre, M., & Hol, E. M. (2012). GFAP isoforms in adult mouse brain with a focus on neurogenic astrocytes and reactive astrogliosis in mouse models of Alzheimer disease. *PLoS ONE*, *7*(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042823>
- Kapur, S., Rose, R., Liddle, P. F., Zipursky, R. B., Brown, G. M., Stuss, D., Houle, S., & Tulving, E. (1994). The role of the left prefrontal cortex in verbal processing: Semantic processing or willed action. *NeuroReport*, *5*(16), 2193–2196. <https://doi.org/10.1097/00001756-199410270-00051>
- Karaman, Y., Erdoğan, F., Köseoğlu, E., Turan, T., & Ersoy, A. Ö. (2005). A 12-month study of the efficacy of rivastigmine in patients with advanced moderate alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *19*(1), 51–56. <https://doi.org/10.1159/000080972>
- Kart-Teke, E., Silva, M. A. D. S., Huston, J. P., & Dere, E. (2006). Wistar rats show episodic-like memory for unique experiences. *Neurobiology of Learning and Memory*, *85*(2), 173–182. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2005.10.002>

- Kastanenka, K. V., Bussiere, T., Shakerdge, N., Qian, F., Weinreb, P. H., Rhodes, K., & Bacskai, B. J. (2016). Immunotherapy with aducanumab restores calcium homeostasis in Tg2576 mice. *Journal of Neuroscience*, *36*(50), 12549–12558. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2080-16.2016>
- Kavé, G., & Sapir-Yogev, S. (2020). Associations between memory and verbal fluency tasks. *Journal of Communication Disorders*, *83*. <https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2019.105968>
- Kessels, R. P. C., Remmerswaal, M., & Wilson, B. A. (2011). Assessment of nondeclarative learning in severe Alzheimer dementia: The Implicit Memory Test (IMT). *Alzheimer disease and associated disorders*, *25*(2), 179–183. <https://doi.org/10.1097/WAD.0B013E318203F3AB>
- Killian, N. J., Jutras, M. J., & Buffalo, E. A. (2012). A map of visual space in the primate entorhinal cortex. *Nature*, *491*(7426), 761–764. <https://doi.org/10.1038/nature11587>
- Kim, J., Lee, H. J., Park, S. K., Park, J. H., Jeong, H. R., Lee, S., Lee, H., Seol, E., & Hoe, H. S. (2021). Donepezil regulates LPS and $\alpha\beta$ -stimulated neuroinflammation through MAPK/NLRP3 inflammasome/STAT3 signaling. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(19). <https://doi.org/10.3390/ijms221910637>
- Kishimoto, Y., Oku, I., Nishigawa, A., Nishimoto, A., & Kirino, Y. (2012). Impaired long-trace eyeblink conditioning in a Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, *506*(1), 155–159. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.10.071>
- *Klatzky, R. L. (1998). Allocentric and Egocentric Spatial Representations: Definitions, Distinctions, and Interconnections. *Spatial Cognition*, 1–17. https://doi.org/10.1007/3-540-69342-4_1
- Knapp, M., King, D., Romeo, R., Adams, J., Baldwin, A., Ballard, C., Banerjee, S., Barber, R., Bentham, P., Brown, R. G., Burns, A., Denning, T., Findlay, D., Holmes, C., Johnson, T., Jones, R., Katona, C., Lindsay, J., Macharouthu, A., Howard, R. (2017). Cost-effectiveness of donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease (the DOMINO-AD trial). *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *32*(12), 1205–1216. <https://doi.org/10.1002/gps.4583>
- Knowlton, B. J., Squire, L. R., Paulsen, J. S., Swerdlow, N. R., & Swenson, M. (1996). Dissociations within nondeclarative memory in Huntington's disease. *Neuropsychology*, *10*(4), 538–548. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.10.4.538>
- Kobylecki, C., Haense, C., Harris, J. M., Stopford, C. L., Segobin, S. H., Jones, M., Richardson, A. M. T., Gerhard, A., Anton-Rodriguez, J., Thompson, J. C., Herholz, K., & Snowden, J. S. (2018). Functional neuroanatomical associations of working memory in early-onset Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *33*(1), 176–184. <https://doi.org/10.1002/gps.4703>
- Kogan, J. H., Frankland, P. W., & Silva, A. J. (2000). Long-Term Memory Underlying Hippocampus-Dependent Social Recognition in Mice. V *Hippocampus* (Roč. 10, s. 47–56).
- *Kueper, J. K., Speechley, M., & Montero-Odasso, M. (2018). The Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog): Modifications and Responsiveness in Pre-Dementia Populations. A Narrative Review. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, *63*(2), 423–444. <https://doi.org/10.3233/JAD-170991>
- Kumar, A., Dogra, S., & Prakash, A. (2009). Neuroprotective effects of Centella asiatica against intracerebroventricular colchicine-induced cognitive impairment and oxidative stress. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2009. <https://doi.org/10.4061/2009/972178>
- Laczó, J., Markova, H., Lobellova, V., Gazova, I., Parizkova, M., Cerman, J., Nekovarova, T., Vales, K., Klovzova, S., Harrison, J., Windisch, M., Vlcek, K., Svoboda, J., Hort, J., & Stuchlik, A. (2017). Scopolamine disrupts place navigation in rats and humans: A translational validation of the Hidden Goal Task in the Morris water maze and a real maze for humans. *Psychopharmacology*, *234*(4), 535–547. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4488-2>

- *LaFerla, F. M., & Green, K. N. (2012). Animal models of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(11). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006320>
- Lecanu, L., Greeson, J., & Papadopoulos, V. (2005). Beta-amyloid and oxidative stress jointly induce neuronal death, amyloid deposits, gliosis, and memory impairment in the rat brain. *Pharmacology*, 76(1), 19–33. <https://doi.org/10.1159/000088929>
- *Lester, A. W., Moffat, S. D., Wiener, J. M., Barnes, C. A., & Wolbers, T. (2017). The Aging Navigational System. *Neuron*, 95(5), 1019–1035. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.037>
- Lewis, J., McGowan, E., Rockwood, J., Melrose, H., Nacharaju, P., Van Slegtenhorst, M., Gwinn-Hardy, K., Paul Murphy, M., Baker, M., Yu, X., Duff, K., Hardy, J., Corral, A., Lin, W. L., Yen, S. H., Dickson, D. W., Davies, P., & Hutton, M. (2000). Neurofibrillary tangles, amyotrophy and progressive motor disturbance in mice expressing mutant (P301L) tau protein. *Nature genetics*, 25(4), 402–405. <https://doi.org/10.1038/78078>
- Lim, J., Kim, E., Noh, H. J., Kang, S., Phillips, B. U., Kim, D. G., Bussey, T. J., Saksida, L., Heath, C. J., & Kim, C. H. (2019). Assessment of mGluR5 KO mice under conditions of low stress using a rodent touchscreen apparatus reveals impaired behavioural flexibility driven by perseverative responses. *Molecular Brain*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s13041-019-0441-8>
- Link C. D. (1995). Expression of human beta-amyloid peptide in transgenic *Caenorhabditis elegans*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92(20), 9368–9372. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.20.9368>
- Logovinsky, V., Satlin, A., Lai, R., Swanson, C., Kaplow, J., Osswald, G., Basun, H., & Lannfelt, L. (2016). Safety and tolerability of BAN2401—A clinical study in Alzheimer’s disease with a protofibril selective A β antibody. *Alzheimer’s Research and Therapy*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s13195-016-0181-2>
- Lou, Y. H., Wang, J. S., Dong, G., Guo, P. P., Wei, D. D., Xie, S. S., Yang, M. H., & Kong, L. Y. (2015). The acute hepatotoxicity of tacrine explained by 1H NMR based metabolomic profiling. *Toxicology Research*, 4(6), 1465–1478. <https://doi.org/10.1039/c5tx00096c>
- Lovell, M. A., Robertson, J. D., Teesdale, W. J., Campbell, J. L., & Markesbery, W. R. (1998). Copper, iron and zinc in Alzheimer’s disease senile plaques. *Journal of the neurological sciences*, 158(1), 47–52. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(98\)00092-6](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(98)00092-6)
- Lowe, V. J., Bruinsma, T. J., Wiste, H. J., Min, H. K., Weigand, S. D., Fang, P., Senjem, M. L., Therneau, T. M., Boeve, B. F., Josephs, K. A., Pandey, M. K., Murray, M. E., Kantarci, K., Jones, D. T., Vemuri, P., Graff-Radford, J., Schwarz, C. G., Machulda, M. M., Mielke, M. M., Jack, C. R. (2019). Cross-sectional associations of tau-PET signal with cognition in cognitively unimpaired adults. *Neurology*, 93(1), E29–E39. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007728>
- Marra, C., Piccininni, C., Iacobucci, G. M., Caprara, A., Gainotti, G., Costantini, E. M., Callea, A., Venneri, A., & Quaranta, D. (2021). Semantic Memory as an Early Cognitive Marker of Alzheimer’s Disease: Role of Category and Phonological Verbal Fluency Tasks. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 81(2), 619–627. <https://doi.org/10.3233/jad-201452>
- Martínez, C. R. C., Arámburo-Lizárraga, J., Álvarez, C. R. C., Herrera, M. A. R., & Mendoza-Magaña, M. L. (2023). Development of a Mobile Virtual Reality Application based on Morris Water Maze for the Evaluation of Spatial Memory in Human Beings. *Computacion y Sistemas*, 27(4), 1099–1106. <https://doi.org/10.13053/CyS-27-4-3388>
- Martin-Ordas, G., Haun, D., Colmenares, F., & Call, J. (2010). Keeping track of time: Evidence for episodic-like memory in great apes. *Animal Cognition*, 13(2), 331–340. <https://doi.org/10.1007/s10071-009-0282-4>
- *Maturana, W., Lobo, I., Landeira-Fernandez, J., & Mograbi, D. C. (2023, september). Nondeclarative associative learning in Alzheimer’s disease: An overview of eyeblink, fear, and other emotion-

- based conditioning. *V Physiology and Behavior* (Roč. 268). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2023.114250>
- Maurice, T., Meunier, J., Feng, B., Ieni, J., & Monaghan, D. T. (2006). Interaction with $\sigma 1$ protein, but not N-Methyl-D-aspartate receptor, is involved in the pharmacological activity of donepezil. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *317*(2), 606–614. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.097394>
- Mazurek, A., Bhoopathy, R., Read, J. C. A., Gallagher, P., & Smulders, T. V. (2015). Effects of age on a real-world What-Where-When memory task. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *7*(APR). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00074>
- McDade, E., Cummings, J. L., Dhadda, S., Swanson, C. J., Reyderman, L., Kanekiyo, M., Koyama, A., Irizarry, M., Kramer, L. D., & Bateman, R. J. (2022). Lecanemab in patients with early Alzheimer’s disease: Detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study. *Alzheimer’s Research and Therapy*, *14*(1). <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01124-2>
- *McKean, N. E., Handley, R. R., & Snell, R. G. (2021). A review of the current mammalian models of alzheimer’s disease and challenges that need to be overcome. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(23). <https://doi.org/10.3390/ijms222313168>
- Meissner, P. E., Mandi, G., Coulibaly, B., Witte, S., Tapsoba, T., Mansmann, U., Rengelshausen, J., Schiek, W., Jahn, A., Walter-Sack, I., Mikus, G., Burhenne, J., Riedel, K. D., Schirmer, R. H., Kouyaté, B., & Müller, O. (2006). Methylene blue for malaria in Africa: Results from a dose-finding study in combination with chloroquine. *Malaria Journal*, *5*. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-5-84>
- Melis, V., Magbagbeolu, M., Rickard, J. E., Horsley, D., Davidson, K., Harrington, K. A., Goatman, K., Goatman, E. A., Deiana, S., Close, S. P., Zabke, C., Stamer, K., Dietze, S., Schwab, K., Storey, J. M. D., Harrington, C. R., Wischik, C. M., Theuring, F., & Riedel, G. (2015). Effects of oxidized and reduced forms of methylthioninium in two transgenic mouse tauopathy models. *Behavioural Pharmacology*, *26*(4), 353–368. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000133>
- Mez, J., Cosentino, S., Brickman, A. M., Huey, E. D., Manly, J. J., & Mayeux, R. (2013). Faster Cognitive and Functional Decline in Dysexecutive versus Amnesic Alzheimer’s Subgroups: A Longitudinal Analysis of the National Alzheimer’s Coordinating Center (NACC) Database. *PLoS ONE*, *8*(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065246>
- Miller, J. F., Neufang, M., Solway, A., Brandt, A., Trippel, M., Mader, I., Hefft, S., Merkow, M., Polyn, S. M., Jacobs, J., Kahana, M. J., & Schulze-Bonhage, A. (2013). Neural activity in human hippocampal formation reveals the spatial context of retrieved memories. *Science*, *342*(6162), 1111–1114. <https://doi.org/10.1126/science.1244056>
- Mitchell, T. W., Mufson, E. J., Schneider, J. A., Cochran, E. J., Nissanov, J., Han, L. Y., Bienias, J. L., Lee, V. M. Y., Trojanowski, J. Q., Bennett, D. A., & Arnold, S. E. (2002). Parahippocampal tau pathology in healthy aging, mild cognitive impairment, and early Alzheimer’s disease. *Annals of Neurology*, *51*(2), 182–189. <https://doi.org/10.1002/ana.10086>
- *Mitra, S., Muni, M., Shawon, N. J., Das, R., Emran, T. B., Sharma, R., Chandran, D., Islam, F., Hossain, M. J., Safi, S. Z., & Sweilam, S. H. (2022). Tacrine Derivatives in Neurological Disorders: Focus on Molecular Mechanisms and Neurotherapeutic Potential. *Oxidative medicine and cellular longevity*, *2022*, 7252882. <https://doi.org/10.1155/2022/7252882>
- Morris, R. G. M. (1981). Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation*, *12*(2), 239–260. [https://doi.org/10.1016/0023-9690\(81\)90020-5](https://doi.org/10.1016/0023-9690(81)90020-5)
- Morris, R. G. M., Garrud, P., Rawlins, J. N. P., & O’Keefe, J. (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* *1982* *297*:5868, *297*(5868), 681–683. <https://doi.org/10.1038/297681a0>

- Muller, R. U., & Kubie, J. L. (1987). The Effects of Changes in the Environment on the Spatial Firing of Hippocampal Complex-Spike Cells. V *The Journal of Neuroscience* (Roč. 7, Číslo 7, s. 1951–1988). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.07-07-01951.1987>
- Muller, R. U., Stead, M., & Pach, J. (1996). The hippocampus as a cognitive graph. *The Journal of General Physiology*, 107(6), 663. <https://doi.org/10.1085/JGP.107.6.663>
- Nakhla, M. Z., Banuelos, D., Pagán, C., Olvera, A. G., & Razani, J. (2022). Differences between episodic and semantic memory in predicting observation-based activities of daily living in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Applied Neuropsychology:Adult*, 29(6), 1499–1510. <https://doi.org/10.1080/23279095.2021.1893172>
- *Nazem, A., Sankowski, R., Bacher, M., & Al-Abed, Y. (2015). Rodent models of neuroinflammation for Alzheimer's disease. *Journal of neuroinflammation*, 12, 74. <https://doi.org/10.1186/s12974-015-0291-y>
- *Newman, M., Ebrahimie, E., & Lardelli, M. (2014). Using the zebrafish model for Alzheimer's disease research. *Frontiers in genetics*, 5, 189. <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00189>
- Nithianantharajah, J., McKechnie, A. G., Stewart, T. J., Johnstone, M., Blackwood, D. H., Clair, D. S., Grant, S. G. N., Bussey, T. J., & Saksida, L. M. (2015). Bridging the translational divide: Identical cognitive touchscreen testing in mice and humans carrying mutations in a disease-relevant homologous gene. *Scientific Reports*, 5. <https://doi.org/10.1038/srep14613>
- Oakley, H., Cole, S. L., Logan, S., Maus, E., Shao, P., Craft, J., Guillozet-Bongaarts, A., Ohno, M., Disterhoft, J., Eldik, L. V., Berry, R., & Vassar, R. (2006). Intraneuronal β -amyloid aggregates, neurodegeneration, and neuron loss in transgenic mice with five familial Alzheimer's disease mutations: Potential factors in amyloid plaque formation. *Journal of Neuroscience*, 26(40), 10129–10140. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1202-06.2006>
- O'Bryant, S. E., Waring, S. C., Cullum, C. M., Hall, J., Lacritz, L., Massman, P. J., Lupo, P. J., Reisch, J. S., & Doody, R. (2008). Staging dementia using clinical dementia rating sum of boxes scores: A Texas Alzheimer's research consortium study. *Archives of Neurology*, 65(8), 1091–1095. <https://doi.org/10.1001/archneur.65.8.1091>
- O'Keefe, J., & Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research*, 34(1), 171–175. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(71\)90358-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(71)90358-1)
- *O'Keefe, J., & Nadel, L. (1978). The Hippocampus as a Cognitive Map. *The hippocampus as a cognitive map*, 1, 265–291.
- Palmer, K., Berger, A. K., Monastero, R., Winblad, B., Bäckman, L., & Fratiglioni, L. (2007). Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*, 68(19), 1596–1602. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000260968.92345.3f>
- Paola, M. D., Macaluso, E., Carlesimo, G. A., Tomaiuolo, F., Worsley, K. J., Fadda, L., & Caltagirone, C. (2007). Episodic memory impairment in patients with Alzheimer's disease is correlated with entorhinal cortex atrophy: A voxel-based morphometry study. *Journal of Neurology*, 254(6), 774–781. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0435-1>
- Papp, K. V., Rentz, D. M., Orlovsky, I., Sperling, R. A., & Mormino, E. C. (2017). Optimizing the preclinical Alzheimer's cognitive composite with semantic processing: The PACC5. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*, 3(4), 668–677. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.10.004>
- *Pardo-Moreno, T., González-Acedo, A., Rivas-Domínguez, A., García-Morales, V., García-Cozar, F. J., Ramos-Rodríguez, J. J., & Melguizo-Rodríguez, L. (2022). Therapeutic Approach to Alzheimer's Disease: Current Treatments and New Perspectives. *Pharmaceutics*, 14(6), 1117. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14061117>

- Parizkova, M., Lerch, O., Andel, R., Kalinova, J., Markova, H., Vyhnalek, M., Hort, J., & Laczo, J. (2020). Spatial Pattern Separation in Early Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 76(1), 121–138. <https://doi.org/10.3233/JAD-200093>
- Park, S. E., Lee, J., Park, J. H., Hwang, M. J., & Lee, S. A. (2023). Cognotyping by What–Where–When Retrieval Reveals the Potential Role of Temporal Memory and Its Neural Correlates in Understanding Individual Differences across Aging and Alzheimer Disease. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 35(11), 1773–1787. https://doi.org/10.1162/jocn_a_02039
- Pawlaczyk, N. A., Milner, R., Szmytke, M., Kiljanek, B., Bałaj, B., Wypych, A., & Lewandowska, M. (2024). Medial Temporal Lobe Atrophy in Older Adults With Subjective Cognitive Impairments Affects Gait Parameters in the Spatial Navigation Task. *Journal of Aging and Physical Activity*, 32(2), 185–197. <https://doi.org/10.1123/japa.2022-0335>
- *Peng, Y., Jin, H., Xue, Y. H., Chen, Q., Yao, S. Y., Du, M. Q., & Liu, S. (2023). Current and future therapeutic strategies for Alzheimer's disease: An overview of drug development bottlenecks. *V Frontiers in Aging Neuroscience* (Roč. 15). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1206572>
- Pennanen, C., Kivipelto, M., Tuomainen, S., Hartikainen, P., Hänninen, T., Laakso, M. P., Hallikainen, M., Vanhanen, M., Nissinen, A., Helkala, E. L., Vainio, P., Vanninen, R., Partanen, K., & Soininen, H. (2004). Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiology of Aging*, 25(3), 303–310. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(03\)00084-8](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(03)00084-8)
- *Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183–194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Petrasek, T., Skurlova, M., Maleninska, K., Vojtechova, I., Kristofikova, Z., Matuskova, H., Sirova, J., Vales, K., Ripova, D., & Stuchlik, A. (2016). A rat model of Alzheimer's disease based on Abeta42 and pro-oxidative substances exhibits cognitive deficit and alterations in glutamatergic and cholinergic neurotransmitter systems. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8(APR). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00083>
- Quaranta, D., Piccininni, C., Caprara, A., Malandrino, A., Gainotti, G., & Marra, C. (2019). Semantic Relations in a Categorical Verbal Fluency Test: An Exploratory Investigation in Mild Cognitive Impairment. *Frontiers in Psychology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02797>
- Reisberg, B., Ferris, S. H., Leon, M. J. D., & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American journal of psychiatry*, 139(9), 1136–1139. <https://doi.org/10.1176/AJP.139.9.1136>
- Romberg, C., Bartko, S., Wess, J., Saksida, L. M., & Bussey, T. J. (2018). Impaired object-location learning and recognition memory but enhanced sustained attention in M2 muscarinic receptor-deficient mice. *Psychopharmacology*, 235(12), 3495–3508. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5065-7>
- Romberg, C., Horner, A. E., Bussey, T. J., & Saksida, L. M. (2013). A touch screen-automated cognitive test battery reveals impaired attention, memory abnormalities, and increased response inhibition in the TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 34(3), 731–744. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.08.006>
- Saito, T., Matsuba, Y., Mihira, N., Takano, J., Nilsson, P., Itohara, S., Iwata, N., & Saido, T. C. (2014). Single App knock-in mouse models of Alzheimer's disease. *Nature Neuroscience*, 17(5), 661–663. <https://doi.org/10.1038/nn.3697>
- Salloway, S., Chalkias, S., Barkhof, F., Burkett, P., Barakos, J., Purcell, D., Suhy, J., Forrestal, F., Tian, Y., Umans, K., Wang, G., Singhal, P., Haeberlein, S. B., & Smirnakis, K. (2022). Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients with Early Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, 79(1), 13–21. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.4161>

- Salloway, S., Sperling, R., Gilman, S., Fox, N. C., Blennow, K., Raskind, M., Sabbagh, M., Honig, L. S., Doody, R., Dyck, C. H. V., Mulnard, R., Barakos, J., Gregg, K. M., Liu, E., Lieberburg, I., Schenk, D., Black, R., & Grundman, M. (2009). A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology*, *73*(24), 2061. <https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E3181C67808>
- Samaey, C., Schreurs, A., Stroobants, S., & Balschun, D. (2019). Early Cognitive and Behavioral Deficits in Mouse Models for Tauopathy and Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00335>
- Sánchez, C. Q., Schmitt, F. W., Curdt, N., Westhoff, A. C., Bänfer, I. W. H., Bayer, T. A., & Bouter, Y. (2023). Search Strategy Analysis of 5xFAD Alzheimer Mice in the Morris Water Maze Reveals Sex- and Age-Specific Spatial Navigation Deficits. *Biomedicines*, *11*(2). <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020599>
- Santacruz, K., Lewis, J., Spire, T., Paulson, J., Kotilinek, L., Ingelsson, M., Guimaraes, A., DeTure, M., Ramsden, M., McCowan, E., Forster, C., Yue, M., Orne, J., Janus, C., Mariash, A., Kuskowski, M., Hyman, B., Hutton, M., & Ashe, K. H. (2005). Tau suppression in a neurodegenerative mouse model improves memory function. *Science (New York, N.Y.)*, *309*(5733), 476–481. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1113694>
- Sarantseva, S., Timoshenko, S., Bolshakova, O., Karaseva, E., Rodin, D., Schwarzman, A. L., & Vitek, M. P. (2009). Apolipoprotein E-mimetics inhibit neurodegeneration and restore cognitive functions in a transgenic drosophila model of Alzheimer's disease. *PLoS ONE*, *4*(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008191>
- Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D., George-Hyslop, P. H., Pericak-Vance, M. A., Joo, S. H., Rosi, B. L., Gusella, J. F., Crapper-MacLachlan, D. R., & Alberts, M. J. (1993). Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*, *43*(8), 1467–1472. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.8.1467>
- Saxena, G., Singh, S. P., Agrawal, R., & Nath, C. (2008). Effect of donepezil and tacrine on oxidative stress in intracerebral streptozotocin-induced model of dementia in mice. *European Journal of Pharmacology*, *581*(3), 283–289. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.12.009>
- Sellami, A., Abed, A. S. A., Brayda-Bruno, L., Etchamendy, N., Valério, S., Oulé, M., Pantaléon, L., Lamothe, V., Potier, M., Bernard, K., Jabourian, M., Herry, C., Mons, N., Piazza, P. V., Eichenbaum, H., & Marighetto, A. (2017). Temporal binding function of dorsal CA1 is critical for declarative memory formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *114*(38), 10262–10267. <https://doi.org/10.1073/pnas.1619657114>
- Sevigny, J., Chiao, P., Bussière, T., Weinreb, P. H., Williams, L., Maier, M., Dunstan, R., Salloway, S., Chen, T., Ling, Y., O'Gorman, J., Qian, F., Arastu, M., Li, M., Chollate, S., Brennan, M. S., Quintero-Monzon, O., Scannevin, R. H., Arnold, H. M., ... Sandrock, A. (2016). The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*, *537*(7618), 50–56. <https://doi.org/10.1038/nature19323>
- Shepherd, A., Lim, J. K. K. H., Wong, V. H. H. Y., Zeleznikow-Johnston, A. M. M., Churilov, L., Nguyen, C. T. T. O., Bui, B. V. V., Hannan, A. J. J., & Burrows, E. L. L. (2021). Progressive impairments in executive function in the APP/PS1 model of Alzheimer's disease as measured by translatable touchscreen testing. *Neurobiology of Aging*, *108*, 58–71. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.08.004>
- *Shi, M., Chu, F., Zhu, F., & Zhu, J. (2022, april). Impact of Anti-amyloid- β Monoclonal Antibodies on the Pathology and Clinical Profile of Alzheimer's Disease: A Focus on Aducanumab and Lecanemab. V *Frontiers in Aging Neuroscience* (Roč. 14). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.870517>

- Schöll, M., Lockhart, S. N., Schonhaut, D. R., O’Neil, J. P., Janabi, M., Ossenkoppele, R., Baker, S. L., Vogel, J. W., Faria, J., Schwimmer, H. D., Rabinovici, G. D., & Jagust, W. J. (2016). PET Imaging of Tau Deposition in the Aging Human Brain. *Neuron*, 89(5), 971–982. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.01.028>
- Sil, S., & Ghosh, T. (2016). Role of cox-2 mediated neuroinflammation on the neurodegeneration and cognitive impairments in colchicine induced rat model of Alzheimer’s Disease. *Journal of Neuroimmunology*, 291, 115–124. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.12.003>
- Sinha, S., Anderson, J. P., Barbour, R., Basi, G. S., Caccavello, R., Davis, D., Doan, M., Dovey, H. F., Frigon, N., Hong, J., Jacobson-Croak, K., Jewett, N., Keim, P., Knops, J., Lieberburg, I., Power, M., Tan, H., Tatsuno, G., Tung, J., Schenk, D., John, V. (1999). Purification and cloning of amyloid precursor protein beta-secretase from human brain. *Nature*, 402(6761), 537–540. <https://doi.org/10.1038/990114>
- Slocombe, K. E., & Zuberbühler, K. (2005). Functionally referential communication in a chimpanzee. *Current Biology*, 15(19), 1779–1784. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.08.068>
- Sluimer, J. D., Flier, W. M. V. D., Karas, G. B., Schijndel, R. V., Barnes, J., Boyes, R. G., Cover, K. S., Olabariaga, S. D., Fox, N. C., Scheltens, P., Vrenken, H., & Barkhof, F. (2009). Accelerating regional atrophy rates in the progression from normal aging to Alzheimer’s disease. *European Radiology*, 19(12), 2826–2833. <https://doi.org/10.1007/s00330-009-1512-5>
- Snyder, P. J., Lim, Y. Y., Schindler, R., Ott, B. R., Salloway, S., Daiello, L., Getter, C., Gordon, C. M., & Maruff, P. (2014). Microdosing of scopolamine as a “cognitive stress test”: Rationale and test of a very low dose in an at-risk cohort of older adults. *Alzheimer’s and Dementia*, 10(2), 262–267. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.009>
- Spinelli, S., Pennanen, L., Dettling, A. C., Feldon, J., Higgins, G. A., & Pryce, C. R. (2004). Performance of the marmoset monkey on computerized tasks of attention and working memory. *Cognitive Brain Research*, 19(2), 123–137. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2003.11.007>
- *Squire, L. R. (1992). Declarative and nondeclarative memory: Multiple brain systems supporting learning and memory. *Journal of cognitive neuroscience*, 4(3), 232–243. <https://doi.org/10.1162/jocn.1992.4.3.232>
- *Squire, L. R., & Zola-Morgan, M. (1991). Memory, brain and memory. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(1). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021667>
- Stazi, M., & Wirths, O. (2021). Chronic Memantine Treatment Ameliorates Behavioral Deficits, Neuron Loss, and Impaired Neurogenesis in a Model of Alzheimer’s Disease. *Molecular Neurobiology*, 58(1), 204–216. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02120-z>
- *Straube, B. (2012). An overview of the neuro-cognitive processes involved in the encoding, consolidation, and retrieval of true and false memories. *Behavioral and Brain Functions*, 8. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-8-35>
- Swiech, L., Heidenreich, M., Banerjee, A., Habib, N., Li, Y., Trombetta, J., Sur, M., & Zhang, F. (2015). In vivo interrogation of gene function in the mammalian brain using CRISPR-Cas9. *Nature Biotechnology*, 33(1), 102–106. <https://doi.org/10.1038/nbt.3055>
- *Synnott, P. G., Whittington, M. D., Lin, G. A., Rind, D. M., & Pearson, S. D. (2021). The effectiveness and value of aducanumab for Alzheimer’s disease: A summary from the Institute for Clinical and Economic Review’s California Technology Assessment Forum. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 27(11), 1613–1617. <https://doi.org/10.18553/JMCP.2021.27.11.1613>
- Taffe, M. A., Weed, M. R., & Gold, L. H. (1999). Scopolamine alters rhesus monkey performance on a novel neuropsychological test battery. *Brain research. Cognitive brain research*, 8(3), 203–212. [https://doi.org/10.1016/s0926-6410\(99\)00021-x](https://doi.org/10.1016/s0926-6410(99)00021-x)

- *Tang, B. C., Wang, Y. T., & Ren, J. (2023). Basic information about memantine and its treatment of Alzheimer's disease and other clinical applications. *Ibrain*, 9(3), 340–348. <https://doi.org/10.1002/ibra.12098>
- Tariot, P. N., Farlow, M. R., Grossberg, G. T., Graham, S. M., McDonald, S., Gergel, I., & Memantine Study Group (2004). Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA*, 291(3), 317–324. <https://doi.org/10.1001/jama.291.3.317>
- Tariot, P. N., Solomon, P. R., Morris, J. C., Kershaw, P., Lilienfeld, S., & Ding, C. (2000). A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology*, 54(12), 2269–2276. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.12.2269>
- Tijms, B. M., Vromen, E. M., Mjaavatten, O., Holstege, H., Reus, L. M., Lee, S. van der, Wesenhagen, K. E. J., Lorenzini, L., Vermunt, L., Venkatraghavan, V., Tesi, N., Tomassen, J., Braber, A. den, Goossens, J., Vanmechelen, E., Barkhof, F., Pijnenburg, Y. A. L., Flier, W. M. van der, Teunissen, C. E., Visser, P. J. (2024). Cerebrospinal fluid proteomics in patients with Alzheimer's disease reveals five molecular subtypes with distinct genetic risk profiles. *Nature Aging*, 4(1), 33–47. <https://doi.org/10.1038/s43587-023-00550-7>
- Tropea, M. R., Sanfilippo, G., Giannino, F., Davì, V., Gulisano, W., & Puzzo, D. (2022). Innate Preferences Affect Results of Object Recognition Task in Wild Type and Alzheimer's Disease Mouse Models. *Journal of Alzheimer's Disease*, 85(3), 1343–1356. <https://doi.org/10.3233/JAD-215209>
- Tucker, S., Möller, C., Tegerstedt, K., Lord, A., Laudon, H., Sjö Dahl, J., Söderberg, L., Spens, E., Sahlin, C., Waara, E. R., Satlin, A., Gellerfors, P., Osswald, G., & Lannfelt, L. (2015). The murine Version of BAN2401 (mAb158) selectively reduces amyloid- β protofibrils in brain and cerebrospinal fluid of tg-ArcSwe Mice. *Journal of Alzheimer's Disease*, 43(2), 575–588. <https://doi.org/10.3233/JAD-140741>
- *Tulving E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annual review of psychology*, 53, 1–25. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135114>
- *Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. *Organization of memory* (pp. 381–403). New York: Academic.
- Vassar, R., Bennett, B. D., Babu-Khan, S., Kahn, S., Mendiaz, E. A., Denis, P., Teplow, D. B., Ross, S., Amarante, P., Loeloff, R., Luo, Y., Fisher, S., Fuller, J., Edenson, S., Lile, J., Jarosinski, M. A., Biere, A. L., Curran, E., Burgess, T., Louis, J. C., Citron, M. (1999). Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science (New York, N.Y.)*, 286(5440), 735–741. <https://doi.org/10.1126/science.286.5440.735>
- Venneri, A., Mitolo, M., Beltrachini, L., Varma, S., Della Pietà, C., Jahn-Carta, C., Frangi, A. F., & De Marco, M. (2019). Beyond episodic memory: Semantic processing as independent predictor of hippocampal/perirhinal volume in aging and mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 33(4), 523–533. <https://doi.org/10.1037/neu0000534>
- *Vitek, M. P., Araujo, J. A., Fosse, M., Greenberg, B. D., Howell, G. R., Rizzo, S. J. S., Seyfried, N. T., Tenner, A. J., Territo, P. R., Windisch, M., Bain, L. J., Ross, A., Carrillo, M. C., Lamb, B. T., & Edelmayer, R. M. (2020). Translational animal models for Alzheimer's disease: An Alzheimer's Association Business Consortium Think Tank. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*, 6(1). <https://doi.org/10.1002/trc2.12114>
- *Vorhees, C. V., & Williams, M. T. (2006). Morris water maze: Procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nature Protocols*, 1(2), 848–858. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.116>

- Wanjia, G., Favila, S. E., Kim, G., Molitor, R. J., & Kuhl, B. A. (2021). Abrupt hippocampal remapping signals resolution of memory interference. *Nature communications*, *12*(1), 4816. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25126-0>
- *Webster, S. J., Bachstetter, A. D., Nelson, P. T., Schmitt, F. A., & Eldik, L. J. V. (2014). Using mice to model Alzheimer's dementia: An overview of the clinical disease and the preclinical behavioral changes in 10 mouse models. *Frontiers in Genetics*, *5*(APR). <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00088>
- Weed, M. R., Taffe, M. A., Polis, I., Roberts, A. C., Robbins, T. W., Koob, G. F., Bloom, F. E., & Gold, L. H. (1999). Performance norms for a rhesus monkey neuropsychological testing battery: acquisition and long-term performance. *Brain research. Cognitive brain research*, *8*(3), 185–201. [https://doi.org/10.1016/s0926-6410\(99\)00020-8](https://doi.org/10.1016/s0926-6410(99)00020-8)
- Weycker, D., Taneja, C., Edelsberg, J., Erder, M. H., Schmitt, F. A., Setyawan, J., & Oster, G. (2007). Cost-effectiveness of memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease patients receiving donepezil. *Current Medical Research and Opinion*, *23*(5), 1187–1197. <https://doi.org/10.1185/030079907X188071>
- Winblad, B., & Poritis, N. (1999). Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *International journal of geriatric psychiatry*, *14*(2), 135–146. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1166\(199902\)14:2<135::aid-gps906>3.0.co;2-0](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1166(199902)14:2<135::aid-gps906>3.0.co;2-0)
- Wischik, C. M., Staff, R. T., Wischik, D. J., Bentham, P., Murray, A. D., Storey, J. M. D., Kook, K. A., & Harrington, C. R. (2015). Tau aggregation inhibitor therapy: An exploratory phase 2 study in mild or moderate Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *44*(2), 705–720. <https://doi.org/10.3233/JAD-142874>
- Wooden, J. I., Spinetta, M. J., Nguyen, T., O'Leary, C. I., & Leasure, J. L. (2021). A Sensitive Homecage-Based Novel Object Recognition Task for Rodents. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *15*. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.680042>
- Woodruff-Pak, D. S., Finkbiner, R. G., & Sasse, D. K. (1990). Eyeblink conditioning discriminates Alzheimer's patients from non-demented aged. *NeuroReport*, *1*(1), 45–48. <https://doi.org/10.1097/00001756-199009000-00013>
- *Yang, W., Chen, X., Li, S., & Li, X. J. (2021). Genetically modified large animal models for investigating neurodegenerative diseases. *Cell & bioscience*, *11*(1), 218. <https://doi.org/10.1186/s13578-021-00729-8>
- *Yokoyama, M., Kobayashi, H., Tatsumi, L., & Tomita, T. (2022). Mouse Models of Alzheimer's Disease. *Frontiers in molecular neuroscience*, *15*, 912995. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.912995>
- Yoshiyama, Y., Higuchi, M., Zhang, B., Huang, S. M., Iwata, N., Saido, T. C. C., Maeda, J., Suhara, T., Trojanowski, J. Q., & Lee, V. M. Y. (2007). Synapse Loss and Microglial Activation Precede Tangles in a P301S Tauopathy Mouse Model. *Neuron*, *53*(3), 337–351. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.01.010>
- Zentall, T. R., Clement, T. S., Bhatt, R. S., & Allen, J. (2001). Episodic-like memory in pigeons. *Psychonomic bulletin & review*, *8*(4), 685–690. <https://doi.org/10.3758/BF03196204>
- Zhang, R., Xue, G., Wang, S., Zhang, L., Shi, C., & Xie, X. (2012). Novel object recognition as a facile behavior test for evaluating drug effects in A β PP/PS1 Alzheimer's disease mouse model. *Journal of Alzheimer's Disease*, *31*(4), 801–812. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120151>
- Zhao, N., Liang, P., Zhuo, X., Su, C., Zong, X., Guo, B., Han, D., Yan, X., Hu, S., Zhang, Q., & Tie, X. (2018). After Treatment with Methylene Blue is Effective against Delayed Encephalopathy after Acute Carbon Monoxide Poisoning. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, *122*(5), 470–480. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12940>

Zhou, X., Xin, J., Fan, N., Zou, Q., Huang, J., Ouyang, Z., Zhao, Y., Zhao, B., Yi, X., Guo, L., Esteban, M. A., Zeng, Y., Yang, H., & Lai, L. (2015). Generation of CRISPR/Cas9-mediated gene-targeted pigs via somatic cell nuclear transfer. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 72(6), 1175–1184. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1744-7>

Zdroje obrázkov

- *Jack, C. R., Jr, Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., Petersen, R. C., & Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet. Neurology*, 9(1), 119–128. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70299-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70299-6)
- Laczó, J., Andel, R., Vyhnalek, M., Vlcek, K., Magerova, H., Varjassyova, A., Tolar, M., & Hort, J. (2010). Human analogue of the morris water maze for testing subjects at risk of Alzheimer's Disease. *Neurodegenerative Diseases*, 7(1–3), 148–152. <https://doi.org/10.1159/000289226>
- *Palmer, D., Dumont, J. R., Dexter, T. D., Prado, M. A. M., Finger, E., Bussey, T. J., & Saksida, L. M. (2021). Touchscreen cognitive testing: Cross-species translation and co-clinical trials in neurodegenerative and neuropsychiatric disease. *Neurobiology of learning and memory*, 182, 107443. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2021.107443>