

# Magnetic resonance analysis of amygdalar volume in Alzheimer's disease

Daniel Hořínek<sup>a,c</sup>, Alexandra Varjassyová<sup>b</sup> and Jakub Hort<sup>b</sup>

## Purpose of review

With the rising prevalence of Alzheimer's disease, there is an increasing need for better comprehension of its pathophysiology. The purpose of this article is to review recent studies investigating the association between amygdalar volume and clinical symptoms in Alzheimer's disease. The first part describes the technique of magnetic resonance imaging (MRI) segmentation of amygdala. The advantages and risks of various segmentation techniques are noted. In the second part, the role of amygdalar volume in the assessment of clinical diagnosis is discussed. The third part encounters the relationship between the amygdalar atrophy and its neuropsychological correlates.

## Recent findings

Numerous MRI studies showed the same degree of hippocampal and amygdalar volume loss. MRI volumetry of the amygdala may be relevant as a marker of dementia severity in Alzheimer's disease. Asymmetry in amygdalar atrophy is useful in separating Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. There has been a lack of direct relationship between the atrophy of amygdala and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease.

## Summary

Although time-consuming, the manual tracing represents the golden standard in MRI volumetry of amygdala. The pathogenesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease is complex and their manifestation is therefore not attributable to the amygdalar atrophy only.

## Keywords

Alzheimer's disease, amygdala, emotions, memory

## Introduction

The influence of neural atrophy on clinical presentation in neurodegenerative disease has always attracted the attention of both neuroscientists and clinicians. Nevertheless, with the limited possibilities of early neuroimaging, only postmortem studies were realized, thus giving little information about the course of the disease and its morphological correlates. The advent of magnetic resonance imaging (MRI) in late 1980s has started the new era of clinical and morphological research. MRI volumetry considerably contributed to our knowledge of pathophysiology in neurodegenerative processes, as well as epilepsy and psychiatric disorders.

Alzheimer's disease has become one of the most important topics in neuroimaging volumetry studies. The deficit of memory functions has been revealed to be in close correlation with the degenerative changes which initially affect the medial temporal structures in early Alzheimer's disease and additionally spread through the neocortex in later stages. The volume differences between Alzheimer's disease patients and healthy controls have been documented in detail for both hippocampus and amygdala. Most studies, however, have focused on the hippocampus regarding its crucial role in the declarative memory processes of humans, whereas the amygdala received less attention.

## MRI volumetry of the amygdala: segmentation technique

The volumetry of the amygdala has been repeatedly tested for reliability in separating subjects with cortical dementia from controls [1<sup>••</sup>,2,3,4<sup>•</sup>]. As the anatomic borders of amygdala are difficult to assess in the MRI image, manual tracing is mandatory [Fig. 1]. Manual measurement is time-consuming, but it has been proved to be sensitive enough to show the volume differences.

Several methods of segmentation were proposed to reach a sufficient reliability of measurement. The most widely used segmentation technique is that based on Watson's criteria [5]. This technique uses arbitrary landmarks and cut-off lines to ensure the reproducibility of measurement. That arbitrary measurement excludes some parts of amygdala should be always kept in mind, especially in functional studies. Software, allowing simultaneous three-dimensional visualization, obviously permits the most reliable measurement as well as high anatomical

Curr Opin Psychiatry 20:000–000. © 2007 Lippincott Williams & Wilkins.

<sup>a</sup>Institute of Pathological Physiology, <sup>b</sup>Memory Disorders Unit, Department of Neurology, 2nd School of Medicine and <sup>c</sup>Department of Neurosurgery, 1st School of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

Correspondence to Daniel Hořínek, MD, PhD, Department of Neurosurgery, Central Military Hospital, 1st School of Medicine, Charles University, U. Vojenské nemocnice 1200, Praha 6, 16000 CZ, Czech Republic  
Tel/fax: +420973202963; e-mail: daniel.horinek@uvn.cz

Current Opinion in Psychiatry 2007, 20:000–000

## Abbreviations

**FTLD** frontotemporal lobar degeneration  
**MCI** mild cognitive impairment  
**MRI** magnetic resonance imaging

© 2007 Lippincott Williams & Wilkins  
0951-7367

## 2 Neuropsychiatry

accuracy [1<sup>••</sup>,6<sup>•</sup>]. Care must also be taken when performing the relativization of cerebral volumes obtained by manual volumetry. The normalization of amygdalar volume in relation to total intracranial volume (ICV) was disclaimed by certain authors [7<sup>•</sup>]. By others, the normalization is carried out through simple volume/ICV ratio [8<sup>••</sup>,9,10<sup>••</sup>,11<sup>••</sup>] or through other methods. Nevertheless, there is a lack of studies showing clear correlation between absolute amygdalar volume and total intracranial volume.

The rate of atrophy in a neurodegenerative process may differ, depending on the brain region and stage of the disease. In Alzheimer's disease, the rate of hippocampal or amygdalar atrophy is highest in the initial phases, while, later, the maximum of atrophy takes place in the neocortex and mesiotemporal atrophy proceeds more slowly. The severity and progression of Alzheimer's disease may be represented at different stages of the disease by the atrophy of different anatomical regions [12]. Total brain volume is not suitable for normalization of amygdalar volume because it may underestimate the severity of cerebral region atrophy [4<sup>•</sup>].

### **MRI volumetry of amygdala in the diagnosis of Alzheimer's disease**

The correlation of regional atrophy and neuronal loss provides a rationale for MRI volumetric studies. Zarow and colleagues [13<sup>••</sup>] compared the histological and MRI findings in patients with Alzheimer's disease and ischemic vascular dementia and found that the number of neurons in CA1 of hippocampus correlated with MRI volume, regardless of the type of dementia.

Amygdala is among the brain structures that first develop disease in the early stage of Alzheimer's disease. Although pathologic studies have suggested that amygdala is affected in the Alzheimer's disease process later than the hippocampus, cross-sectional studies [8<sup>••</sup>] among patients with mild Alzheimer's disease showed hippocampal and amygdalar atrophy to an equal degree. Therefore, the diagnostic sensitivity of MRI volumetry of amygdala in Alzheimer's disease may be indeed like that of hippocampus.

The sensitivity of MRI volumetry in clinical against neuropathological diagnosis was assessed in the study of Gosche and his coworkers [14]. After obtaining ROC (receiver operant characteristic), sensitivity at the optimum cut point in this study was 0.82 and specificity 0.87.

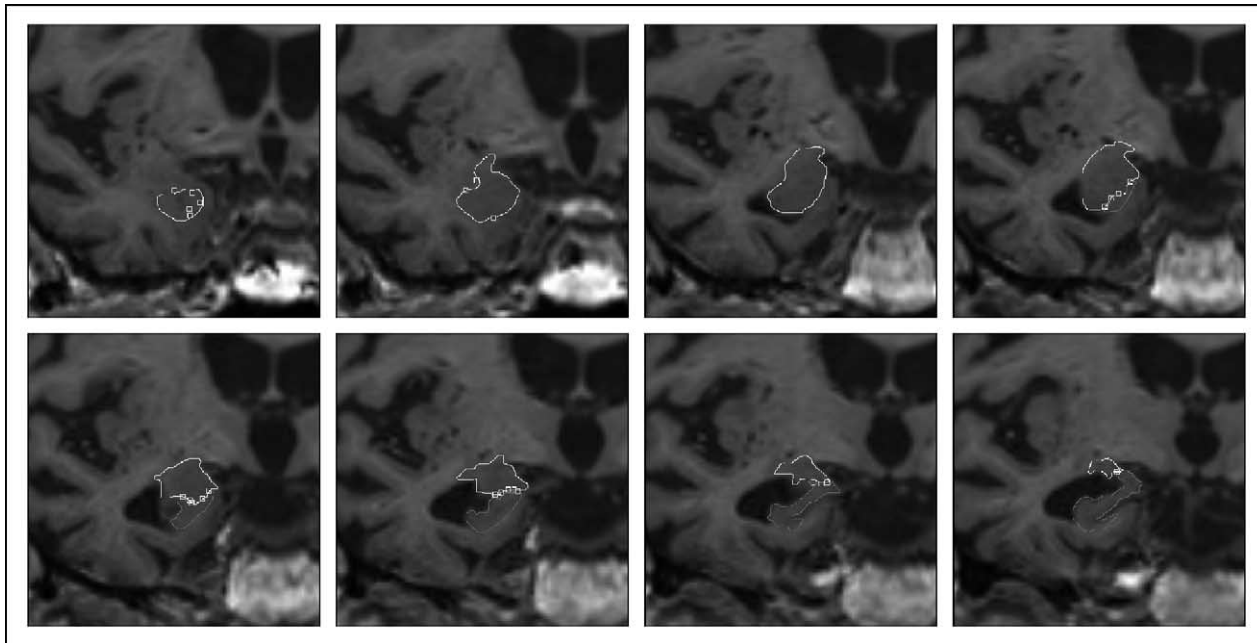
Relatively little attention has been paid to the amygdalar atrophy in patients with mild cognitive impairment (MCI). On the other hand, it has been shown that neuropsychiatric symptoms are common in MCI and mild Alzheimer's disease and more frequent in MCI than

normal elderly people [15<sup>•</sup>,16<sup>•</sup>]. The occurrence of neuropsychiatric symptoms in MCI and the similarity in MCI and symptoms to those of early Alzheimer's disease suggest that these manifestations may assist in identifying patients in the earlier stages of Alzheimer's disease and distinguishing them from patients with MCI from other causes. Some earlier studies [3] failed to diagnose the early Alzheimer's disease by measuring amygdalar volume. Others [8<sup>••</sup>] showed that loss of amygdalar volume is at least as severe as the volume loss in hippocampus in the very mild stage of the disease. The possible relationship between neuropsychiatric symptoms in MCI and amygdalar atrophy still remains to be investigated, however.

Therapeutical strategies to prevent or delay Alzheimer's disease are under development. Once available, it will be important to identify people at high risk of developing Alzheimer's disease who may benefit from such therapies. den Heijer and colleagues [17<sup>••</sup>] assessed the hippocampal and amygdalar atrophy in elderly people without cognitive impairment who later developed dementia. In this study of 511 persons, hippocampal and amygdalar volumes were strongly associated with the risk of cognitive decline and predicted dementia during a 6-year follow-up.

The hippocampal atrophy is a feature not specific to Alzheimer's disease, as it has been shown in many cohorts, including frontotemporal lobar degeneration (FTLD), vascular dementia, Parkinson's disease and others. Patients with a neurodegenerative process therefore cannot be differentiated based on the hippocampal atrophy alone, although a prominent clinical diagnostic feature of Alzheimer's disease remains early hippocampus-dependent episodic memory decline. Separating Alzheimer's disease and FTLD is very important, because both diseases differ in prognoses and therapy. A useful discrimination factor between Alzheimer's disease and FTLD is the asymmetry of amygdalar atrophy, which is more severe and asymmetric in FTLD, especially in semantic dementia. It is generally accepted that the most prominent clinical features in FTLD are behavioural or language disorders associated with asymmetrical amygdalar atrophy. There have been several attempts to measure amygdalar atrophy and its asymmetry in FTLD in comparison with Alzheimer's disease subjects [10<sup>••</sup>,11<sup>••</sup>,18<sup>•</sup>].

In the study of Barnes and colleagues [10<sup>••</sup>], the comparison of hippocampal and amygdalar volume could significantly distinguish patients with Alzheimer's disease and patients with FTLD, with sensitivity of 65% for the right and 80% for the left amygdala, respectively. FTLD could be distinguished from controls with 90% sensitivity. Amygdala was reduced by 43% in FTLD

**Figure 1 Manual tracing of amygdala in an Alzheimer's disease patient, in consecutive coronal magnetic resonance sections**

compared with the control and Alzheimer's disease groups. Severe hippocampal atrophy, especially if associated with severe amygdalar atrophy or asymmetry, is also suggestive of FTLD [11<sup>\*\*</sup>]. Bocti and colleagues [18<sup>\*</sup>] used semi-automated software to measure frontal and anterior temporal lobes in Alzheimer's disease and FTLD patients and found significantly greater atrophy in FTLD compared with Alzheimer's disease patients. By contrast, the medial temporal lobes showed the same degree of volume loss. The distinction between Alzheimer's disease and FTLD based on anterior temporal lobe atrophy is in line with previous findings [9].

Clear evidence of a relationship between ApoE4 allele (a genetic risk factor for Alzheimer's disease) and regional brain atrophy in Alzheimer's disease still does not exist. A recent study by Basso and colleagues [19<sup>\*</sup>] discovered accelerated atrophy of the amygdala, but not hippocampus, in Alzheimer's disease in association with ApoE4, confirming earlier results of Hashimoto and colleagues [20]. Slegers and colleagues [21] investigated data of a population-based Rotterdam study and discovered that homozygosity for angiotensin-converting enzyme I-allele conferred a slightly increased risk of Alzheimer's disease compared with carrying a D-allele. This increase, independent of vascular factors, was significant only in women. Nondemented women with the I/I genotype had smaller hippocampal and amygdalar volumes.

### **Association of amygdalar atrophy with memory or behavioural impairment**

Amygdala is considered to play a crucial role in the emotional memory processes in humans. In functional imaging studies, amygdalar activation was found during the processing of sadness as well as fear or angry emotions [22<sup>\*</sup>,23<sup>\*</sup>]. The activation of the amygdala has been described in response to emotional movies and images, tastes and odours, voices, or signals predicting electroshock.

Experimental animal studies involving nondeclarative emotional memory showed that the amygdala and structures with which it is connected are involved in the neural system underlying emotional memory. In a functional MRI study, performed by Dolcos and his coworkers [24<sup>\*</sup>], retrieval of emotional pictures elicited greater activity than retrieval of neutral pictures in the amygdala, entorhinal cortex and hippocampus.

Conditions that selectively injure the human amygdala are exceedingly rare. It has been shown [25] in patients with Urbach–Wiethe disease with complete bilateral amygdalar damage that the amygdala is required for accurate social judgment of other individuals based on their facial appearance, especially of faces that are normally classified as unapproachable and untrustworthy, which is consistent with the amygdala's demonstrated role in processing threatening and aversive stimuli. McClelland and his coworkers [26<sup>\*\*</sup>] recently published

#### 4 Neuropsychiatry

their analysis of facial emotion recognition in patients after nondominant anterior temporal lobectomy for refractory epilepsy. This study showed that patients with early onset of temporal lobe epilepsy had facial emotion recognition significantly impaired compared with late-onset groups and controls. The result came out significant for fear but not for angry or happy expression. This study confirms that the proper function of right amygdala is necessary for optimal fear-expression processing.

The extent to which the atrophy of the amygdala and hippocampus contributes to the specific memory impairment in patients with neurodegenerative dementia like Alzheimer's disease has been discussed. The participation of the amygdala in declarative memory processes is less clear. Zola-Morgan and colleagues [27] demonstrated in experimental studies on primates that injury was restricted to the amygdala, without involvement of adjacent cortex spare memory. By contrast, the damage to adjacent (perirhinal and parahippocampal or to entorhinal and perirhinal) cortices that spares the amygdala and hippocampal formation consistently produces severe memory impairment. In line with these findings, some investigators [28<sup>•</sup>] have argued for the use of atrophy of the entorhinal cortex on MRI in predicting Alzheimer's disease because neuropathologic features of Alzheimer's disease can be found in this region before changes occur in the hippocampus.

Mori *et al.* [2] tested Alzheimer's disease patients who experienced the Kobe earthquake in Japan in 1995. This event was emotionally the strongest that the patients had ever experienced, exposing subjects to the fear of death. Memories of the earthquake were relatively well preserved in comparison with other events. The lack of these memories was associated with the atrophy of the amygdala but not the hippocampus.

In some studies [8<sup>••</sup>], the memory tests were correlated with the amygdalar and not the hippocampal volume; in others, both amygdalar and hippocampal volume showed a close correlation with the performance in a memory test. Although the comparison between single studies is difficult, due to differences in disease severity and MRI segmentation techniques, these results clearly show that amygdala and hippocampus are both strongly involved in memory processes. Due to multiple interconnections between amygdala and hippocampus, the degenerative process of the mesial temporal lobe may include both structures at the initial stages of the disease.

Neuropsychiatric symptoms are common in patients with dementia or Alzheimer's disease [15<sup>•</sup>,16<sup>•</sup>]. Alzheimer's disease patients experience symptoms such as delusions, agitation and affective disturbance. The emotional processing deficits associated with the amygdala and orbital

frontal cortical injury may underlie some of the behavioural abnormalities seen in these patients. No clear correlation has so far been demonstrated between the atrophy of the amygdala and behavioural disorders in patients with Alzheimer's disease, however. The atrophy of limbic structures that are crucial for emotional learning, such as the amygdala, has been shown to be related more to cognitive decline than to behavioural changes [4<sup>•</sup>].

The lack of a relationship between amygdalar atrophy and behavioural symptoms certainly does not mean that the amygdala is not involved in the pathophysiology of neuropsychiatric symptoms, but may be explained by the fact that the amygdala in Alzheimer's disease is subject to generalized atrophy. Neuropsychiatric symptoms may not be caused by the amygdalar damage itself, but by a disruption of the neural system, including this structure. Kluver–Bucy-like symptoms were found also in patients without amygdalar involvement [29<sup>•</sup>]. Clinical presentation in patients with selective amygdalar injury, as in Urbach–Wiethe disease, may be modest and restricted to the difficulties of facial appearance recognition and emotional memory impairment. It has to be taken into consideration also that the emergence of psychiatric disease is a complex process, involving the cingulate gyrus and other parts of the limbic system. The complexity of neurobehavioural symptoms precludes the possibility of simple clinical–morphological correlation with a single cerebral region.

#### Conclusion

The MRI volumetry of amygdala represents a useful instrument in the quantification of amygdalar atrophy. Manual tracing with software allowing three-dimensional visualization represents a golden standard of the volume measurement.

MRI volumetry proved to be quite sensitive in the assessment of clinical compared with definite histopathological diagnosis. The atrophy of amygdala usually proceeds with the hippocampal atrophy and may be found in even closer correlation with the cognitive decline. MRI volumetry of the amygdala may therefore be relevant as a marker of dementia severity in Alzheimer's disease. The asymmetry in amygdalar volume may serve as a useful discrimination factor between Alzheimer's disease and FTLD.

The atrophy of the amygdala was shown to be correlated with the impairment of emotional memory in individuals with Alzheimer's disease. Nevertheless, a clear association between the neuropsychiatric symptoms and amygdalar atrophy in Alzheimer's disease patients has not yet been demonstrated. This may be due to the complexity

of the pathogenesis of these symptoms, involving not only amygdala but also surrounding limbic structures.

## Acknowledgement

Supported by grant GACR 309/05/0693.

## References and recommended reading

Papers of particular interest, published within the annual period of review, have been highlighted as:

- of special interest
- of outstanding interest

Additional references related to this topic can also be found in the Current World Literature section in this issue (pp. 000–000).

- 1 Uotani C, Sugimori K, Kobayashi K. Association of minimal thickness of the medial temporal lobe with hippocampal volume, maximal and minimal hippocampal length: volumetric approach with horizontal magnetic resonance imaging scans for evaluation of a diagnostic marker for neuroimaging of Alzheimer's disease. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 60:319–326.
- This is an excellent innovative three-dimensional MRI volumetric study searching for new morphological markers of Alzheimer's disease severity.
- 2 Mori E, Ikedo M, Hirono N, *et al.* Amygdalar volume and emotional memory in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1999; 156:216–222.
- 3 Laakso MP, Partanen K, Lehtovirta M, *et al.* MRI of amygdala fails to diagnose early Alzheimer's disease. *Neuroreport* 1995; 6:2414–2418.
- 4 Horinek D, Petrovicky P, Hort J, *et al.* Amygdalar volume and psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: an MRI analysis. *Acta Neurol Scand* 2006; 113:40–45.
- Authors' study investigating the possible relationship between the severity of neuropsychiatric symptoms and amygdalar volume in Alzheimer's disease.
- 5 Watson C, Andermann F, Gloor P, *et al.* Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by magnetic resonance imaging. *Neurology* 1992; 42:1743–1750.
- 6 Kalus P, Slotboom J, Gallinat J, *et al.* The amygdala in schizophrenia: a trimodal magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 2005; 375:151–156.
- Methodically well arranged study, employing a trimodal MRI design, including high-resolution volumetry, diffusion tensor imaging and quantitative magnetization transfer imaging in a sample of patients affected by schizophrenia.
- 7 Brabec J. MR volumetry of the striatum in clinical diagnosis [in Czech]. *Čes Slov Neurol Neurochir* 2005; 4:179–182.
- An MRI analysis of striatum volume within the normal population.
- 8 Basso M, Yang J, Warren L, *et al.* Volumetry of amygdala and hippocampus and memory performance in Alzheimer's disease. *Psychiatry Res* 2006; 146:251–261.
- Recent study showing that memory decline may be associated with amygdalar and not hippocampal atrophy.
- 9 Rosen HJ, Perry RJ, Murphy J, *et al.* Emotion comprehension in the temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2002; 125:2286–2295.
- 10 Barnes J, Whitwell JL, Frost C, *et al.* Measurements of the amygdala and hippocampus in pathologically confirmed Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Arch Neurol* 2006; 63:1434–1439.
- An excellent study of amygdalar and hippocampus volumes in Alzheimer's disease and FTLN patients. The results of this study are strongly supported by histopathological diagnosis.
- 11 Whitwell JL, Sampson EL, Watt HC, *et al.* A volumetric magnetic resonance imaging study of the amygdala in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 20:238–244.
- Another outstanding Queen Square study comparing amygdalar volume and its asymmetry in patients with FTLN and Alzheimer's disease.
- 12 Kantarci K, Jack CR Jr. Quantitative magnetic resonance techniques as surrogate markers of Alzheimer's disease. *NeuroRx* 2004; 1:196–205.
- 13 Zarow C, Vinters HV, Ellis WG, *et al.* Correlates of hippocampal neuron number in Alzheimer's disease and ischemic vascular dementia. *Ann Neurol* 2005; 57:896–903.
- This article belongs to one of a series of recent studies concerning the relationship between the number of neurons in CA1 of hippocampus and hippocampal volume measured on MRI.
- 14 Gosche KM, Mortimer JA, Smith CD, *et al.* Hippocampal volume as an index of Alzheimer neuropathology: findings from the Nun Study. *Neurology* 2002; 58:1476–1482.

- 15 Shimabukuro J, Awata S, Matsuoka H. Behavioral and psychological symptoms of dementia characteristic of mild Alzheimer patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 59:274–279.

Authors compared in this study the severity and frequency of behavioural neuropsychiatric symptoms in mild, moderate and severe Alzheimer's disease.

- 16 Lopez OL, Becker JT, Sweet RA. Noncognitive symptoms in mild cognitive impairment subjects. *Neurocase* 2005; 11:65–71.

This is a large cohort study in which the baseline psychiatric characteristic of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease patients was examined.

- 17 den Heijer T, Geerlings MI, Hoebeek FE, *et al.* Use of hippocampal and amygdalar volumes on magnetic resonance imaging to predict dementia in cognitively intact elderly people. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:57–62.

An important study, assessing the predictive value of hippocampal and amygdalar volume for the development of dementia in a large cohort of patients from a Rotterdam population-based study.

- 18 Bocfi C, Rockel C, Roy P, *et al.* Topographical patterns of lobar atrophy in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21:364–372.

One of the recent studies examining the pattern of MRI regional brain atrophy in FTLN in comparison with Alzheimer's disease.

- 19 Basso M, Gelernter J, Yang J, *et al.* Apolipoprotein E epsilon4 is associated with atrophy of the amygdala in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2006; 27:1416–1424.

Study reporting on association of amygdalar and hippocampal volume in Alzheimer's disease patients with apolipoprotein E epsilon4.

- 20 Hashimoto M, Kitagaki H, Imamura T, *et al.* Medial temporal and whole-brain atrophy in dementia with Lewy bodies: a volumetric MRI study. *Neurology* 1998; 51:357–362.

- 21 Slegers K, Roks G, Theuns J, *et al.* Familial clustering and genetic risk for dementia in a genetically isolated Dutch population. *Brain* 2004; 127:1641–1649.

- 22 Larson CL, Schaefer HS, Siegle GJ, *et al.* Fear is fast in phobic individuals: amygdala activation in response to fear-relevant stimuli. *Biol Psychiatry* 2006; 60:410–417.

An innovative study examining the association between the amygdalar activation measured by BOLD response and the presentation of fear-relevant stimuli to phobic or nonphobic persons.

- 23 Wang L, McCarthy G, Song AW, Labar KS. Amygdala activation to sad pictures during high-field (4 tesla) functional magnetic resonance imaging. *Emotion* 2005; 5:12–22.

This highly interesting functional study outlines the importance of amygdala for recognition of sadness.

- 24 Dolcos F, LaBar KS, Cabeza R. Remembering one year later: role of the amygdala and the medial temporal lobe memory system in retrieving emotional memories. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:2626–2631.

This article clarifies the role of the amygdala and the medial temporal lobe memory regions in recollection and familiarity of emotional memory after lengthy retention intervals.

- 25 Dolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio A. Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature* 1994; 372:669–672.

- 26 McClelland S 3rd, Garcia RE, Peraza DM, *et al.* Facial emotion recognition after curative nondominant temporal lobectomy in patients with mesial temporal sclerosis. *Epilepsia* 2006; 47:1337–1342.

An intriguing study investigating the function of nondominant amygdala in facial emotion processing on a sample of patients with temporal lobe epilepsy; authors' results confirm crucial role of amygdala in fear-related processing.

- 27 Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG, Suzuki WA. Lesions of perirhinal and parahippocampal cortex that spare the amygdala and hippocampal formation produce severe memory impairment. *J Neurosci* 1989; 9:4355–4370.

- 28 Stoub TR, Bulgakova M, Leurgans S, *et al.* MRI predictors of risk of incident Alzheimer disease: a longitudinal study. *Neurology* 2005; 64:1520–1524.

An interesting study confirming the importance of entorhinal volume as a predictor of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease.

- 29 Janszky J, Fogarasi A, Magalova V, *et al.* Hyperorality in epileptic seizures: periaxial incomplete Kluver–Bucy syndrome. *Epilepsia* 2005; 46:1235–1240.

An interesting study describing the presence of Kluver–Bucy-like symptoms in patients with temporal and frontal epilepsy.

**YCO**

Manuscript No. 200160

**Current Opinion in Psychiatry  
Typeset by Thomson Digital  
for Lippincott Williams & Wilkins**

Dear Author,

During the preparation of your manuscript for typesetting, some queries have arisen. These are listed below. Please check your typeset proof carefully and mark any corrections in the margin as neatly as possible or compile them as a separate list. This form should then be returned with your marked proof/list of corrections to the Production Editor.

## **QUERIES: to be answered by AUTHOR/EDITOR**

**AUTHOR:** The following queries have arisen during the editing of your manuscript. Please answer the queries by marking the requisite corrections at the appropriate positions in the text.

| QUERY NO. | QUERY DETAILS |  |
|-----------|---------------|--|
|           | No Query.     |  |



# Vztah atrofie amygdaly a dalších vybraných mozkových struktur k emocionální agnozii u Alzheimerovy nemoci

## The Relation between Amygdala Atrophy and Other Selected Brain Structures and Emotional Agnosia in Alzheimer Disease

### Souhrn

**Úvod:** Amygdala a další struktury limbického systému jsou odpovědné za analýzu signálů s emocionálním nábojem. Postižení limbického systému neurodegenerativním procesem může vést ke změně emocionálního vnímání nebo až k emoční agnozii. Předkládaná práce hodnotí vztah mezi in vivo naměřenými objemy amygdaly, hippocampu, předního cingulárního kortexu, pólu temporálního laloku a emocionální agnozií u pacientů s Alzheimerovou nemocí v porovnání s kontrolní populací. **Materiál a metodika:** 26 pacientů s Alzheimerovou nemocí a 17 členů kontrolní skupiny absolvovalo vyšetření magnetickou rezonancí a neuropsychologické vyšetření včetně testu rozpoznávání emocí podle výrazu obličeje. Metodou MR volumetrie byly změřeny objemy amygdaly, hippocampu, předního cingulárního kortexu a pólu temporálního laloku. **Výsledky:** Všechny naměřené regionální objemy a výsledky neuropsychologických testů byly u pacientů s AN signifikantně horší oproti kontrolní skupině. Při srovnání regionálních objemů a výsledku testu rozeznávání emocí signifikantně korelovaly: objem levé amygdaly a schopnost rozpoznávat radost ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,01$ ) a smutek ( $r = 0,49$ ,  $p < 0,05$ ), objem pravé amygdaly se schopností rozpoznávat strach ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,05$ ) a smutek ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,01$ ), objem obou hippocampů se schopností rozpoznávat hněv ( $r = 0,55$  pravý a  $r = 0,58$  levý,  $p < 0,01$ ). **Závěr:** Zjištěný vztah mezi sníženým objemem amygdaly a sníženou schopností rozeznávat některé emoce u pacientů s AN podporuje hypotézu, že emocionální agnozie u AN je podmíněna atrofií amygdaly a dalších struktur limbického systému.

### Abstract

**Introduction:** The amygdala and other structures of the limbic system are responsible for the analysis of signals carrying an emotional charge. The affection of the limbic system by a neurodegenerative process may cause a change in emotional perception or even emotional agnosia. The article evaluates the relation between in vivo measured volumes of the amygdala, hippocampus, anterior cingular cortex, temporal lobe pole and emotional agnosia in patients with Alzheimer's disease as compared with the control population. **Material and method:** 26 patients with Alzheimer's disease and 17 members of the control group were subject to a magnetic resonance exam and a neuropsychological exam including an emotion recognition test using facial expression. Magnetic resonance volumetry was used to measure the amygdala, hippocampus, anterior cingular cortex and temporal pole volumes. **Results:** All regional volume values obtained by the measurement and the results of neuropsychological tests were significantly worse in patients with AD as compared with the control group. Comparison of regional volumes with the results of the emotion recognition test showed significant correlation between: left amygdala volume and the capacity to recognise joy ( $r = 0.54$ ,  $p < 0.01$ ) and sadness ( $r = 0.49$ ,  $p < 0.05$ ), right amygdala volume and the capacity to recognise fear ( $r = 0.34$ ,  $p < 0.05$ ) and sadness ( $r = 0.56$ ,  $p < 0.01$ ), the volume of both hippocampi and the capacity to recognise anger ( $r = 0.55$  – right, and  $r = 0.58$  – left,  $p < 0.01$ ). **Conclusion:** The relation observed between a lower amygdala volume and a reduced capacity to recognise some emotions in patients with AD corroborates the hypothesis that emotional agnosia in AD patients is linked with atrophy of the amygdala and other limbic system structures.

**Poděkování:** Rádi bychom poděkovali pacientům a jejich rodinám za jejich čas a spolupráci. Tento projekt byl podpořen grantem GAČR 309/05/0693 a IGA MZ ČR 2006, NR 8931-4.

K. Bechyně<sup>1,5</sup>, A. Varjassyová<sup>1</sup>,  
D. Lodinská<sup>1</sup>, M. Vyhnaněk<sup>1</sup>,  
M. Bojar<sup>1</sup>, J. Brabec<sup>2</sup>,  
P. Petrovický<sup>2</sup>, Z. Seidl<sup>4</sup>,  
I. Schenk<sup>5</sup>, J. Hort<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Neurologická klinika 2. LF UK  
a FN v Motole, Praha

<sup>2</sup> Anatomický ústav 1. LF UK v Praze

<sup>3</sup> Neurochirurgická klinika ÚVN Praha

<sup>4</sup> Radiodiagnostická klinika

1. LF UK a VFN v Praze

<sup>5</sup> Neurologické oddělení  
Nemocnice Písek



MUDr. Jakub Hort, Ph.D.

Neurologická klinika

2. LF UK a FN v Motole

V Úvalu 84

150 06 Praha 5

e-mail: jakub.hort@seznam.cz

Přijato k recenzi: 13. 9. 2007

Přijato do tisku: 8. 9. 2008

### Klíčová slova

Alzheimerova nemoc – emoční agnozie – amygdala – MR volumetrie

### Key words

Alzheimer disease – emotional agnosia – amygdala – MR volumetry



## Úvod

Amygdala je klíčovou strukturou pro zpracovávání informací s emočním obsahem jak při samostatných stimulech, tak i v komplexních situacích [1,2]. Bylo zjištěno, že lidská amygdala je nezbytná pro správné vnímání sociálních vazeb a chování osob podle výrazu jejich tváře. Při analýze aktuálního emočního výrazu obličeje dochází ke konfrontaci s informacemi uloženými v paměti. Amygdala v tomto procesu zřejmě hraje úlohu prostředníka [3].

Pacienti s oboustrannou lézí amygdaly, např. při vzácné Urbach-Wietheho chorobě, mají při hodnocení emocí z výrazu obličeje chybný úsudek [4]. Snížená schopnost rozpoznávání emocí z výrazu tváře při poškození amygdaly se váže zejména na averzivní stimuly, jako je strach nebo hněv. Role amygdaly při zpracovávání emocionálních podnětů byla prokázána též pomocí funkčních zobrazovacích metod [5,6] a MR volumetrie [7].

Na analýze emocí participují i další limbické struktury, jako je přední cingulární kortex a pól temporálního laloku [8,9]. Vztah mezi poruchou emocionálního systému, včetně snížené schopnosti analýzy emocí, a atrofií limbického systému byl již dříve popsán. Hesslinger et al popisují signifikantní korelaci úbytku objemu hippocampu, amygdaly a pravého předního cingulárního kortexu u pacientů s hraniční poruchou osobnosti a poruchou emocionalit [10]. Další důkaz o vztahu emocionální agnozie a atrofie limbického systému přináší ve své práci Rosen a Keanová, zkoumající skupinu pacientů s frontální variantou frontotemporální demence [11,12]. Olson et al shrnují dosavadní zkušenosti s výzkumem rozpoznávání a analýzy emocí v přehledu prací vztahujících se k pólu temporálního laloku [13]. Temporální lalok je paralimbická struktura, která má podobně jako amygdala [14] též četná spojení se sensorickými systémy. Spojuje tak komplexní sensorické vjemy s emocionální odpovědí, sociální a sémantickou pamětí [13].

Mediotemporální struktury včetně amygdaly a pólu temporálního laloku jsou postiženy již v časně fázi AN. Do

klinického obrazu AN patří i narušení emocionálního vnímání a z něj plynoucí změny chování [15].

Při atroficko-degenerativní demenci se redukuje objem mozkové tkáně, především šedé hmoty. Tyto objemové změny se dají kvantifikovat pomocí MR volumetrie in vivo [16]. Porovnáním in vivo měřených objemů s výsledky neuropsychologických testů lze získat informace o vztahu měřených mozkových struktur k jejich funkci [17].

Bylo zjištěno, že atrofie amygdaly koreluje s deficitem dlouhodobé emocionální paměti u pacientů s AN [18]. U pacientů s AN byla též nalezena snížená schopnost rozpoznávat význam emoce z výrazu tváře [19]. Emocionální agnozie může být příčinou některých dalších abnormalit v chování pacientů s AN, jako je např. obsesivní a kompulzivní porucha (OCD), emocionální oploštění, ztráta soucitu a empatie. Poškození emocionálního vnímání může způsobit změny v sociálním chování, které je rozpoznáváním emocí částečně podmíněno. Z hlediska patofyziologie vzniku OCD se uvažuje o frontálním laloku a hippocampo-amygdalárním komplexu. Například Szeszko et al našli signifikantní snížení objemů amygdaly, frontálního kortexu u pacientů trpících OCD [20].

Vztahu emocionální agnozie a atrofie limbických a paralimbických struktur u pacientů s AN nebyla doposud v písemnictví věnována příliš velká pozornost. Pokud je nám známo, existuje jen jediná práce zabývající se obdobnou symptomatologií, a to u pacientů s frontotemporální demencí [11]. Naším cílem bylo zjistit, zda existuje vztah mezi emoční agnozií a atrofií amygdaly, předního cingulárního kortexu, hippocampu a pólu temporálního laloku u pacientů s AN.

## Soubor a metodika Vyšetřované osoby

Do studie bylo zařazeno 23 pacientů (13 mužů, 10 žen; věk  $67,3 \pm 7,9$ ), ambulantně navštěvujících Poradnu pro poruchy paměti při Neurologické klinice 2. LF UK a FN v Motole, kteří splnili kritéria pravděpodobné AN podle

NINDCS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) [21] a podepsali informovaný souhlas schválený etickou komisí FN v Motole. Do studie byli zařazeni pouze pacienti, kteří dosáhli v Mini Mental-State Examination (MMSE) testu 15 a více bodů. Kontrolní skupina se skládala z rodinných příslušníků pacientů nebo příbuzných ošetřujícího personálu. U 17 členů kontrolní skupiny (10 mužů, 7 žen; věk  $65,4 \pm 5,4$ ) nebyla anamnesticky zaznamenána neurologická či psychiatrická onemocnění. Tyto osoby neměly významné známky ischemie na MR a jejich skóre na Hachinského škále bylo méně než 4. Mezi vyšetřovanou a kontrolní skupinou nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly věku, pohlaví, ani dosaženého vzdělání (Mann Whitney, chí-kvadrát test).

Pacienti a členové kontrolní skupiny nejprve podstoupili vyšetření neurologické a neuropsychologické a následně vyšetření MR mozku.

## MR volumetrie

MR vyšetření mozku bylo prováděno standardní hlavovou cívkou s magnetickým polem 1.5 T (Intera Philips, Best, Nizozemí, 2004). Byla pořízena sekvence 175 kontinuálních koronárních milimetrových řezů (TR 25, TE 5, flip angle, FOV 256, image matrix 256 × 204). Oblasti měření (Region Of Interest, ROI) byly zakresleny ručně pomocí kurzoru myši (přední cingulární kortex, hippocampus, amygdala). Pól temporálního laloku byl zakreslen automaticky softwarem [22].

Zobrazení byla před měřením vždy vycentrována ve třech základních rovinách pro korekci odlišného postavení hlavy jednotlivých vyšetřovaných při pořízení MR snímku. Koronární a horizontální řezy byly orientované podle fissura longitudinalis cerebri, sagitální řezy podle spojnice commisura anterior a commisura posterior. Pro korekci individuálních rozdílů velikostí mozkových struktur byly jednotlivé výsledky měření vztaženy k intrakraniálnímu objemu (ICV). Referenční hodnota pro intrakraniální objem byla

určena ručním obkreslením okraje dura mater na úrovni prvního rostrálního řezu commissura anterior [23]. Střední čas mezi datem MR vyšetření a datem klinického vyšetření byl 0,24 měsíce pro pacienty s AN a 4,3 měsíce pro kontrolní skupinu.

#### Anatomické hranice

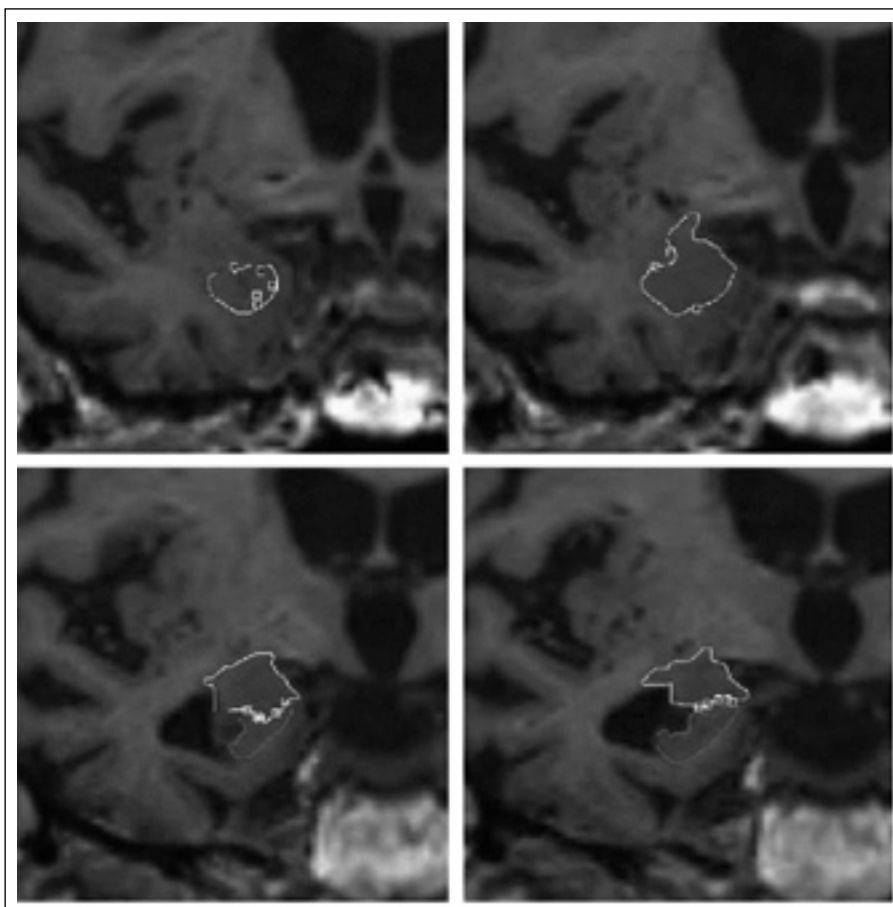
Definování anatomického ohraničení jednotlivých struktur vycházelo z rozličných zdrojů zahrnujících histologické řezy autorů (JB, PP) a neuroanatomické atlasy. Celý proces měření již byl detailně popsán dříve [24,25].

Měření objemu amygdaly odpovídá konceptu klasické amygdaly zahrnující v sobě jádra a oblasti, které jsou k ní v běžné anatomické literatuře započítávány. Přední pól amygdaly je přibližně 7 mm kaudálně od frontotemporální junkce (limen insulae) [26]. Nejprve jsme opatřili značkami přední hranici amygdaly v sagitální a transverzální rovině. Tyto značky pak byly (softwarem) převedeny do roviny koronárního pohledu. Podobným postupem jsme amygdalu ohraničili vůči hippocampu na její ventrokaudální hranici. Jakmile byla definována přední hranice amygdaly a její kaudální odlišení, pokračovali jsme v obkreslování tvaru amygdaly na jednotlivých koronárních řezech rostrokaudálně. Během celého procesu zakreslování všech ROI byly pozice kurzoru kontrolovány na projekcích ve všech třech ortogonálních rovinách (obr. 1).

Do objemu hippocampu bylo zahrnuto Cornu Ammonis 1–3, subiculum a gyrus dentatus. Kaudální část hippocampu a fornix byly z měření vyloučeny.

Pól temporálního laloku byl jako jediná struktura měřen automaticky. Hranice mezi mozkovým parenchymem a likvorem byla generována softwarem Scanview na podkladě rozdílu intenzit signálu [22]. Kaudální hranicí pro měření byl první rostrální řez frontotemporální junkce.

Přední cingulární kortex byl definován pomocí horního a dolního cingulárního sulku. Za jeho kaudální hranici byl považován první rostrální řez, na kterém bylo možné definovat cavum septi pellucidi,



Obr. 1. Manuální ohraničení amygdaly v koronárních řezech u pacienta s AN.

přední hranici jsme určili ze sagitální projekce pomocí bodů, podobně jak bylo popsáno u amygdaly. Při měření bylo využito všech tří ortogonálních projekcí.

#### Variabilita měření

Všechna volumetrická vyšetření byla zpracována dvěma členy týmu (KB a AV), školenými ve volumetrické technice, a slepě ke klinickým datům. 10 subjektů bylo měřeno opakovaně pro stanovení spolehlivosti měření. Intraindividuální koeficienty spolehlivosti (průměr absolutní hodnoty rozdílu mezi dvěma měřeními dělený jejich průměrem) byly pro měření intrakraniálního objemu 0,99, pro nekorigovaný objem amygdaly 0,92, pro nekorigovaný objem hippocampu 0,94 a pro nekorigovaný objem předního cingulárního kortexu 0,81.

#### Neuropsychologické testy

Neuropsychologické vyšetření zahrnovalo Mini Mental-State Examination (MMSE)

[27], deklarativní paměť byla testována modifikovanou verzí Grober-Buschkeova testu [28], k testování vizuální paměti byl použit Bentonův test [29].

Součástí baterie byl dále test identifikace známých a neznámých tvář a test identifikace emocí podle výrazu obličeje.

#### Bentonův vizuální retenční test, administrace A

Test sleduje vizuální percepci a paměť. Je koncipovaný jako předkládání jednodušších geometrických obrazců při definovaném časovém limitu 10 s. Následně je vyšetřovaný požádán o reprodukci obrazce na papír bez časového omezení. Hodnotí se forma, tvar a aranžmá výsledné kopie.

#### Modifikovaný test

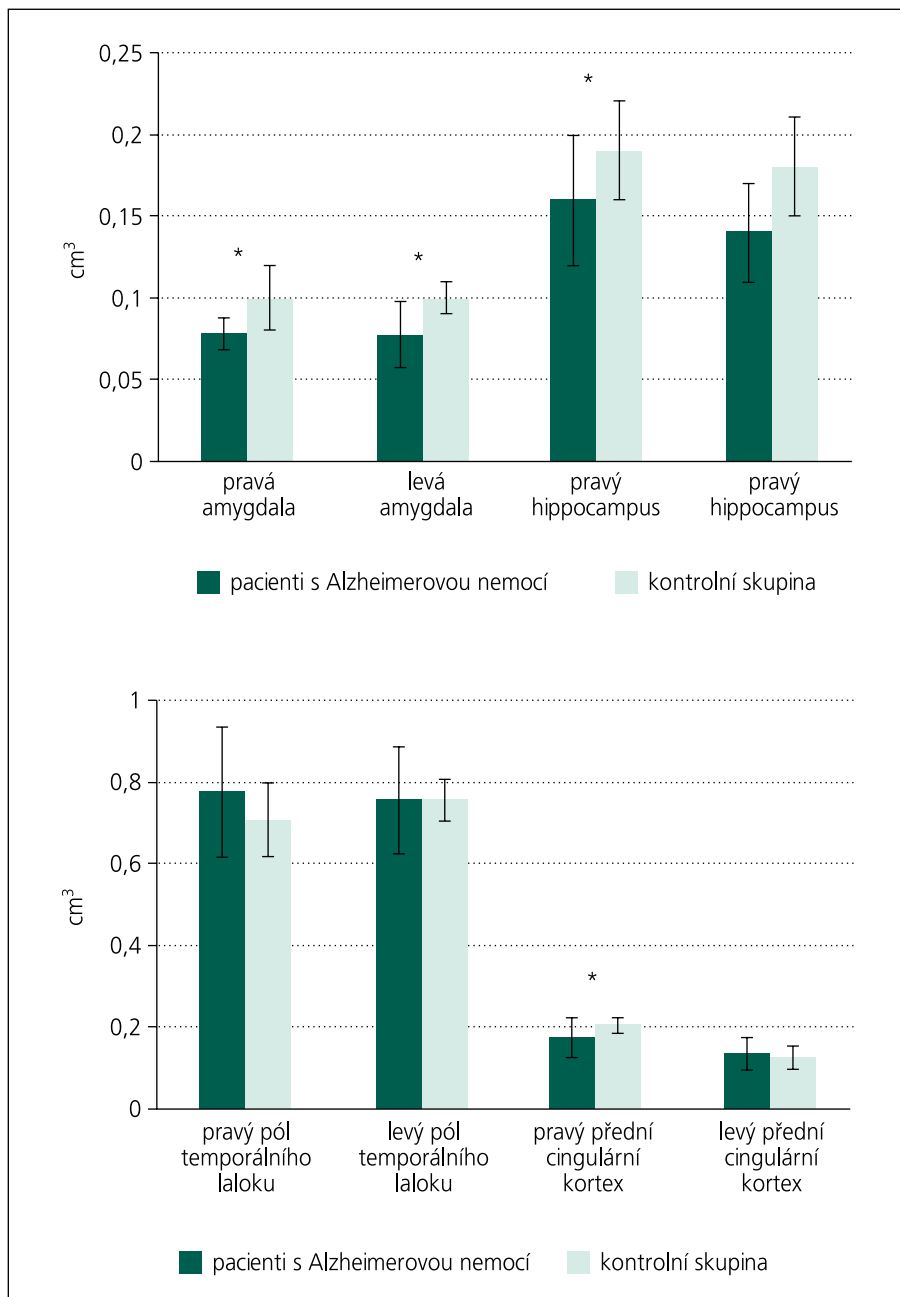
##### Grober-Buschke, test 16 slov

Při testu se používá sada 16 obrázků předmětů, zvířat apod. V iniciální fázi testu jsou vyšetřovanému předkládány

**Tab. 1. Srovnání výsledků neuropsychologických testů u nemocných s AN a kontrolní skupiny.**

|                         | Pacienti s AN    | Kontrolní skupina |
|-------------------------|------------------|-------------------|
| MMSE                    | 20,95 ± 4,79**   | 30                |
| 16 slov                 | 8,31 ± 3,18**    | 15,9 ± 0,3        |
| Bentonův A test         | 7,1 ± 2,27*      | 9,5 ± 0,92        |
| rozeznávání emocí       | 15,55 ± SD 3,9** | 19,6 ± 2,7        |
| test identifikace tváří | 16,0 ± 2,62*     | 18,4 ± 1,1        |

\*p < 0,05; \*\*p < 0,01



**Graf 1. Rozdíly mezi relativními objemy mozkových struktur u nemocných s AN v porovnání s kontrolní skupinou. Statisticky významné rozdíly jsou vyznačeny hvězdičkou (p < 0,01).**

obrázky v sériích po čtyřech a je vyzván, aby obrázky pojmenoval. Následně jsou obrázky zakryty a pacient je vyzván, aby pojmenování zopakoval.

Proces se opakuje v jednotlivých sériích, dokud vyšetřovaný není schopen najednou vyjmenovat všechna čtyři vyobrazení. Po absolvování všech čtyř sérií je vyšetřovaný vyzván, aby si vybavil, co vše na obrázcích viděl, nejprve bez nápovědy a následně s možnou nápovědou.

**Identifikace známých a neznámých tváří**

Vycházeli jsme z práce Keanové et al [12]. Pro naše účely vytvořený test jsme validizovali na skupině 20 zdravých dobrovolníků. 10 veřejnosti známých tváří (prezident republiky, předseda vlády, populární umělci) a 10 neznámých tváří bylo předkládáno ve fixním pseudorandomizovaném pořadí. Pacienti byli dotazováni, zda je jim osoba na obrázku známa či ne. Výsledné skóre testu bylo stanoveno podle počtu správných odpovědí. Maximum činilo 20 bodů.

**Rozpoznání emocí podle výrazu obličeje**

Pro sérii jsme použili 24 fotografií z Ekman-Friesenova souboru [30] reprezentující šest základních emocí – štěstí, překvapení, strach, smutek, znechucení a hněv.

Každá ze šesti emocí byla vyobrazena na čtyřech fotografiích. Vybraná série byla vyhodnocena na normální populaci jako nejreprezentativnější [31]. Fotografie byly prezentovány po jedné ve fixním pseudorandomizovaném pořadí. Účastník byl vyzván, aby přiřadil ke každému předkládanému obličeji jednu z uvedených šesti možností vyznačených pod každou fotografií.

**Statistická analýza**

Ke zjišťování rozdílů v neuropsychologických testech a rozdílů v regionálních mozkových objemech (korigovaných k ICV) bylo použito Mann-Whitney U testu. Ke stanovení případného vztahu mezi regionálními mozkovými objemy a výsledky neuropsychologických testů, identifikačním testem a testem rozeznávání emocí byl použit Spearmanův koeficient.

Tab. 2. Korelace výsledků neuropsychologických testů s regionálními mozkovými objemy.

|         | Lamygd | Pamygd       | Lhip         | Phip         | Ltemp | Ptemp | Lcing | Pcing |
|---------|--------|--------------|--------------|--------------|-------|-------|-------|-------|
| MMSE    | 0,30   | <b>0,49*</b> | <b>0,61*</b> | <b>0,55*</b> | 0,27  | 0,31  | 0,19  | 0,22  |
| 16 slov | 0,00   | 0,24         | <b>0,62*</b> | <b>0,51*</b> | 0,36  | 0,41  | 0,19  | 0,30  |
| Benton  | 0,00   | 0,46         | <b>0,53*</b> | 0,46         | 0,33  | 0,40  | 0,14  | 0,31  |

\*korelace na hladině  $p < 0,05$ , hodnoty  $r$  jsou v takovém případě vtištěny tučně; \*\*korelace na hladině  $p < 0,01$ , hodnoty  $r$  jsou v takovém případě vyznačeny tučně a kurzívou; hodnoty jsou vyjádřením Spearmanova korelačního koeficientu; L – levá, P – pravá; amygd – amygdala, hip – hippocampus, temp – pól temporálního laloku, cing – přední cingulární kortex

Tab. 3. Korelace regionálních mozkových objemů s počtem jednotlivých rozpoznávaných emocí.

|            | Lamygd        | Pamygd        | Lhip          | Phip          | Ltemp | Ptemp | Lcing | Pcing |
|------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------|-------|-------|-------|
| šťěstí     | <b>0,54**</b> | -0,11         | -0,3          | 0,05          | -0,25 | 0,17  | 0,21  | 0,09  |
| překvapení | 0,04          | 0,14          | 0,07          | 0,05          | -0,15 | -0,23 | 0,17  | 0,07  |
| smutek     | 0,25          | <b>0,34*</b>  | 0,11          | 0,3           | 0,01  | 0,06  | 0,15  | -0,13 |
| hněv       | <b>0,49*</b>  | <b>0,56**</b> | <b>0,58**</b> | <b>0,55**</b> | -0,11 | 0,00  | 0,04  | 0,28  |
| strach     | 0,3           | 0,29          | 0,01          | 0,05          | -0,25 | -0,28 | -0,05 | 0,30  |
| znechucení | 0,34          | 0,13          | 0,19          | 0,07          | 0,3   | -0,12 | -0,08 | -0,01 |
| celkem     | <b>0,54**</b> | 0,32          | 0,28          | 0,27          | 0,1   | 0,05  | 0,12  | 0,20  |

\*korelace na hladině  $p < 0,05$ , hodnoty  $r$  jsou v takovém případě vtištěny tučně; \*\*korelace na hladině  $p < 0,01$ , hodnoty  $r$  jsou v takovém případě vyznačeny tučně a kurzívou; hodnoty jsou vyjádřením Spearmanova korelačního koeficientu; L – levá, P – pravá; amygd – amygdala, hip – hippocampus, temp – pól temporálního laloku, cing – přední cingulární kortex

## Výsledky

Podle očekávání byly výsledky v MMSE u AN nižší než v kontrolní skupině; podobných výsledků bylo dosaženo i v testech deklarativní paměti (tab. 1).

Emocionální rozpoznávání bylo u AN postiženo specificky pro negativní emoce. V celkovém skóre testu rozpoznávání emocí byly signifikantní rozdíly mezi oběma skupinami: průměr kontrolní populace 19,6 z 24 ( $\pm 2,7$ ) a 15,55 ( $\pm 3,9$ ,  $p < 0,05$ ) u pacientů s AN.

Regionální objemy mozku byly v kontrolní skupině signifikantně větší, s výjimkou pólu temporálního laloku a levého předního cingulárního kortexu (graf 1).

Nalezli jsme korelaci mezi objemem pólu levého temporálního laloku s výsledky testu identifikace známých a neznámých tváří ( $p < 0,05$ ). Objemy pravého a levého hippocampu korelovaly s výsledky testů na deklarativní paměť. Nenašli jsme žádný významný vztah mezi výsledky testů deklarativní paměti a naměřenými amygdalárními objemy (tab. 2).

Korelační analýza testu rozpoznávání emocí prokázala několik signifikantních výsledků ve vztahu k některým ROI (tab. 3): změny objemu levé amygdaly korelovaly s rozeznáváním šťěstí ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,01$ ), hněvu ( $r = 0,49$ ,  $p < 0,05$ ) a s celkovým skóre v testu rozeznávání emocí ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,01$ ); změny objemu pravé amygdaly korelovaly se smutkem ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,05$ ) a hněvem ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,01$ ). Zjistili jsme též vztah mezi objemy obou hippocampů a rozpoznáváním hněvu ( $r = 0,55$  pro pravý,  $0,58$  pro levý,  $p < 0,01$ ).

## Diskuze

Cílem této studie bylo prozkoumat možný vztah mezi emocionální agnozií a regionálními mozkovými objemy u pacientů s AN.

Některé volumetrické studie používají metodu Voxel Based Morphometry (VBM, morfometrie založená na voxelích). VBM metoda je automatická, a tudíž opakovaná měření nejsou zatížena intraindividuální chybou, avšak její výsledky nemusí být vždy s manuálním

měřením srovnatelné. Její limity se objevují především při měření oblastí s vysokou anatomickou variabilitou. Manuální metoda volumetrie je tedy v případě anatomicky složitých struktur, jakými je amygdala nebo hippocampus, stále považována za zlatý standard měření [32].

Naším měřením nebyl zjištěn významný rozdíl v objemech pólu temporálního laloku a levého předního cingulárního kortexu mezi pacienty s AN a kontrolní skupinou. Důvodem může být vysoká anatomická variabilita cingulárního gyru [33], která výrazně snižuje spolehlivost volumetrického měření. Absence rozdílu v objemech pólu temporálního laloku mezi skupinou s AN a kontrolní skupinou může souviset s faktem, že jsme testovali pacienty v časných fázích AN, a neurodegenerativní změny tudíž ještě nepostihly neokortex temporálního laloku v takové intenzitě, aby změny objemu byly rozlišitelné na MR.

Korelace hippocampálních objemů a paměťových testů byly ve shodě s výsledky předcházejících volumetrických studií [23,34]. Nepřítomnost korelace

mezi objemy amygdaly a testem Grober-Buschke a Bentonovým může být způsobena méně vyjádřenou účastí amygdaly v procesech deklarativní paměti.

Výsledky testu identifikace tváří byly ve významné korelaci s atrofií pólu temporálního laloku, avšak vztah mezi atrofií pólu temporálního laloku a emoční agnozií jsme nenašli. Tento výsledek lze interpretovat tak, že pól temporálního laloku se může účastnit procesu identifikace tváří, ale není zahrnut do procesu rozpoznávání emocí z výrazu tváře. Některé funkční neurovizuální studie používající fMR a PET metodu porovnávaly aktivizaci temporálního laloku ve vztahu s vizuálním podnětem obličeje. Obličeje důvěrně známých lidí a rodinných příslušníků vyvolávaly vyšší aktivitu temporálního laloku než obličeje cizích lidí [35,36]. Olson et al uvádějí, že pól temporálního laloku hraje zásadní roli při asociaci specifických vzpomínek ve vztahu k obličejům. Dále se také spoluúčastní emocionálního zpracovávání jednotlivých sensorických vjemů, ale pouze pokud jsou dostatečně komplexní (hudba, humor, film atd.). Při rozpoznávání emocí z výrazu obličeje není zřejmě funkce temporálního pólu dominantní [13].

Stupeň emoční agnozie koreloval s atrofií ROI pouze v případě amygdaly a hippocampu. Našli jsme rozdíly v lateralitě atrofie amygdaly a sníženou schopností rozpoznávat některé emoce: štěstí v případě levé, hněv v případě pravé amygdaly. Funkční vztah mezi levou amygdalou a rozpoznáváním štěstí byl demonstrován již v minulosti [37,38]. Tato zjištění jsou stejná jako u autorů, kteří lokalizují pozitivní emoce do levé hemisféry [38]. Rozpoznání hněvu korelovalo s atrofií pravé i levé amygdaly a hippocampu. Je ale nutné poznamenat, že nebyla provedena korekce na počet měření v případě korelací.

Hippocampus a amygdala vytvářejí reciproční spojení a jejich interakce je nedílnou součástí procesů emoční paměti [39,40]. Nicméně deficit emoční paměti je u AN více vztažen k míře poškození amygdaly než hippocampu [7]. V práci Rosena et al byla snížena schopnost rozpoznávání emocí z výrazu tváře sdružená s bilaterální atrofií amygdaly u nemoc-

ných s temporální variantou FTD [41]. Podmínka oboustranné atrofie amygdaly byla splněna i v našem souboru.

H. Burnhamová srovnávala skupinu 13 pacientů s AN s 13člennou kontrolní skupinou zdravých jedinců v rozpoznávání jednotlivých emocí (smutek, znechucení, strach, štěstí, zloba a překvapení) ve dvou variantách testů. První test obsahoval přiřazování pojmenování emocí podle výrazu obličeje na fotografii, ve druhém testu bylo úkolem párovat fotografie tváří vyjadřující identickou emoci. Pacienti s AN dosáhli v obou variantách testu horších výsledků, avšak signifikantní rozdíl mezi kontrolní skupinou a pacienty s AN byl zjištěn pouze v úkolu párování fotografií obličejů se stejným emocionálním výrazem. Ačkoliv testovaný soubor byl malý a pacienti s AN neměli stejný stupeň demence, práce prokazuje specifickou emoční agnozií u diagnózy AN [42]. Důvod, proč i v prvním testu nebyl nalezen dostatečný statistický rozdíl mezi pacienty a kontrolní skupinou, by se dal vysvětlit i malým počtem vyšetření.

Podle některých studií je příčinou emoční agnozie u nemocných s AN spíše narušení celkových kognitivních schopností než selektivní porucha rozpoznávání emocí [43,44]. Z tohoto důvodu jsme zahrnuli do vyšetřovací baterie vedle testu rozpoznávání emocí i test identifikace známých a neznámých tváří. Pacienti s AN dosáhli v testu rozpoznávání emocí výrazně horších výsledků než v testu identifikace známých a neznámých tváří.

Ve studii Killgoreho a Yurgelun-Todda byla prokázána asociace mezi rozpoznáváním tváří vyjadřujících štěstí a aktivací přední části gyrus cinguli a amygdaly a mezi rozpoznáváním hněvu s částečnou aktivací levého cingulárního gyru [45]. Naše měření oproti tomu nezjistila vztah mezi atrofií pravého, resp. levého předního cingulárního kortexu a výsledky v testech emoční paměti. Na tento výsledek je však třeba hledět obezřetně vzhledem k nízké spolehlivosti měření v případě cingulárního kortexu.

U povšechné atrofie mozku v rámci AN je hodnocení vztahu mezi atrofií amygdaly a emoční agnozií obtížné, avšak námi nalezený významný vztah

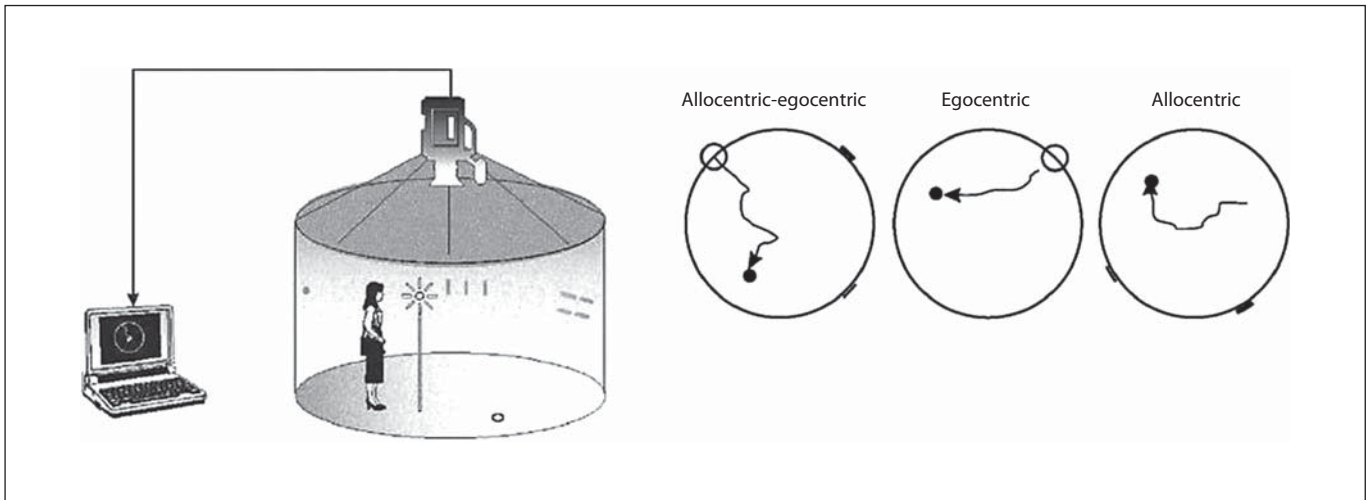
mezi amygdalární atrofií a sníženou schopností rozeznávat některé emoce u pacientů s AN podporuje hypotézu, že vazba mezi atrofií amygdaly a deficitem v rozeznávání emocí u AN existuje.

## Literatura

1. Anderson AK, Phelps EA. Lesions of the human amygdala impair enhanced perception of emotionally salient events. *Nature* 2001; 411(6835): 305–309.
2. McGaugh JL, Ferry B, Vazdarjanova A, Roozendaal B. Amygdala: role in modulation of memory storage. In: Aggleton JP (ed). *The Amygdala: A Functional Analysis*. New York: Oxford University Press 2000: 391–424.
3. Damasio AR. On some functions of the human prefrontal cortex. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 769: 241–251.
4. Markowitsch HJ, Calabrese P, Würker M, Durwen HF, Kessler J, Babinsky R et al. The amygdala's contribution to memory – a study on two patients with Urbach-Wiethe disease. *Neuroreport* 1994; 5(11): 1349–1352.
5. Morris JS, Ohman A, Dolan RJ. Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala. *Nature* 1998; 393(6684): 467–470.
6. Anderson AK, Phelps EA. Expression without recognition: contributions of the human amygdala to emotional communication. *Psychol Sci* 2000; 11(2): 106–111.
7. Mori E, Ikeda M, Hirono N, Kitagaki H, Imamura T, Shimomura R. Amygdalar volume and emotional memory in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1999; 156(2): 216–222.
8. Blair RJ, Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Dolan RJ. Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain* 1999; 122(5): 883–893.
9. Dolan RJ, Fletcher P, Morris J, Kapur N, Deakin JF, Frith CD. Neural activation during covert processing of positive emotional facial expressions. *Neuroimage* 1996; 4(3): 194–200.
10. Hesslinger B, Tebartz van Elst L, Thiel T, Haegele K, Henning J, Ebert D. Frontoorbital volume reductions in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett* 2002; 328(3): 319–321.
11. Rosen HJ, Perry RJ, Murphy J, Kramer JH, Mychack P, Schuff N et al. Emotion comprehension in the temporal variant

- of frontotemporal dementia. *Brain* 2002; 125(10): 2286–2295.
12. Keane J, Calder AJ, Hodges JR, Zoumy AW. Face and emotion processing in frontal variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* 2002; 40(6): 655–665.
  13. Olson IR, Plotzker A, Ezzyat Y. The Enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain* 2007; 130(7): 1718–1731.
  14. Gloor P, Olivier A, Quesney LF, Andermann F, Horowitz S. The role of the limbic system in experiential phenomena of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1982; 12(2): 129–144.
  15. Zola-Morgan S, Squire LR, Alvarez-Royo P, Clower RP. Independence of memory functions and emotional behavior: separate contributions of the hippocampal formation and the amygdala. *Hippocampus* 1991; 1(2): 207–220.
  16. Horínek D, Varjassyová A, Hort J. Magnetic resonance analysis of amygdala volume in Alzheimer's disease. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20(3): 273–277.
  17. Horínek D, Petrovický P, Hort J, Krásenský J, Brabec J, Bojar M et al. Amygdala volume and psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: an MR analysis. *Acta Neurol Scand* 2006; 113(1): 40–45.
  18. Mori E, Ikeda M, Hirono N, Kitagaki H, Imamura T, Shimomura R. Amygdala volume and emotional memory in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1999; 156(2): 216–222.
  19. Lavenu I, Pasquier F, Lebert F, Petit H, Van der Linden M. Perception of emotion in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13(2): 96–101.
  20. Szeszko PR, Robinson D, Alvir JMJ, Binder RM, Lencz T, Ashtari M et al. Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(10): 913–919.
  21. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34(7): 939–944.
  22. Rasova K, Krasensky J, Havrdova E, Obenberger J, Seidl Z, Dolezal O et al. Is it possible to actively and purposely make use of plasticity and adaptability in the neurorehabilitation treatment of multiple sclerosis patients? A pilot project. *Clin Rehabil* 2005; 19(2): 170–181.
  23. Laakso MP, Soininen H, Partanen K, Lehtovirta M, Hallikainen M, Hänninen T et al. MRI of the hippocampus in Alzheimer's disease: sensitivity, specificity, an analysis of the incorrectly classified subjects. *Neurobiol Aging* 1998; 19(1): 23–31.
  24. Brabec J. Jednoduchá metoda stanovení velikosti striata pro klinické diagnostické účely. *Cesk Slov Neurol N* 2005; 68/101(3): 179–182.
  25. Hořínek D, Hort J, Brabec J, Bojar M, Krásenský J, Seidl Z et al. Objem amygdaly je snížen u nemocných s Alzheimerovou chorobou. *Cesk Slov Neurol N* 2005; 68/101(4): 235–240.
  26. Amaral DG, Insausti R. The human hippocampal formation. In: Paxinos G (ed). *The Human Nervous System*. San Diego: Academic Press 1990: 711–755.
  27. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. „Mini-mental State“. A practical method for the grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975(3); 12: 189–198.
  28. Buschke H. Cued recall in amnesia. *J Clin Neuropsychol* 1984; 6(4): 433–440.
  29. Benton AL. *Revised Visual Retention Test: clinical and experimental applications*. Iowa City: State University of Iowa 1955.
  30. Ekman P, Friesen WV. *Pictures of facial affect*. Palo Alto CA: Consulting Psychologists Press 1976.
  31. Gray JM, Young AW, Barker WA, Curtis A, Gibson D. Impaired recognition of disgust in Huntington's disease gene carriers. *Brain* 1997; 120(11): 2029–2038.
  32. Tisserand DJ, Pruessner JC, Sanz Arigita EJ, van Boxtel MP, Evans AC, Jolles J et al. Regional frontal cortical volumes decrease differentially in aging: An MRI study to compare volumetric approaches and voxel-based morphometry. *Neuroimage* 2002; 17(2): 657–669.
  33. Paus T, Tomaiuolo F, Otaky N, MacDonald D, Petrides M, Atlas J et al. Human cingulate and paracingulate sulci: pattern, variability, asymmetry, and probabilistic map. *Cereb Cortex* 1996; 6(2): 207–214.
  34. Jack CR jr, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999; 52(7): 1397–1403.
  35. Gorno-Tempini ML, Price CJ, Josephs O, Vandenberghe R, Cappa SF, Kapur N et al. The neural systems sustaining face and proper-name processing. *Brain* 1998; 121(11): 2103–2118.
  36. Leveroni CL, Seidenberg M, Mayer AR, Mead LA, Binder JR, Rao SM. Neural systems underlying the recognition of familiar and newly learned faces. *J Neurosci* 2000; 20(2): 878–886.
  37. Schneider F, Grodd W, Weiss U, Klose U, Mayer KR, Nägele T et al. Functional MRI reveals left amygdala activation during emotion. *Psychiatry Res* 1997; 76(2–3): 75–82
  38. Canli T. Hemispheric asymmetry in the experience of emotion: a perspective from functional imaging. *Neuroscientist* 1999; 5: 201–207.
  39. Pitkänen A. Connectivity of the rat amygdaloid complex. In: Aggleton JP (ed). *The Amygdala: A Functional Analysis*. Oxford: Oxford University Press 2000: 31–115.
  40. Richardson MP, Strange B, Dolan RJ. Encoding of emotional memories depends on the amygdala and hippocampus and their interactions. *Nat Neurosci* 2004; 7(3): 278–285.
  41. Rosen HJ, Perry RJ, Murphy J, Kramer JH, Mychack P, Schuff N et al. Emotion comprehension in the temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2002; 125(10): 2286–2295.
  42. Burnham H, Hogervorst E. Recognition of facial expressions of emotion by patients with dementia of the Alzheimer type. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18(1): 75–79.
  43. Whitwell JL, Sampson EL, Watt HC, Harvey RJ, Rossor MN, Fox NC. A volumetric magnetic resonance imaging study of the amygdala in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 20(4): 238–244.
  44. Boccardi M, Sabatoli F, Laakso MP, Testa C, Rossi R, Beltramello A et al. Frontotemporal dementia as a neural system disease. *Neurobiol Aging* 2005; 26(1): 37–44.
  45. Killgore WD, Yurgelun-Todd DA. Activation of the amygdala and anterior cingulate during nonconscious processing of sad versus happy faces. *Neuroimage* 2004; 21(4): 1215–1223.

KARGER



**Fig. 1.** The BVA – spatial navigation experimental room setting.

ences, a variant of Morris water maze for humans was invented [3] called the Blue Velvet Arena (BVA). Our aim was to test three hypotheses: (a) differences between aMCI patients according to Petersen's concept, (b) differences between aMCI patients according to Dubois' concept, and (c) differences between E4+ and E4- aMCI patients.

## Subjects and Methods

### Subjects

All subjects were examined by MRI, neurological and medical evaluation, semi-structured interview and extensive neuropsychological testing. Subjects were excluded if they scored more than 5 points on the Global Deterioration Scale or more than 4 points on the Hachinski scale.

Patients were classified into three groups. (1) Mild to moderate AD group ( $n = 21$ ). They fulfilled DSM-IV criteria for dementia and NINCDS-ADRDA criteria for probable AD. (2) Patients with MCI ( $n = 49$ ). They fulfilled Petersen's criteria [4], and were subclassified into following groups: naMCI ( $n = 7$ ) with impairment only in the nonmemory domain, and aMCI with score lower than 1.5 SE only in memory tests, aMCI<sub>sd</sub> ( $n = 11$ ) or in multiple domains – aMCI<sub>md</sub> ( $n = 31$ ). The aMCI group was also stratified, using the cued recall procedure in Grober and Buschke's test according to Dubois' criteria [5], as memory impairment of the hippocampal type – HaMCI ( $n = 10$ ) and isolated retrieval impairment – NHaMCI ( $n = 32$ ). The aMCI group was also stratified according to ApoE4 status, where blood samples were collected to determine ApoE genotype, into ApoE4+ ( $n = 12$ ) and E4- ( $n = 30$ ) groups. (3) Volunteers with no memory impairment who served as controls ( $n = 28$ ).

### Grober and Buschke's Test

This verbal memory test consists of 16 items presented on four individual cards (four items per card), where a semantic cue is given and the subject is asked to identify the picture on the card. Then the card is removed and immediate recall is tested by again providing the cue and asking to recall the item. After all four cards have been presented, the subject has to recall as many of the items as possible without any cues. When the patient cannot recall any additional items, appropriate cues for the remaining items are provided. This test takes advantage of the finding that subjects with frontal lobe impairment benefit from strategies that facilitate the retrieval of information (e.g. reminder cues), whereas patients with HaMCI show significantly less benefit from these strategies.

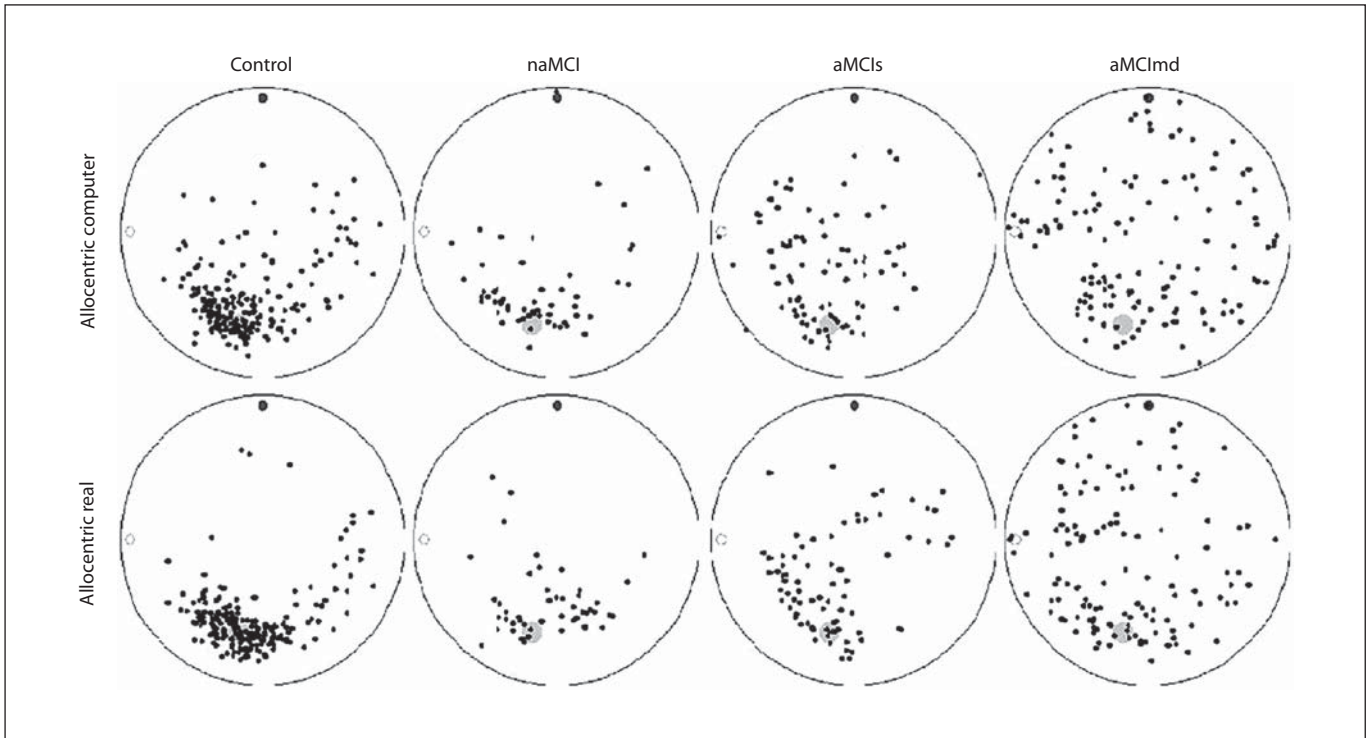
### Testing Apparatus

The BVA (fig. 1) is a circular tent 2.9 m in diameter made of a 2.8-meter-high dark blue velvet curtain. Position of an infrared LED diode is recorded by a computerized tracking system connected to a TV camera fixed above the centre of the arena. Two signs on the arena wall are used as navigational cues. Unless they are turned on, the signs are invisible to the subject. The different sign is used as a start location. In the computer version, a map view of the arena was projected on a computer screen and the subject moved the cursor with a mouse.

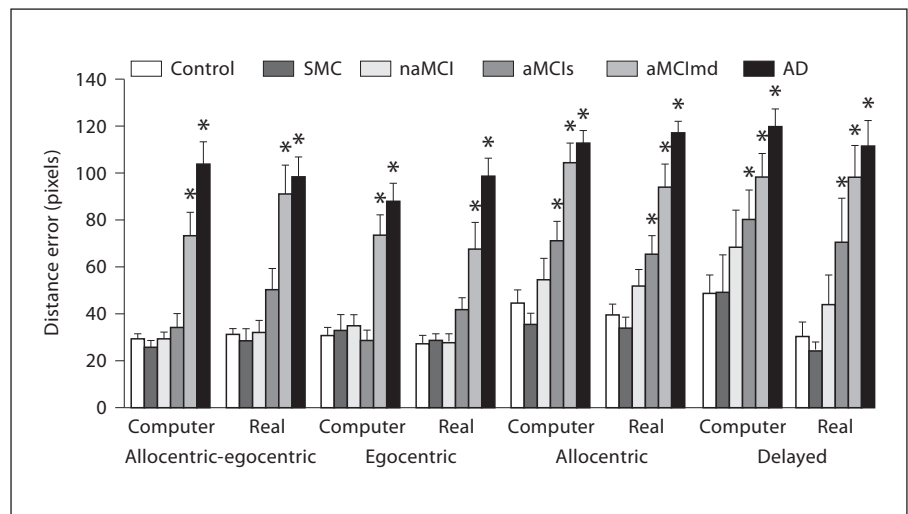
### The Hidden Goal Task

This task is to locate an invisible goal. It separates the alloentric from the egocentric way of navigation by providing either the start position and/or two navigational cues to the subject. The Hidden Goal Task includes the computer and the real space version in four phases. Each phase of the test consists of 8 trials with the start-cue-goal configuration in eight different rotations. The subject is shown the correct position of the goal at the beginning of the test and after the each trial. In the real version, correct location of the goal is marked by a laser pointer





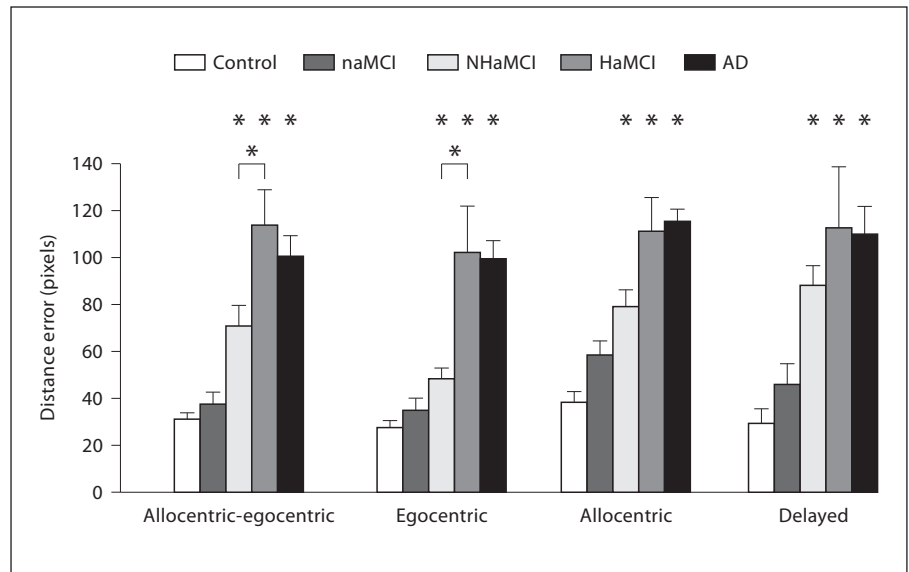
**Fig. 2.** Hit pattern in the allocentric subtest.



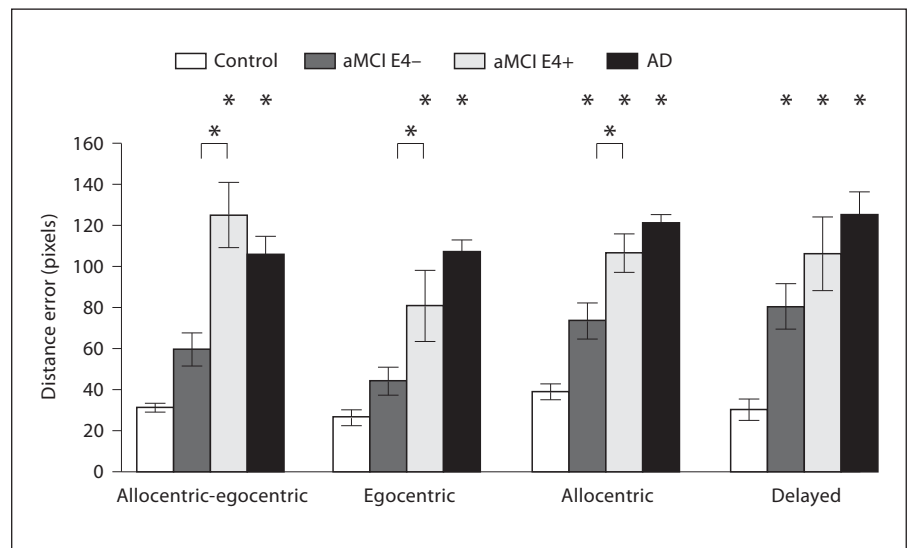
**Fig. 3.** Between-group differences according to Petersen's concept. SMC = Subjective memory complaints.

projecting a small red circle on the arena floor. The subject is instructed to remember the goal location relative to the start position and/or the orientation cues on the wall. In phase 1 (allocentric + egocentric), both the start-goal relationship and the relative positions of the two orientation cues can be used to locate the goal for eight trials. In phase 2 (egocentric), only the start position can be used to locate the goal. In phase 3 (allocen-

tric), only the two orientation cues can be used for navigation. This time, each trial starts from a different start location relative to the goal. In the last phase (allocentric delayed), the effect of the 30-min time delay is measured. Performance on each trial is measured by the distance error between the subject's choice and the actual goal location.



**Fig. 4.** Between-group differences according to Dubois' concept.



**Fig. 5.** Between-group differences according to ApoE4 status.

## Results

The AD and aMCI<sub>md</sub> groups were impaired in all subtests ( $p < 0.001$ ). The aMCI<sub>sd</sub> group was impaired in the allocentric and delayed subtests ( $p < 0.022$ ). No differences were found in the performance of the naMCI group (all  $p < 0.127$ ; fig. 2, 3). There were substantial differences between the HaMCI and NHaMCI groups. The HaMCI group performed worse than the NHaMCI group in the allocentric-egocentric and egocentric subtests ( $p < 0.004$ ), and in the allocentric subtest the difference approached statistical significance ( $p = 0.069$ ; fig. 4). The HaMCI group was impaired in all spatial navigation

subtests (all  $p < 0.001$ ) and did not differ from the AD group in any subtests (fig. 4). The impairment in the NHaMCI group was not as severe as in the previous groups ( $p < 0.05$ ), and this group outperformed the AD group in all subtests ( $p < 0.003$ ) except the delayed one ( $p = 0.225$ ). The aMCI E4+ group performed worse than the aMCI E4- group in all subtests ( $p < 0.002$ ; fig. 5). The aMCI E4+ group performed worse than the control group in all subtests (all  $p < 0.001$ ) and was similar to the AD group (all  $p < 0.001$ ). The aMCI E4- group was impaired only in the allocentric and delayed subtests ( $p = 0.002$ ; fig. 5).

## Conclusions

We have found that aMCI patients form a very heterogeneous population, where spatial memory or cued recall examination can add more value to aMCI classification. The differences in spatial navigation observed in the aMCI subgroups in relation to ApoE4 status are in agreement with results yielded in animal research [6] and with controversial results yielded in bapineuzumab or rosiglitazone clinical trials. As our method has been found

helpful in the diagnosis of MCI patients [7, 8] we are developing computer tests which can be used in a broader clinical setting.

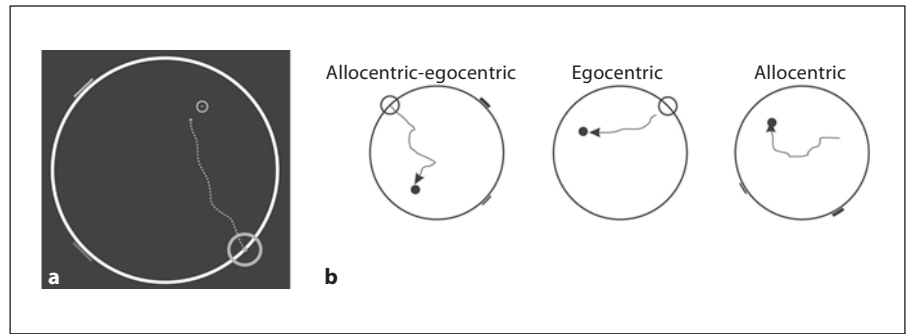
## Acknowledgements

Supported by the Grant Agency of the Czech Republic grants 309/09/1053 and 309/09/0286.

## References

- 1 Mapstone M, Steffenella TM, Duffy CJ: A visuospatial variant of mild cognitive impairment: getting lost between aging and AD. *Neurology* 2003;60:802–808.
- 2 Monacelli AM, Cushman LA, Kavcic V, Duffy CJ: Spatial disorientation in Alzheimer's disease: the remembrance of things passed. *Neurology* 2003;61:1491–1497.
- 3 Kalova E, Vlcek K, Jarolimova E, Bures J: 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. *Behav Brain Res* 2005;159:175–186.
- 4 Petersen RC: Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183–194.
- 5 Dubois B, Albert ML: Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol* 2004;3:246–248.
- 6 Raber J, Wong D, Yu G-Q, Buttini M, Mahley RW, Pitas RE, Mucke L: Alzheimer's disease: apolipoprotein E and cognitive performance. *Nature* 2000;404:352–354.
- 7 Hort J, Laczó J, Vyhnanek M, Bojar M, Bures J, Vlcek K: Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:4042–4047.
- 8 Laczó J, Anđel R, Vlček K, Maňoška V, Vyhnanek M, Tolar M, Bojar M, Hort J: Spatial navigation and APOE in amnesic mild cognitive impairment. Submitted to *Neurology*.





**Fig. 1.** The virtual 2-dimensional computer version of the HGT. **a** The computer screen view with the largest circle representing the arena, the small circle in the arena representing the goal position, the mid-size circle on the arena perimeter representing the start position and the two lines on the arena perimeter represent-

ing the cues. The line representing tracking by a subject between the start and the goal positions is depicted. **b** The scheme of the first 3 individual subtasks: alloentric-egocentric, egocentric and alloentric. The delayed subtask (not shown here) is the same as the alloentric subtask.

with aMCI of the hippocampal type (HaMCI). The HaMCI patients had characteristically poorer performance on both spatial navigation accuracy and learning as compared to nonhippocampal aMCI (NHaMCI) patients across trials, and they resembled patients with mild AD in their performance. On the contrary, NHaMCI patients performed more similar to normal controls. We hypothesized that the virtual (2-dimensional computer) and real-space versions of the HGT would show similar results.

## Subjects and Methods

### Subjects

All subjects underwent neurological, internal and laboratory evaluation, 1.5-tesla magnetic resonance imaging, clinical and neuropsychological testing. Participants with depression were excluded. Patients were classified based on the clinical criteria and results of the neuropsychological tests [4] into the mild AD and aMCI groups. Patients in the mild AD group ( $n = 21$ ; age  $75.9 \pm 5.6$  years; 81% female; education  $12.3 \pm 3.3$  years; MMSE score  $23.1 \pm 3.7$ ) met the DSM-IV-TR criteria for dementia and the NINCDS-ADRDA criteria for probable AD [6]. Patients in the aMCI group ( $n = 42$ ) met the criteria for MCI [7]. Subsequently, they were stratified based on the type of memory impairment according to the criteria set forth by Dubois and Albert [8] into HaMCI and NHaMCI. In agreement with these criteria, both the HaMCI and NHaMCI groups presented impairment in free verbal memory recall on the Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) [9], but memory performance in the NHaMCI group was improved or normalized by a category cue, reflecting isolated retrieval impairment. On the other hand, the HaMCI group exhibited only marginal memory improvement with cueing, reflecting encoding and consolidation deficits [4]. The HaMCI group included 10 subjects (age  $77.3 \pm 10.8$  years; 40% female; education

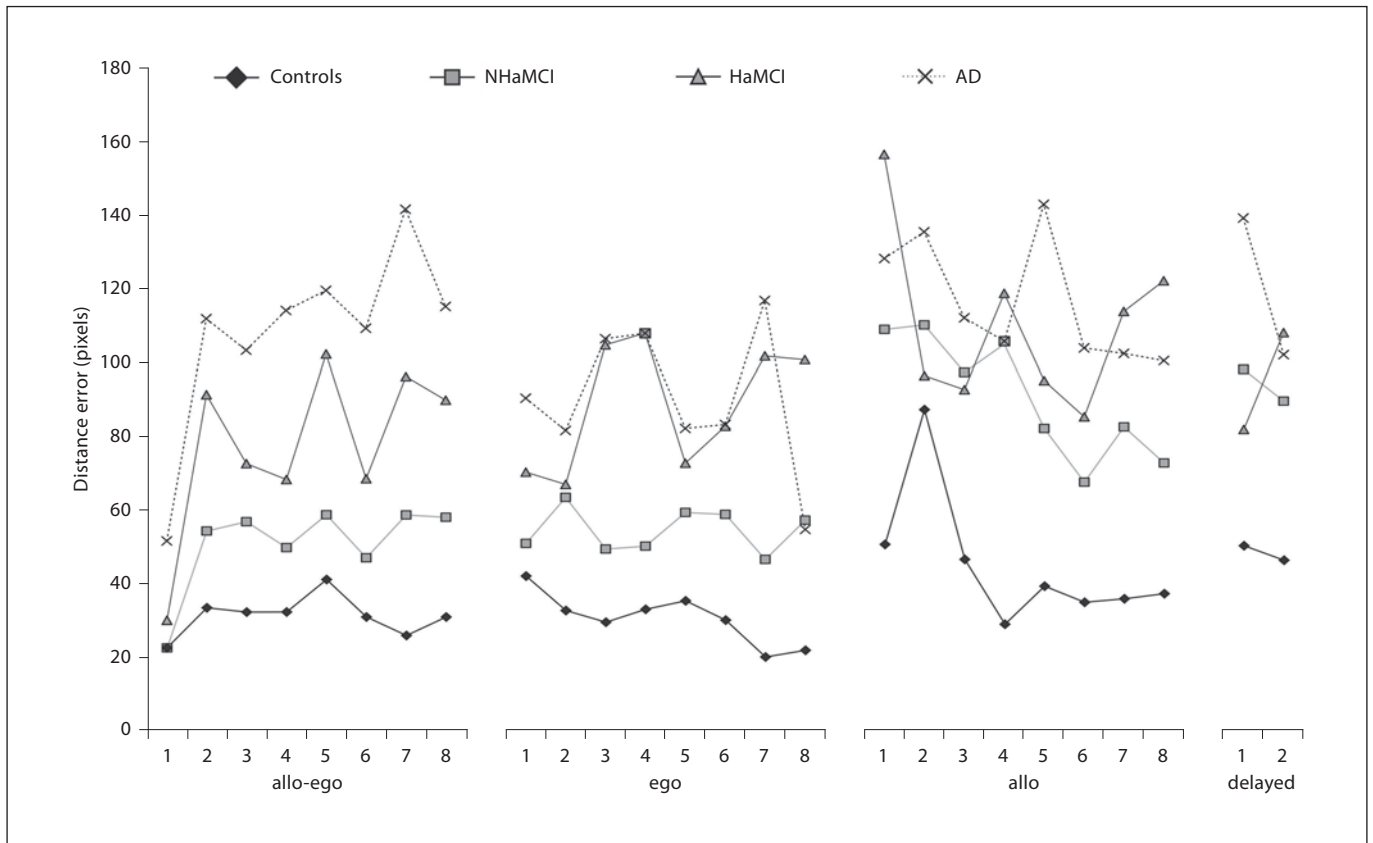
$13.6 \pm 3.5$  years; MMSE score  $26.2 \pm 3.0$ ) and the NHaMCI included 32 subjects (age  $72.7 \pm 9.2$  years; 44% female; education  $14.3 \pm 3.3$  years; MMSE score  $27.6 \pm 1.5$ ). There were 28 participants in the control group (age  $68.9 \pm 7.2$  years; 71% female; education  $15.5 \pm 3.0$  years; MMSE score  $29.3 \pm 0.9$ ).

### The Free and Cued Selective Reminding Test

The administration procedure for the FCSRT [9] has previously been described [4]. Participants search and memorize 4 cards, each containing 4 pictures of items (e.g. eagle, grapes) that go with unique category cues (e.g. bird, fruit). After all 4 items on 1 card have been identified, immediate cued recall of just those 4 items is tested. After controlled learning has been completed for all 16 items, there is a test trial consisting of free recall, followed by cued recall (category is provided as a cue) for those items not retrieved using free recall. The sum of free and cued recall is called total recall [10]. This test assesses whether the participant benefits from strategies facilitating retrieval; therefore, it is a useful tool to classify HaMCI [2].

### The Hidden Goal Task

The HGT is a human analogue of the Morris Water Maze [11] that tests the two basic types of navigation: (1) world-centered = alloentric (hippocampus-dependent) and (2) body-centered = egocentric (parietal cortex-dependent). Both of these paradigms are controlled by the structures involved in early AD pathology [12]. Alloentric navigation is independent of an individual's position and distal cues are used for navigation, while egocentric navigation depends on an individual's position and the start position is used for navigation. We used two versions of the HGT – the real-space [4, 11, 13] and virtual 2-dimensional computer version. In the virtual version, a map view of the arena was projected on a 17-inch computer screen and the participant moved a mouse pointer. The arena in the virtual version was shown as a large white circle with the start position and orientation cues on its perimeter (fig. 1a). A small red circle inside the arena represented the goal, with the correct position shown to demonstrate the relationship to the start position and orientation cues before the



**Fig. 2.** Performance across trials. Distance errors from the goal are depicted.

first trial of the first virtual subtask (*allocentric + egocentric* or *allo-ego*) and after each trial in each subtask (to facilitate learning) but not during the *delayed* subtask.

The aim was to locate the invisible goal in 4 different subtasks using start position and/or 2 distal orientation cues (fig. 1b). The *allo-ego* subtask involved locating the goal using its spatial relationship with both start position and the 2 distal orientation cues. The *ego* (egocentric) subtask involved using only the start position to locate the goal with no distal orientation cues. The *allo* (allocentric) subtask involved using two distal orientation cues at the perimeter for navigation with the start position unrelated to the goal position. The *delayed* subtask was the *allo* subtask administered 30 min after the *allo* subtask was completed. Each subtask involved 8 trials but the *delayed* subtask involved only 2. The relative positions of the goal, the start position, and of the orientation cues were stable across all trials. The performance was measured as the distance error between the pointer final position and the actual goal location. There was no time limit. The same procedure was followed in both the virtual and real version.

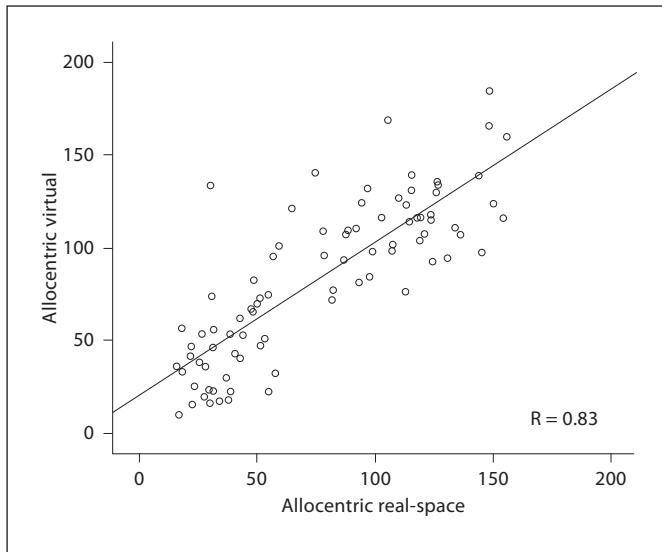
#### Statistical Analysis

A one-way analysis of variance evaluated mean between-group differences and the  $\chi^2$  test evaluated differences in proportions. For the *allo* and *ego* subtasks, we used repeated-measures

analysis of covariance with the 4 (group: HaMCI vs. NHaMCI vs. controls vs. AD) by 8 (trial) factorial design (the first factor was between subjects and the second within subjects). For the *allo-ego* and *delayed* subtasks, we used multivariate analysis of covariance, averaging across the 8 trials of the *allo-ego* subtask and the 2 trials of the *delayed* subtask. We controlled for gender, education and age. Post hoc contrast analyses were used to evaluate significant results. Correlation (Pearson) between the performance on the virtual and real-space versions on each subtask was also assessed. Significance was set at two-tailed  $p = 0.05$ . SPSS 13.0 for Windows was used.

## Results

The control, NHaMCI, HaMCI and AD groups differed in age [ $F(3, 87) = 4.20, p = 0.008$ ], education [ $F(3, 87) = 3.97, p = 0.011$ ], gender ( $\chi^2 = 10.82, p = 0.013$ ) and MMSE score [ $F(3, 87) = 23.23, p < 0.001$ ]. Between-group differences in neuropsychological tests were most pronounced in verbal and nonverbal memory tests, as



**Fig. 3.** The correlation matrix of scores on the real-space and virtual versions of the HGT.

discussed previously [4]. The aMCI subgroups did not differ in any demographic or neuropsychological variables [ $F(1, 41) < 2.42, p > 0.13$ ] except in the total recall on the FCSRT, a criterion for the HaMCI classification [ $F(1, 41) = 21.58, p < 0.001$ ].

In the virtual settings, we found significant main effects for group [ $F(3, 84) = 13.65, p < 0.001$  – *ego*;  $F(3, 84) = 19.12, p < 0.001$  – *allo*] for both *ego* and *allo* subtasks; a main effect for trial [ $F(3, 84) = 6.40, p < 0.001$ ] for *allo*, while it was marginal for *ego* [ $F(3, 84) = 1.93, p = 0.066$ ], as well as a significant group-by-trial interaction [ $F(3, 84) = 1.89, p = 0.005$  – *ego*;  $F(3, 84) = 1.79, p = 0.009$  – *allo*]. In post hoc analyses, the HaMCI group was outperformed by the NHaMCI group on the *ego* subtask ( $p = 0.003$ ), but not on the *allo* subtask ( $p = 0.094$ ). Further, the HaMCI group was outperformed by the control group on the *ego* and *allo* subtasks ( $p < 0.001$ ) and it was in concordance with the AD group performance ( $p > 0.63$ ). The NHaMCI group was outperformed by the control group ( $p < 0.005$ ) and outperformed the AD group on both subtasks ( $p < 0.003$ ). The group differences between the HaMCI and NHaMCI groups were increasingly magnified across consecutive trials on the *allo* subtask ( $p = 0.004$ ), but not on the *ego* subtask ( $p = 0.74$ ) (fig. 2).

We also found main effects for group [ $F(3, 84) = 10.42, p < 0.001$  – *allo-ego*;  $F(3, 84) = 9.94, p < 0.001$  – *delayed*] on the *allo-ego* and *delayed* subtasks. The HaMCI group was outperformed by the NHaMCI group on the *allo-ego*

( $p = 0.038$ ), but not on the *delayed* ( $p = 0.79$ ) subtask, by the control group on both subtasks ( $p < 0.003$ ), and it outperformed the AD group on the *allo-ego* ( $p = 0.026$ ) but not on the *delayed* ( $p = 0.63$ ) subtask. The NHaMCI group was outperformed by the control group on both subtasks ( $p < 0.03$ ) and outperformed the AD group on both subtasks ( $p < 0.027$ ).

The results with the real-space version were reported elsewhere [4], and yielded the same pattern. The respective scores on the virtual and real-space versions were strongly correlated (*allo-ego*:  $r = 0.76, p < 0.001$ ; *ego*:  $r = 0.82, p < 0.001$ ; *allo*:  $r = 0.83, p < 0.001$ ; *delayed*:  $r = 0.65, p < 0.001$ ) (fig. 3).

## Discussion

We found a more profound spatial navigation deficit in the HaMCI than in the NHaMCI group. The HaMCI patients showed (1) poorer performance on all spatial navigation tasks (except the delayed recall), (2) more profound impairment of spatial navigation learning than NHaMCI patients, and (3) the same pattern of spatial navigation deficits as patients with mild AD, unlike NHaMCI patients. Finally, we found a strong correlation of spatial navigation performance between the virtual and real-space environments. Together, these findings corroborate results reported previously with a real-space HGT version [4, 13] and provide evidence for the validity of the virtual version in distinguishing HaMCI from NHaMCI, normal function, and mild AD. These findings are particularly valuable given the previously posited differentiation of susceptibility to conversion to AD based on hippocampal pattern in aMCI [2, 8]. However, the results need to be interpreted with caution as they are not yet supported by structural or metabolic biomarkers [14] and longitudinal data are pending. In conclusion, the virtual version of the HGT may serve as a useful, inexpensive and reliable screening tool for early detection of individuals at risk of AD.

## Acknowledgements

The study was supported by Grant Agency of the Czech Republic Grants 309/09/1053 and 309/09/0286, European Regional Development Fund – Project FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123), Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic Grants 1M0517 and LC554, and research project AV0Z50110509.

## References

- 1 Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al: Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56:303–308.
- 2 Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, et al: Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology* 2007;69:1859–1867.
- 3 Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al: Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007;6:734–746.
- 4 Laczó J, Vlček K, Vyhnálek M, et al: Spatial navigation testing discriminates two types of amnesic mild cognitive impairment. *Behav Brain Res* 2009;202:252–259.
- 5 Morris RG, Garrud P, Rawlins JN, et al: Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 1982;297:681–683.
- 6 McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939–944.
- 7 Petersen RC: Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256: 183–194.
- 8 Dubois B, Albert ML: Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol* 2004;3:246–248.
- 9 Buschke H: Cued recall in amnesia. *J Clin Exp Neuropsychol* 1984;6:433–440.
- 10 Grober E, Hall C, Sanders AE, et al: Free and cued selective reminding distinguishes Alzheimer's disease from vascular dementia. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:944–996.
- 11 Laczó J, Hort J, Vlcek K, et al: Spatial memory impairment in Alzheimer's disease is detectable even in patients with mild cognitive disorder. *Cesk Slov Neurol N* 2006;102:431–437.
- 12 Ibáñez V, Pietrini P, Alexander GE, et al: Regional glucose metabolic abnormalities are not the result of atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology* 1998;50:1585–1593.
- 13 Laczó J, Andel R, Vyhnálek M, et al: Human analogue of the Morris water maze for testing subjects at risk of Alzheimer's disease. *Neurodegenerative Dis* 2010;7:148–152.
- 14 Hort J, Glosova L, Vyhnálek M, et al: The liquor tau protein and beta amyloid in Alzheimer's disease. *Cesk Slov Neurol N* 2007;70:30–36.



# Recognition of Facial Emotional Expression in Amnestic Mild Cognitive Impairment

Alexandra Varjassyová<sup>a,e</sup>, Daniel Hořínek<sup>b,e,f</sup>, Ross Andel<sup>e,g</sup>, Jana Amlerová<sup>a</sup>, Jan Laczó<sup>a,e</sup>, Kateřina Sheardová<sup>e</sup>, Hana Magerová<sup>a</sup>, Iva Holmerová<sup>c</sup>, Martin Vyhňálek<sup>a,e</sup>, Ondřej Bradáč<sup>b</sup>, Yonas E. Geda<sup>d,e,\*</sup> and Jakub Hort<sup>a,e</sup>

<sup>a</sup>*Memory Disorders Clinic, Department of Neurology, Charles University in Prague, 2nd Faculty of Medicine and University Hospital Motol, Prague, Czech Republic*

<sup>b</sup>*Department of Neurosurgery, 1<sup>st</sup> Medical School, Charles University and Central Military Hospital, Prague, Czech Republic*

<sup>c</sup>*Czech Alzheimer Society, Prague, Czech Republic*

<sup>d</sup>*Departments of Psychiatry & Psychology, Neurology, and Health Sciences Research, Mayo Clinic, Scottsdale, AZ, USA*

<sup>e</sup>*International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital Brno, Brno, Czech Republic*

<sup>f</sup>*Department of Neurosurgery, Philipps-Universität Marburg, Marburg, Germany*

<sup>g</sup>*School of Aging Studies, University of South Florida, Tampa, FL, USA*

Running Title: *Perception of Facial Emotion and MCI*

\*Correspondence to: Yonas E. Geda, MD, MSc. Mayo Clinic, Collaborative Research Building, 13400 East Shea Boulevard, Scottsdale, Arizona 85259, USA; Telephone: 480-301-6284; Fax: 480-301-7017; E-mail: [geda.yonas@mayo.edu](mailto:geda.yonas@mayo.edu).

**Abstract.** We examined whether recognition of facial emotional expression would be affected in amnesic mild cognitive impairment (aMCI). A total of 50 elderly persons met the initial inclusion criteria, 10 were subsequently excluded (Geriatric Depression Score >5). 22 subjects were classified with aMCI based on published criteria (single domain aMCI [SD-aMCI],  $n = 10$ ; multiple domain aMCI [MD-aMCI],  $n = 12$ ); 18 subjects were cognitively normal. All underwent standard neurological and neuropsychological evaluations as well as tests of facial emotion recognition (FER) and famous faces identification (FFI). Among normal controls, FFI was negatively correlated with MMSE and positively correlated with executive function. Among patients with aMCI, FER was correlated with attention/speed of processing. No other correlations were significant. In a multinomial logistic regression model adjusted for age, sex, and education, a poorer score on FER, but not on FFI, was associated with greater odds of being classified as MD-aMCI (odds ratio [OR], 3.82; 95% confidence interval [CI], 1.05–13.91;  $p = 0.042$ ). This association was not explained by memory or global cognitive score. There was no association between FER or FFI and SD-aMCI (OR, 1.13; 95% CI, 0.36–3.57;  $p = 0.836$ ). Therefore, FER, but not FFI, may be impaired in MD-aMCI. This implies that in MD-aMCI, the tasks of FER and FFI may involve segregated neurocognitive networks.

**Keywords:** assessment of cognitive disorders/dementia, cognitive aging, emotion, mild cognitive impairment, neuropsychiatric symptoms

## INTRODUCTION

The abilities to recognize facial emotional expressions and famous faces are important aspects of social behavior. Deficits in these skills may contribute to difficulties in social communication, including the interaction between patients and caregivers. Both these skills are associated with temporal lobe function. However, facial emotion recognition (FER) and famous face identification (FFI) may depend on different neural networks. FER is associated with medial temporal lobe structures, i.e., hippocampus, amygdala, and adjacent cortex [1], which are affected early in the course of Alzheimer disease (AD). FFI is presumed to be governed by lateral structures, i.e., fusiform gyrus [2] and superior temporal sulcus [3]. These structures have been proposed to be affected later in the course of the disease as the pathological process spreads beyond the hippocampus, as described by Braak staging [4]. Recognition of facial identity is related to occipital gyri which have extensive connections with temporal lobes [5]. Decision about familiarity may occur later on when the temporal lobe connects with the orbitofrontal cortex [6], the area well known to govern executive functions [7]. FER and FFI are differently related to hemisphere dominance. Whereas FER is connected with non-dominant temporal lobe [8], FFI needs bilateral cooperation and, if naming of the recognized faces is used, then the left hemisphere is critically involved [9].

Mild cognitive impairment (MCI) is defined as an intermediate stage between normal cognitive aging and dementia [10]. MCI is further classified into amnesic MCI (aMCI) and non-amnesic MCI (naMCI). As the name implies, aMCI primarily involves memory impairment whereas memory impairment is not substantial in naMCI. We used

the modified Petersen criteria to diagnose and classify patients with MCI [11].

Impairment in FER was reported in patients with dementia [12, 13]; however, it may also help identify patients with MCI [14-16]. Examining emotion recognition in aMCI and AD, two studies [17, 18] found aMCI patients to be deficient in recognizing emotions, particularly negative emotions, while AD patients had difficulties in recognizing all emotions. In another study, only the multiple domain aMCI patients were impaired in FER while single domain aMCI patients were not [19]. Bedieu et al. [20], using a small sample of aMCI patients among a wider range of participants with various diagnoses, found no impairment of FER in aMCI patients. Results of these studies were summarized in a review [21], concluding that the majority of the studies report worse FER in individuals with MCI compared to cognitively normal older adults.

Neuroimaging [22] and neuropathological [23, 24] studies have implicated the hippocampus in the pathogenesis of aMCI. Besides that, bilateral damage of the amygdala has been associated with difficulty in recognizing facial emotion [1, 25]. Furthermore, there is an extensive reciprocal connection between the hippocampus and the amygdala [26]. Therefore, FER impairment in aMCI patients may implicate amygdala and associated networks [27]. Despite the fact that FFI depends on the lateral neocortex, face identification may be impaired in MCI, although detailed studies are lacking. Therefore, we sought to examine FER and FFI in single- and multiple-domain MCI in comparison with cognitively normal controls.

Based on previous literature [14-16, 27], we hypothesized that FER, but not FFI, would be poor in subjects with aMCI as compared to controls. MCI subtypes are classified based on the type and number of cognitive domains involved [11]; therefore,

we also examined the association of FER with neuropsychological test performances.

## **METHODS**

### *Participants*

This was a case-control study in which participants were older adults recruited from the Memory Disorders Clinic at 2<sup>nd</sup> Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital in Prague, Czech Republic. Patients were referred to the clinic by general practitioners, neurologists, psychiatrists, and geriatricians. Referral to the memory clinic was triggered by a memory complaint expressed by a patient or a caregiver. In the memory clinic, the patient was evaluated by a neurologist who obtained a medical history from the patient and caregiver, and performed the Mini-Mental State Examination (MMSE), Hachinski Ischemic Scale, and a neurological examination. Research assistants and study coordinators gathered other data including Geriatric Depression Scale, Activities of Daily Living, and additional personal and family history information. Laboratory studies were performed including a chemistry group, blood cell count, sedimentation rate, vitamin B12, thyroid stimulating hormone, syphilis, and Lyme serology. All patients underwent 1.5T magnetic resonance brain imaging.

### *Standard protocol approvals, registrations, and patient consents*

The study was approved by the institutional ethics committee. Written informed

consent was obtained from all subjects participating in the study.

### *Neuropsychological battery*

All participants underwent a neuropsychological evaluation. The psychometric battery covered the following cognitive domains: 1) memory – measured with the Auditory Verbal Learning Test trials 1–6 and the Auditory Verbal Learning Test Delayed Recall [28], the Benton Visual Retention Test [29], and the Free and Cued Selective Reminding Test (free recall and total recall) [30]; 2) attention/processing speed – measured with the Digit Span Backwards [31] and Trail Making Test A [32]; 3) frontal/executive function – measured with the Trail Making Test B [32] and Controlled Oral Word Association [32, 33]; 4) language – measured with the Boston Naming Test [34]; and 5) visuospatial function – measured with the Rey-Osterreith Complex Figure [35].

The score for each domain was expressed as a mean of z-scores from the relevant tests. The Trail Making Test subtasks, which are expressed in seconds to completion, were reverse scored before the means were generated. Rey-Osterreith Complex Figure and Boston Naming Test scores were used only for MCI patient classification. The MMSE [36] and the Czech version of Addenbrooke's Cognitive Screening [37] were administered to measure global cognitive function.

### *Definition of cases and controls*

Clinical criteria for the diagnosis of aMCI included: memory complaints reported by patient or caregiver, evidence of memory dysfunction on neuropsychological testing, generally intact activities of daily living, and absence of dementia [11]. Patients with a Hachinski Ischemic Scale score >4 or with a history of other neurological or psychiatric disorders were excluded from the study.

The sample consisted of 31 patients with aMCI [single domain aMCI (SD-aMCI;  $n = 12$ ) and multiple domain aMCI (MD-aMCI;  $n = 19$ )] and 19 controls matched on age, sex and education. Patients with SD-aMCI had isolated memory deficits. Cognitive impairment in attention and executive functions, language skills, or visuospatial skills in addition to memory impairment were used to classify subjects as having MD-aMCI. The control subjects did not report any memory complaints, scored normal on neuropsychological tests, had normal magnetic resonance imaging and blood tests, had no history of neurological or psychiatric disease, and did not take any psychiatric medications.

Ten participants (9 subjects with aMCI and 1 cognitively normal person) with a Geriatric Depression Scale [38] score >5 were excluded, resulting in the final sample of 10 subjects with SD-aMCI, 12 subjects with MD-aMCI, and 18 normal controls.

### *Tests of facial emotional recognition (FER) and famous faces identification (FFI)*

#### *Recognition of facial emotions*

Pictures from the Ekman and Friesen series [39] representing six basic emotions,

i.e., happiness, anger, sadness, fear, surprise, and disgust were used to measure recognition of facial emotions. Each category of the six emotions was presented by using four pictures of different faces. The description of each emotion was printed under each picture in a random order in multiple choices. The participants were asked to name or point to the emotion which correlated best with the facial expression shown above. There were 24 trials (four for each emotion) with possible scores ranging from 0–24. The emotions were randomly presented and no target picture was used more than once.

#### *Identification of pictures of famous persons*

FFI was assessed with pictures of 10 highly famous faces (politicians, actors, musicians, etc.) and 10 unfamiliar faces, presented in a fixed pseudo-random order. We used pictures of famous people from visual media. For each face, the participant was asked to decide whether or not the person was familiar. The performance was measured by the number of faces correctly recognized as familiar or unfamiliar (correct rejections) with possible scores ranging from 0–20. Only spontaneously named pictures were accepted as the correct answer. The test was adapted from the Keane's study [40] and adjusted for a Czech population [41]. The battery of famous faces was composed only of Czech personalities.

#### *Statistical analysis*

Initially, we correlated FER and FFI scores with cognitive scores separately in



controls and patients with aMCI to examine the interrelation between FER and FFI performance and cognitive abilities within each group. For the main analyses, scores for FER and FFI were transformed into z-scores and reversed (more errors = greater score) to facilitate result interpretation. We used multinomial logistic regression [42] within a generalized logits model in SAS<sup>®</sup> (SAS Institute, Inc., Cary, NC) to assess whether FER or FFI could reliably distinguish patients with SD-aMCI or MD-aMCI from the cognitively normal participants, independent of age, sex, and education. We carried out the following specific steps: we defined FER and FFI scores to be independent variables; then, the groups, i.e., SD-aMCI, MD-aMCI, and controls, were entered as three levels of the outcome, with the control group serving as the reference category. We examined three regression models, i.e., a model adjusted for age, sex, and education (Model 1), and models with additional adjustments for global cognitive functioning (MMSE; Model 2) and memory scores (Model 3) in order to partition FER/FFI performance from cognitive abilities. Results are expressed as odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) which correspond to a two-tailed 0.05 level of significance.

## RESULTS

Descriptive information is presented in Table 1. The patients with MD-aMCI were older and had significantly worse scores on the MMSE, memory, attention/processing speed, executive function, and FER than normal controls. As expected, the patients with SD-aMCI had poorer performance on memory testing as compared to cognitively

normal persons. As shown in Table 2, among normal controls, FFI was negatively correlated with MMSE and positively correlated with executive function. Among patients with aMCI, FER was correlated with attention/speed of processing. No other correlations were significant.

*Facial emotion recognition (FER) and amnesic mild cognitive impairment (aMCI) group classification*

Results of the multinomial logistic regression analyses are presented in Table 3. After controlling for age, sex, and education, the association between poorer FER and being classified as SD-aMCI (as compared to cognitively normal) was not significant. However, scoring 1 standard deviation below the mean on the FER test was associated with almost 4 times greater odds of being classified as MD-aMCI compared to cognitively normal (OR, 3.82;  $p = 0.042$ ). FFI scores could not reliably distinguish patients with SD-aMCI and MD-aMCI from normal controls.

To assess whether the association between poor FER and classification as MD-aMCI might be a function of general cognitive dysfunction, we added the MMSE score (Model 2) and MMSE plus memory scores (Model 3) into the model already adjusted for demographic characteristics. The association between poor FER and classification as MD-aMCI remained significant, indicating about 6.5 times greater odds of being classified with MD-aMCI when scoring 1 standard deviation below the mean on FER in the fully adjusted model.

## DISCUSSION

We found significant deficits in FER, but not in FFI, among subjects with MD-aMCI, confirming previous suggestions that separate neurocognitive processes may govern these tasks [43, 44]. The finding could not be explained by age, sex, education, or the performance on MMSE or memory.

Recognition of FER seems to be mediated by the amygdala. For example, bilateral damage of the amygdala was associated with impairment of FER but not of FFI [25]. Among the few relevant studies pertaining to facial emotion processing in patients with AD and MCI, a recent study by Teng et al. also reported deficits in facial emotion processing among patients with MD-aMCI when compared to patients with SD-aMCI and to controls [19]. Our findings are similar despite using different scales to measure facial emotion processing, i.e., the Florida Affect Battery facial affect discrimination subtest (subtest 2) [45] was used in the previous study and we used pictures from the Ekman and Friesen series [39]. Gender-specific facial emotion processing had been observed previously [46]. Teng et al. noted such a gender-specific difference in their study as well, i.e., men in the MD-aMCI group performed worse than women, whereas we found no gender differences in our study.

In one study, the difference in performance on FER between patients with MCI and normal controls only approached significance, whereas significant differences were noted only for patients with dementia in comparison with normal controls [47]. This differs from our findings; and there are several possible explanations to account for the difference. The authors used a different subset of photographs than we did. Their

study was specifically designed to test the ability to recognize a threat in pre-dementia and dementia subjects and to explore the relationship between threat perception, cognitive impairment, and emotion recognition. On the other hand, we measured a spectrum of emotions, as specified in the Ekman and Friesen series test.

Current literature contains a few studies on deficits in FER in MCI and AD [17-19, 21, 47], but there is little evidence with regard to deficits in the FFI and cognitive impairment in general. Using patients with AD, Roudier et al. suggest that both FER and FFI performance may be impaired [12], whereas studies using patients with MCI suggest that, for FFI, only the completion time becomes longer with such impairment, but performance remains intact when compared to normal controls [48, 49]. Using functional magnetic resonance imaging, Teipel et al. also found the use of compensatory mechanisms to retain face-matching ability.

In our study, FFI was not impaired in patients with SD-aMCI or MD-aMCI. This might be explained by the design of the face recognition test we used. Only spontaneously verbally named personalities were accepted as recognized. This process required the involvement of different structures for FER and for FFI. The lateral temporal neocortex and dominant verbal hemisphere were predominantly involved in FFI processing, whereas medial temporal structures in the non-dominant hemisphere likely played a key role in FER processing.

As expected from the definition, both SD-aMCI and MD-aMCI subjects were impaired on memory tests. However, FER performance only correlated with attention/speed of processing among patients with aMCI while correlations with FER were weaker and non-significant for memory and executive function. It may be that

FER is implicated in various structures and is not necessarily limited to the medial temporal lobe structures [44]; for example, FER may also implicate the orbitofrontal network [1]. Alternatively, it is possible that the wide variety of impairment in aMCI does not allow for a strong enough correlation with one cognitive domain. Finally, the small sample size may have affected these results. In addition, in a post-hoc analysis adjusted for age, sex, and education, we found a somewhat greater memory impairment in MD-aMCI than in SD-aMCI, although the result did not reach the pre-specified threshold for statistical significance. This trend may point to a more advanced impairment of the mediotemporal lobe in patients with MD-aMCI than SD-aMCI [50].

Among normal controls, FFI correlated negatively with MMSE and positively with executive function while correlations with memory and attention/speed of processing were not significant. Given the small sample size and the relative similarity within the control group with respect to cognitive function, it is possible that even the significant correlations were only spurious.

Our study excluded participants with GDS 5 and higher as the mood disturbance might interfere with the assessment of positive (joy) and negative (anger, sadness, disgust, fear, surprise) emotions. However, we did not collect data on other common symptoms in MCI represented, for example, by apathy and anxiety, as assessed by the Neuropsychiatric Inventory Questionnaire [51] or the Beck inventory [52].

Our study findings should be interpreted in light of the limitations of the study. This is a case-control study; therefore, we cannot make an argument for a cause-effect association. On the other hand, the limitations of our study are comparable to weaknesses noted in similar studies in the field. For example, only one study group [53]

reported neuroimaging correlates of FER in MCI as measured by the Ekman and Friesen facial affect series. The authors reported fear and surprise recognition to be related to the integrity of white matter in the left uncinate fascicle [53].

Our study has potential implications for future research. FER impairment has been associated with deficits in social behavioral competence [54] and interpersonal problems in patients with dementia [55, 56]. Future studies should investigate the associations of FER deficit in the day-to-day life of patients with MCI. Further work is needed to understand the structural basis of emotion recognition in aMCI patients.

In conclusion, our results suggest the hypothesis that the tasks of FER and FFI may involve segregated neurocognitive networks in prodromal stages of Alzheimer's disease. Future research is needed to test this hypothesis. Ultimately, FER could be a useful early diagnostic tool of mediotemporal impairment in MCI as well as of social maladaptation of individuals at risk of AD.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

This work was funded in part from the European Union Regional Development Fund – Project FNUSA-ICRC (CZ.1.05/1.1.00/02.0123), [Internal Grant Agency of the Ministry of Health (NS10331), Grant Agency of Charles University (74308), Grant Agency of the Czech Republic (309/09/1053)], National Institutes of Health (K01 MH068351, AG006786,) and RWJ (Harold Amos scholar) Foundation.

Authors make the following disclosures of funding and potential conflicts: Dr. Hort has consulted for pharmaceutical companies Elan, Pfizer, Zentiva, and Beaufour Ipsen. All other authors have no disclosures to report.

**REFERENCES**

- [1] Adolphs R (2002) Recognizing emotion from facial expressions: psychological and neurological mechanisms. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews* **1**, 21-62.
- [2] Kanwisher N, McDermott J, Chun MM (1997) The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci* **17**, 4302-4311.
- [3] Hoffman EA, Haxby JV (2000) Distinct representations of eye gaze and identity in the distributed human neural system for face perception. *Nat Neurosci* **3**, 80-84.
- [4] Braak H, Braak E (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* **82**, 239-259.
- [5] Bruce V, Young A (1986) Understanding face recognition. *Br J Psychol* **77 ( Pt 3)**, 305-327.
- [6] Gainotti G, Marra C (2011) Differential contribution of right and left temporo-occipital and anterior temporal lesions to face recognition disorders. *Front Hum Neurosci* **5**, 55.
- [7] Collins A, Koechlin E (2012) Reasoning, learning, and creativity: frontal lobe function and human decision-making. *PLoS Biol* **10**, e1001293.
- [8] Adolphs R, Damasio H, Tranel D, Cooper G, Damasio AR (2000) A role for somatosensory cortices in the visual recognition of emotion as revealed by three-dimensional lesion mapping. *J Neurosci* **20**, 2683-2690.
- [9] Griffith HR, Richardson E, Pyzalski RW, Bell B, Dow C, Hermann BP, Seidenberg M (2006) Memory for famous faces and the temporal pole: functional imaging findings in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* **9**, 173-180.
- [10] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E (1999) Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* **56**,



303-308.

- [11] Petersen RC, Ivnik RJ, Boeve BF, Knopman DS, Smith GE, Tangalos EG (2004) Outcome of clinical subtypes of mild cognitive impairment. *Neurology* **62**, A295.
- [12] Roudier M, Marcie P, Grancher AS, Tzortzis C, Starkstein S, Boller F (1998) Discrimination of facial identity and of emotions in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* **154**, 151-158.
- [13] Bucks RS, Radford SA (2004) Emotion processing in Alzheimer's disease. *Aging Ment Health* **8**, 222-232.
- [14] Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S (2002) Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the Cardiovascular Health Study. *JAMA* **288**, 1475-1483.
- [15] Geda YE, Roberts RO, Knopman DS, Petersen RC, Christianson TJ, Pankratz VS, Smith GE, Boeve BF, Ivnik RJ, Tangalos EG, Rocca WA (2008) Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: population-based study. *Arch Gen Psychiatry* **65**, 1193-1198.
- [16] Geda YE, Knopman DS, Mrazek DA, Jicha GA, Smith GE, Negash S, Boeve BF, Ivnik RJ, Petersen RC, Pankratz VS, Rocca WA (2006) Depression, apolipoprotein E genotype, and the incidence of mild cognitive impairment: a prospective cohort study. *Arch Neurol* **63**, 435-440.
- [17] Spoletini I, Marra C, Di Iulio F, Gianni W, Sancesario G, Giubilei F, Trequattrini A, Bria P, Caltagirone C, Spalletta G (2008) Facial emotion recognition deficit in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* **16**, 389-398.
- [18] Weiss EM, Kohler CG, Vonbank J, Stadelmann E, Kemmler G, Hinterhuber H, Marksteiner J (2008) Impairment in emotion recognition abilities in patients with mild cognitive impairment, early and moderate Alzheimer disease compared with healthy comparison subjects. *Am J Geriatr Psychiatry* **16**, 974-980.

- [19] Teng E, Lu PH, Cummings JL (2007) Deficits in facial emotion processing in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* **23**, 271-279.
- [20] Bediou B, Ryff I, Mercier B, Milliery M, Henaff MA, D'Amato T, Bonnefoy M, Vighetto A, Krolak-Salmon P (2009) Impaired social cognition in mild Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* **22**, 130-140.
- [21] McCade D, Savage G, Naismith SL (2011) Review of emotion recognition in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* **32**, 257-266.
- [22] Jack CR, Jr., Petersen RC, Xu Y, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Tangalos EG, Kokmen E (2000) Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology* **55**, 484-489.
- [23] Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW, Johnson KA, Knopman DS, Boeve BF, Jicha GA, Ivnik RJ, Smith GE, Tangalos EG, Braak H, Kokmen E (2006) Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol* **63**, 665-672.
- [24] Jicha GA, Parisi JE, Dickson DW, Johnson K, Cha R, Ivnik RJ, Tangalos EG, Boeve BF, Knopman DS, Braak H, Petersen RC (2006) Neuropathologic outcome of mild cognitive impairment following progression to clinical dementia. *Arch Neurol* **63**, 674-681.
- [25] Young AW, Hellawell DJ, Van De Wal C, Johnson M (1996) Facial expression processing after amygdalotomy. *Neuropsychologia* **34**, 31-39.
- [26] Mesulam MM (1998) From sensation to cognition. *Brain* **121**, 1013-1052.
- [27] Poulin SP, Dautoff R, Morris JC, Barrett LF, Dickerson BC (2011) Amygdala atrophy is prominent in early Alzheimer's disease and relates to symptom severity. *Psychiatry Res* **194**, 7-13.
- [28] Schmidt M (1996) *Rey Auditory Verbal Learning Test : a handbook*, Western Psychological Services, Los Angeles, LA.
- [29] Sivan AB (1992) *Benton Visual Retention Test*, Psychological Corporation, San

- Antonio.
- [30] Grober E, Buschke H (1987) Genuine memory deficits in dementia. *Dev Neuropsychol* **3**, 13-36.
- [31] Wechsler D (1997) *Wechsler Memory Scale*, The Psychological Corporation, San Antonio; Toronto.
- [32] Reitan RM, Wolfson D (1993) *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and Clinical Interpretation*, Neuropsychology Press, South Tucson.
- [33] Borkowski JG, Benton AL, Spreen O (1967) Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia* **5**, 135-140.
- [34] Kaplan E, Goodglass H, Brand S (1983) *Boston Naming Test*, Lea & Febiger, Philadelphia.
- [35] Osterrieth PA (1944) [The test of copying a complex figure: a contribution to the study of perception and memory]. *Arch Psychologie* **30**, 286-356.
- [36] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* **12**, 189-198.
- [37] Hummelová Z, Rektorová I, Sheardová K, Bartoš A, Línek V, Rössner P, Zapletalová J, Vyhnálek M, Hort J (2009) [Czech adaptation of the Addenbrooke's cognitive examination]. *Cesk Psychol* **53**, 376-388.
- [38] Brink TL, Yesavage JA, Lum O, Heersema PH, Adey M, Rose TL (1982) Screening tests for geriatric depression. *Clin Gerontol* **1**, 37-43.
- [39] Ekman P, Friesen WV (1976) *Pictures of Facial Affect*, Consulting Psychologists Press, Palo Alto.
- [40] Keane J, Calder AJ, Hodges JR, Young AW (2002) Face and emotion processing in frontal variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* **40**, 655-665.
- [41] Bechyně K, Varjassyová A, Lodinská D, Vyhnálek M, Bojar M, Brabec J,

- Petrovický P, Seidl Z, Schenk I, Hort J (2008) [The relation between amygdala atrophy and other selected brain structures and emotional agnosia in Alzheimer disease]. *Cesk Slov Neurol Neurochir* **71**, 675-681.
- [42] Hosmer DW, Lemeshow S (2000) *Applied Logistic Regression*, Wiley, New York.
- [43] Natu V, O'Toole AJ (2011) The neural processing of familiar and unfamiliar faces: a review and synopsis. *Br J Psychol* **102**, 726-747.
- [44] Adolphs R (2001) The neurobiology of social cognition. *Curr Opin Neurobiol* **11**, 231-239.
- [45] Blonder L, Bowers D, Heilman K (1998) *Florida Affect Battery*, Center for Neuropsychological Studies Department of Neurology, Gainesville, FL.
- [46] Thayer JF, Johnsen BH (2000) Sex differences in judgement of facial affect: a multivariate analysis of recognition errors. *Scand J Psychol* **41**, 243-246.
- [47] Henry JD, Thompson C, Ruffman T, Leslie F, Withall A, Sachdev P, Brodaty H (2009) Threat perception in mild cognitive impairment and early dementia. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* **64**, 603-607.
- [48] Lim TS, Lee HY, Barton JJ, Moon SY (2011) Deficits in face perception in the amnesic form of mild cognitive impairment. *J Neurol Sci* **309**, 123-127.
- [49] Teipel SJ, Bokde AL, Born C, Meindl T, Reiser M, Moller HJ, Hampel H (2007) Morphological substrate of face matching in healthy ageing and mild cognitive impairment: a combined MRI-fMRI study. *Brain* **130**, 1745-1758.
- [50] Cenquizca LA, Swanson LW (2007) Spatial organization of direct hippocampal field CA1 axonal projections to the rest of the cerebral cortex. *Brain Res Rev* **56**, 1-26.
- [51] Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J (1994) The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* **44**, 2308-2314.
- [52] Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA (1988) An inventory for measuring clinical

- anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* **56**, 893-897.
- [53] Fujie S, Namiki C, Nishi H, Yamada M, Miyata J, Sakata D, Sawamoto N, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T (2008) The role of the uncinate fasciculus in memory and emotional recognition in amnesic mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* **26**, 432-439.
- [54] Carton JS, Kessler EA, Pape CL (1999) Nonverbal decoding skills and relationship well-being in adults. *Journal of Nonverbal Behavior* **23**, 91-100.
- [55] Chiu MJ, Chen TF, Yip PK, Hua MS, Tang LY (2006) Behavioral and psychologic symptoms in different types of dementia. *J Formos Med Assoc* **105**, 556-562.
- [56] Shimokawa A, Yatomi N, Anamizu S, Torii S, Isono H, Sugai Y, Kohno M (2001) Influence of deteriorating ability of emotional comprehension on interpersonal behavior in Alzheimer-type dementia. *Brain Cogn* **47**, 423-433.

Table 1  
Descriptive information

| Characteristic                          | Controls<br>( <i>n</i> = 18) | SD-aMCI<br>( <i>n</i> = 10) | MD-aMCI<br>( <i>n</i> = 12) | <i>p</i> -value* | <i>p</i> -value <sup>†</sup> |
|---|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------|------------------------------|
| Age, yrs                                | 69.3 (7.6)                   | 74.0 (5.0)                  | 77.8 (10.0)                 | 0.174            | 0.016                        |
| No. of women                            | 12                           | 7                           | 6                           | 0.856            | 0.364                        |
| Education, yrs ( <i>n</i> )             |                              |                             |                             |                  |                              |
| Elementary                              | 3                            | 3                           | 6                           | Reference        | Reference                    |
| High school                             | 8                            | 2                           | 3                           | 0.223            | 0.087                        |
| College                                 | 7                            | 5                           | 3                           | 0.738            | 0.119                        |
| Mini-Mental State Examination           | 29.3 (0.9)                   | 28.4 (1.8)                  | 26.8 (2.3)                  | 0.166            | 0.021                        |
| Memory <sup>‡</sup>                     | 0.4 (0.3)                    | -0.2 (0.4)                  | -0.6 (0.6)                  | 0.019            | 0.003                        |
| Attention/processing speed <sup>‡</sup> | 0.3(0.7)                     | 0.3 (0.4)                   | -0.7 (0.7)                  | 0.769            | 0.013                        |
| Frontal/executive function <sup>‡</sup> | 0.5 (0.6)                    | 0.2 (0.4)                   | -1.0 (0.6)                  | 0.167            | 0.003                        |
| Facial Emotion Recognition              | 20.1 (2.5)                   | 20.0 (1.6)                  | 17.6 (2.9)                  | 0.888            | 0.027                        |
| Famous Face Identification              | 18.3 (1.4)                   | 18.5 (1.2)                  | 17.8 (1.5)                  | 0.664            | 0.309                        |

\* Cognitively normal participants versus patients with SD-aMCI.

<sup>†</sup> Cognitively normal participants versus patients with MD-aMCI.

<sup>‡</sup> Cognitive domains are expressed as z-scores.

*P* values are based on results from multinomial logistic regressions estimated separately for each variable presented in the column titled “Characteristic”; age, sex, and education were controlled in the analyses examining differences between the groups in each cognitive ability.

Table 2  
Correlations of Facial Emotion Recognition (FER) and Famous  
Faces Identification (FFI) with Cognitive Domain Scores

| Variable                      | NC    |        | aMCI  |      |
|-------------------------------|-------|--------|-------|------|
|                               | FER   | FFI    | FER   | FFI  |
| MMSE                          | 0.21  | -0.51* | 0.15  | 0.19 |
| Memory                        | -0.09 | -0.05  | 0.16  | 0.07 |
| Attention/speed of processing | 0.15  | 0.05   | 0.44* | 0.16 |
| Frontal/executive function    | 0.04  | 0.47*  | 0.28  | 0.23 |

Note: Spearman correlation coefficients are shown. NC = normal controls; aMCI = amnesic mild cognitive impairment; MMSE = Mini-Mental State Exam; \* $p < .05$ .

Table 3  
 Association between facial emotion recognition or famous faces identification and the odds of being a person with SD-aMCI or MD-aMCI compared to being a control

|                             | SD-aMCI |           |                 | MD-aMCI |            |                 |
|-----------------------------|---------|-----------|-----------------|---------|------------|-----------------|
|                             | OR      | 95% CI    | <i>p</i> -value | OR      | 95% CI     | <i>p</i> -value |
| Model 1*                    |         |           |                 |         |            |                 |
| Facial emotion recognition  | 1.13    | 0.36–3.57 | 0.836           | 3.82    | 1.05–13.91 | 0.042           |
| Famous faces identification | 0.78    | 0.30–2.01 | 0.606           | 1.08    | 0.43–2.72  | 0.867           |
| Model 2†                    |         |           |                 |         |            |                 |
| Facial emotion recognition  | 1.17    | 0.35–3.95 | 0.799           | 5.40    | 1.09–26.71 | 0.039           |
| Famous faces identification | 1.01    | 0.37–2.78 | 0.986           | 1.98    | 0.59–6.61  | 0.266           |
| Model 3‡                    |         |           |                 |         |            |                 |
| Facial emotion recognition  | 1.42    | 0.29–6.85 | 0.663           | 6.59    | 1.08–40.13 | 0.041           |
| Famous faces identification | 1.67    | 0.42–6.64 | 0.465           | 5.76    | 0.82–40.56 | 0.079           |

\* Adjusted for age, sex, and education.

† Mini-Mental State Examination scores have been added.

‡ Memory scores were added.

Participants in the control group were the reference category with the odds ratio set at 1.00.



**Vztah deprese a rozeznávání emocí z výrazu tváře u pacientů s mírnou kognitivní poruchou.**

**A. Kadlecová 1,2; J. Laczó 1,2; M. Vyhnálek 1,2; K. Sheardová 3; D. Hořínek 2,4; J. Amlerová 1; D. Hudeček 2; J. Hort 1,2**

1 Kognitivní centrum, Neurologická klinika, Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole, Praha, Česká republika

2 Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno, Česká republika

3 Neurologická klinika, Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno, Česká republika

4 Neurochirurgická klinika, Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Ústřední vojenská nemocnice, Praha, Česká republika

Poděkování:

Děkujeme za finanční podporu grantu GAUK 98509, IGA NT 11225-4, a projektu FNUSA-ICRC (no. CZ.1.05/1.1.00/02.0123) z Evropského fondu regionálního rozvoje.

Korespondující autor: Alexandra Kadlecová, Neurologická klinika dospělých, FN Motol, V Úvalu 84, Praha 5, 15006 email: yooma@seznam.cz

## **Souhrn:**

### Úvod:

Poruchy chování u pacientů s rozvinutou Alzheimerovou chorobou (ACH) byly popsány v řadě studií. U pacientů s mírnou kognitivní poruchou (MCI) je nejčastěji pozorovanou neuropsychiatrickou poruchou deprese, jejíž přítomnost zvyšuje riziko konverze MCI do demence. Pro vznik neuropsychiatrických poruch je důležitý limbický a fronto-subkortikální okruh mozku. Struktury zapojené v těchto okruzích se rovněž podílí na zpracování emocí.

### Cíl studie:

Zjistit zda jsou pacienti s MCI mají poruchu rozeznávání emocí a zda jsou depresivnější než kontrolní skupina a zda existuje vztah mezi poškozením rozeznávání emocí z výrazu tváře a mírou depresivity u těchto pacientů.

### Metodika:

34 pacientů s MCI a 23 kontrol bylo vyšetřeno standardní neuropsychologickou baterií (zaměřenou na paměť, exekutivní, visuospeciální a jazykové funkce), geriatrickou škálou deprese a Facial Emotion Recognition testem k rozeznání emoční agnózie (testované emoce: radost, hněv, strach, smutek, znechucení a údiv).

### Výsledky:

Pacienti s MCI hůře rozeznávali emoce z výrazu tváře v porovnání s kontrolní skupinou ( $p < 0,05$ ) a zároveň tato skupina byla signifikantně depresivnější, než kontroly ( $p < 0,05$ ). Mezi výsledkem v rozeznávání emocí jako celku a mírou depresivity korelace nalezena nebyla

( $r=0,15$ ,  $p=0,28$ ). Při rozboru jednotlivých emocí však deprese negativně korelovala s rozeznáváním radosti ( $r=-0,32$ ,  $p<0,05$ ).

Shrnutí: Pacienti s MCI mají poruchu rozeznávání emocí z výrazu tváře a jsou depresivnější než kontroly. Úroveň deprese měla vliv pouze na rozeznávání radosti.

Klíčová slova: míra depresivity, výraz tváře, rozeznávání emocí, mírná kognitivní porucha, Alzheimerova choroba,

Summary:

Neuropsychiatric disorders are frequent in mild cognitive impairment (MCI) as indicated from cross-sectional studies. Depression is the most frequent disorder in MCI patients and its presence increases the risk of conversion to Alzheimer's disease. Two systems were recognized to be responsible for neuropsychiatric disorders: the limbic system and fronto-subcortical connections. The structures involved in these systems are also responsible for the emotion processing.

The aim of the study was to find the deficit in emotion recognition and depression in MCI patients and to assess the relationship between depression level and the ability to recognize emotions from the face expression.

The study included 34 MCI patients and 23 controls. All subjects underwent routine neuropsychological testing (focused on memory, attention and processing speed, executive, visuospatial and language functions). Emotional agnosia was examined by Facial Emotion Recognition Test and depression was assessed by geriatric depression scale.

MCI group performed worse than controls on recognition of facial emotions ( $p < 0,05$ ), and this group was also significantly more depressive than controls ( $p < 0,05$ ). There was found no significant correlation between depressivity and total emotion recognition ( $r = 0,15$ ,  $p = 0,28$ ). The degree of depression correlated with the disability to recognize happiness ( $p < 0,05$ ,  $r = -0,32$ ).

The ability to recognize emotions from facial expression is impaired in MCI patients and the degree of depression contributes to the disability of MCI to recognize happiness.

**Key words:** depression, facial expression, recognition of emotions, Mild cognitive impairment, Alzheimer disease

## Úvod:

Deprese je nejčastěji pozorovanou neuropsychiatrickou poruchou u pacientů s mírnou kognitivní poruchou (MCI) a její přítomnost zvyšuje riziko konverze MCI do Alzheimerovy choroby (ACH) až dvojnásobně [1,2]. I když je deprese častým neuropsychiatrickým symptomem u pacientů s demencí nejrůznější etiologie, není vzájemný vztah demence a deprese jednoznačně vysvětlen. Dle recentní literatury se zvažuje více hypotéz: deprese jako prodromální příznak ACH, v koincidenci s ACH, kdy přítomnost deprese u subjektu jenom dříve demaskuje již začínající demenci, a konečně deprese jako faktor urychlující neurodegenerativní procesy v mozku při ACH. [3]. Deprese je spojena s vyšší hladinou kortizolu, který se může podílet na poškození hippocampu a některé studie poukazují na vyšší depozita amyloidových plak u depresivních pacientů [4]. Je známo, že deprese velmi často předchází demenci o 3-7 let, což by svědčilo, že je spíše nezávislým rizikovým faktorem [5,6]. Dle předchozích studií je u pacientů s amnestickým subtypem MCI, kteří mají větší pravděpodobnost konverze do demence na podkladě ACH, zaznamenána porucha rozeznávání emocí z výrazu tváře [7,8,9].

Rozeznávání emocí z výrazu tváře je komplexní děj, na němž má podíl velké množství struktur korových o podkorových. Pomocí neurozobrazovacích metod bylo potvrzeno zapojení okcipito-temporální kůry, parietálního, orbito-frontálního a insulárního kortexu, gyrus fusiformis, cingulární a perfrontální oblasti, amygdaly a bazálních ganglií [10,11,12,13,14].

Vztah deprese a poruchy rozeznávání emocí byl již dříve dobře popsán u pacientů s těžkou depresí [15]. Neuroanatomický korelát deprese byl nejlépe prozkoumán u pacientů s těžkou

depresivní poruchou, kde podle neurozobrazovacích studií dochází k poškození limbických okruhů, které zodpovídají také za rozeznávání emocí. Tyto výsledky naznačují, že významnou roli zde hraje úbytek šedé hmoty hippocampů [16], ale také poškození amygdaly [17], prokazatelné až 6 let před rozvojem demence [18].

Cílem studie bylo zjistit, zda 1) jsou pacienti s MCI depresivnější a hůře rozeznávají emoce; 2) existuje vztah mezi poškozením rozeznávání emocí z výrazu tváře a depresí u pacientů s MCI, popřípadě zda poškození rozeznávání emocí a deprese mají vztah k míře postižení exekutivních funkcí.

## **Metodika:**

Soubor:

Subjekty byly vybrány z pacientů navštěvujících Kognitivní centrum při Neurologické klinice 2. lékařské fakulty University Karlovy a FN Motol. Kontrolní skupina byla rekrutována z rodinných příslušníků a frekventantů Univerzity třetího věku. Všichni pacienti i kontroly podstoupili neurologické vyšetření, neuropsychologické vyšetření, rutinní krevní testy a vyšetření mozku magnetickou rezonancí. Pacienti s MCI splňovali Petersenova diagnostická kritéria [19] – vykazovali poškození (o 1,5 směrodatné odchylky) v nejméně jedné kognitivní doméně. Celkově bylo vyšetřeno 34 pacientů (15 mužů, 19 žen) s MCI a 23 kontrol (8 mužů, 15 žen). Ze souboru byli vyloučeni pacienti s vaskulární demencí (Hatchinského skóre < 4 a změny na MRI dle Fazekasovy stupnice[20] větší než 1), a anamnézou neurologického či psychiatrického postižení. Všichni vyšetřovaní podepsali informovaný souhlas. Protokol studie byl schválen etickou komisí FN Motol.

Neuropsychologická baterie:

Všichni pacienti podstoupili vyšetření standardní neuropsychologickou baterií testů, rutinně používanou na Neurologické klinice, která je odvozená od Unified Data Set [21], vyšetřující tyto kognitivní domény: paměť, exekutivní, vizuospeciální a jazykové funkce. Viz tabulka č.1.

Testy a škály byly administrovány jedním psychologem a jedním studentem psychologie vyššího ročníku, specializující se na vyšetřování neuropsychologie u pacientů Kognitivního centra. Zaškolení probíhalo formou prezentace neuropsychologických baterií, poté administrátor 5x vyšetřoval pod dohledem a 8x samostatně s možností konzultace během vyšetření a interpretace výsledků. Při následném kontrolním vyšetření pod dohledem se vyšetřující kvalifikoval.

Míra depresivity byla hodnocena pomocí Geriatrické škály deprese (GDS) – 15 otázková verze. [22]

Na hodnocení rozpoznání emocí z výrazu tváře byl použit test dle Ekmana a Friesena [23], který obsahuje 24 černobílých fotografií tváří (rozměr 15cmx17cm), vyjadřujících šest základních emocí – radost, hněv, strach, smutek, překvapení a znechucení. Každá emoce byla zastoupena čtyřmi fotografiemi. Fotografie byly pacientům ukazovány ve fixním pořadí, při každé z nich byl pacient vyzván, aby vybral se seznamu šesti emocí, které byly vždy pod každou fotografií, jenom v jiném náhodném pořadí vypsány, tu emoci, která nejlépe vystihuje fotografii.

Pacienti absolvovali výše zmíněná vyšetření během jednoho sezení v tomto pořadí: GDS, neuropsychologická baterie, test rozeznávání emocí z výrazu tváře.

Statistická analýza:

K porovnání GDS skóre a skóre rozeznávání emocí mezi kontrolní a MCI skupinou, byl vzhledem k tomu, že obě skupiny si odpovídaly věkem a že se jednalo o neparametrická data, použit Mann-Whitney test. Korelace byly provedeny pomocí Spearmanova korelačního koeficientu. Souhrnný výkon v testech exekutivních funkcí (test verbální fluence, test cesty verze B a obrácený digit span) jsme vyjádřili pomocí kompozitního Z skóre.



## Výsledky:

Pacienti s MCI dosahovali v testu rozeznávání emocí z výrazu tváře horších výsledků, než kontroly ( $p < 0,05$ ) a tato skupina byla rovněž signifikantně depresivnější, než kontrolní skupina ( $p < 0,05$ ). Při analýze výsledků pacientů s MCI nebyl nalezen signifikantní vztah mezi mírou depresivity a schopností rozeznávat emoce z výrazu tváře ( $r = 0,16$ ,  $p = 0,372$ ), nicméně při analýze zaměřené na jednotlivé emoce jsme zjistili signifikantně negativní korelaci mezi mírou depresivity a schopností rozeznávat radost ( $r = -0,34$ ,  $p < 0,05$ ).

Nalezli jsme signifikantní korelaci exekutivních funkcí s celkovým skóre rozeznávání emocí ( $r = 0,39$ ,  $p = 0,005$ ). Míra postižení exekutivních funkcí vyjádřené pomocí Z-skóre, nekorelovala s mírou depresivity ( $r = -0,22$ ,  $p = 0,126$ ) ani s rozeznáváním radosti ( $r = 0,26$ ,  $p = 0,068$ ). S ostatními kognitivními funkcemi míra depresivity ani schopnost rozeznávat emoce nekorelovaly.

Skupina MCI byla v testech kognitivních funkcí horší než kontroly (tabulka č. 1).

## **Diskuze:**

Výsledky naší studie potvrzují, že pacienti s MCI jsou signifikantně depresivnější než normální populace a zároveň hůře rozpoznávají emoce z výrazu tváře. Tyto výsledky podporují nálezy z předchozích studií, které ale posuzovaly výskyt deprese a schopnost rozeznávat emoce odděleně [7,8,9].

Práce, které zkoumaly postižení rozeznávání emocí z výrazu tváře u pacientů s MCI, ukazují, že u těchto pacientů většinou dochází k poškození rozeznávání negativních emocí [24]. V recentní práci Weisse et al., která sledovala schopnost rozeznávání emocí a výskyt deprese u pacientů s MCI [8] korelace celkového skóre v testu rozeznávání emocí z tváře s depresí nalezena nebyla. Podobného výsledku jsme dosáhli v naší studii, s tím rozdílem, že schopnost rozeznat radost z výrazu tváře souvisela s mírou depresivity. Podobně je tomu u pacientů s těžkou (endogenní) depresivní poruchou, kde podle funkčních neurozobrazovacích metod pacienti vykazují zvýšenou neurální aktivitu v reakci na smutné tváře a sníženou v reakci na šťastné tváře v amygdale a striatu [25].

Výsledky prací, jež se snažily specifikovat anatomický korelát deprese u ACH, naznačují, že neuropsychiatrické poruchy by mohly být důsledkem kortikálního postižení. [26,27]. Dále zde mohou hrát významnou roli rovněž poruchy mediátorových systémů. Byl popsán pokles počtu buněk v locus ceruleus s doprovodnou redukcí noradrenalinu v kůře [28] a rovněž snížené zpětné vychytávání serotoninu [29]. Ovlivnění serotoninergního systému v mozku například podáváním serotonin reuptake inhibitorů (SSRI) způsobuje u myší i lidí redukcí amyloidové

nálože [30]. Stejně tak SSRI podávané pacientům s depresí bránilo úbytku šedé hmoty hippocampů proti neléčeným depresivním pacientům [31]. Jednou z recentních hypotéz je, že deprese a s ní vázaná stresová reakce zprostředkovaná glukokortikoidní hypersekrecí, doprovázená zvýšenou expresí jejich receptorů v hippocampu, by mohla potencovat či spouštět neurodegenerativní změny [32].

Vysvětlením pro naše výsledky může být skutečnost, že deprese pravděpodobně ovlivňuje vnímání radosti. Kandel udává, že emoční ladění, fyzikální podmínky i stav vědomí ovlivňují ukládání i vybavování paměťové stopy, případně strategie při tom použité [33]. Stav, kdy je nově získaná informace vybavena pouze za situace, kdy je subjekt podroben stejným sensorickým a fyziologickým podmínkám jako při jejím ukládání, se označuje jako state depending learning [34].

Schopnost rozeznat radost se u našich pacientů utvořila jako nedeklarativní paměťová stopa v minulosti a velmi pravděpodobně byla doprovázena pozitivním emočním laděním. Zjištěná depresivita v době, kdy byli pacienti testováni, však přináší jinou, téměř protichůdnou situaci, a tyto odlišné podmínky tak mohly hypoteticky rozpoznání radosti ovlivnit.

Naše výsledky potvrzují, že schopnost rozeznat emoce z výrazu tváře je narušena již ve stadiu MCI, což může ovlivňovat sociální integraci a kvalitu života pacientů i jejich pečujících.

V případě současného výskytu deprese může být postiženo zejména vnímání radosti. Bylo by zajímavé zjistit, zda terapeutickým ovlivněním depresivity u této skupiny pacientů, nedojde k zlepšení rozpoznávání emocí z výrazu tváře a tím i k zlepšení sociálního komfortu pacienta. Tuto možnost potvrzují výsledky z práce Sheline et al., kde terapie antidepressivy ovlivňovala aktivitu amygdaly [35].

**Reference:**

1. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA* 2002; 288: 1475-1483.
2. Gabryelewicz T, Styczynska M, Luczywek E, Barczak A, Pfeffer A, Androsiuk W et al. The rate of conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22(6): 563-567.
3. Dotson VM, Beydoun MA, Zonderman AB. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology* 2010; 75(1): 27-34.
4. Butters MA, Aizenstein HJ, Hayashi KM, Meltzer CC, Seaman J, Reynolds CF 3rd et al. *J Geriatr Psychiatry* 2009; 17(1): 4-12.
5. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and Risk for Alzheimer Disease: Systematic Review, Meta-analysis, and Metaregression Analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(5): 530-538.

6. Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon CF, Aggarwal NT, Schneider JS, Bach J et al. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology* 2002 ; 59(3): 364-70.
7. Teng E, Lu PH, Cummings JL. Deficits in facial emotion processing in mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 23: 271-279.
8. Weiss EM, Kohler CG, Vonbank J, Stadelmann E, Kemmler G, Hinterhuber H et al. Impairment in emotion recognition abilities in patients with mild cognitive impairment, early and moderate Alzheimer disease compared with healthy comparison subjects. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16: 974-980.
9. Varjassyová A, Hořínek D, Andel R, Laczó J, Sheardová K, Magerová H et al. Recognition of Facial Emotional Expression in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *J Alz Dis*. In press 2012
10. Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio A: Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature* 1994; 372: 669–672.
11. Adolphs R: The neurobiology of social cognition. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11: 231–239.
12. Craik FIM, Moroz TM, Moscovitch M, Stuss DT, Wincour G, Tulving E et al. In search of the self: a positron emission tomography study. *Psychol Sci* 1999; 10: 26–34.

13. Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW: Mapping cortical change across the human life span. *Nat Neurosci* 2003; 6: 309–315.
14. Jack CR, Petersen RC, Xu YC, Waring SC, Obrien PC, Tangalos EG et al. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 1997; 49: 786–794.
15. Bourke C, Douglas K, Porter R. Processing of facial emotion expression in major depression: a review. *Aust N Z J Psychiatry* 2010; 44(8): 681-96.
16. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated Depression and Hippocampal Volume Loss. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1516-1518.
17. Cerullo MA, Fleck DE, Eliassen JC, Smith MS, Delbello MP, Adler CM et al. A longitudinal functional connectivity analysis of the amygdala in bipolar I disorder across mood states. *Bipolar Disord* 2012; 14(2): 175-84.
18. den Heijer T, Geerlings MI, Hoebek FE, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Use of hippocampal and amygdalar volumes on magnetic resonance imaging to predict dementia in cognitively intact elderly people. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(1): 57-62.
19. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58(12): 1985-92.

20. Schmidt R, Schmidt H, Fazekas F. Vascular risk factors in dementia. *J Neurol*. 2000 Feb;247(2):81-7.
21. Maruta C, Guerreiro M, de Mendonça A, Hort J, Scheltens P. The use of neuropsychological tests across Europe: the need for a consensus in the use of assessment tools for dementia. *Eur J Neurol* 2011; 18(2): 279-85.
22. Grober E, Buschke H. Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology* 3, 13-36. 1987
23. Ekman P, Friesen WV. *Pictures of Facial Affect*, Consulting Psychologists Press, Palo Alto. 1976
24. McCade D, Sabate G, Naismith SL. Review of Emotion Recognition in Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011; 32: 257–266.
25. Leppänen JM. Mood disorders, Emotional information processing in mood disorders: a review of behavioral and neuroimaging findings. *Curr Opin Psychiatry* 2006; 19(1): 34-39.
26. Holthoff VA, Beuthien-Baumann B, Kalbe E, Lüdecke S, Lenz O, Zündorf G et al. Regional cerebral metabolism in early Alzheimer's disease with clinically significant apathy or depression. *Biol Psychiatry* 2005; 57(4): 412-21.
27. Hirono N, Mori E, Ishii K, Ikejiri Y, Imamura T, Shimomura T et al. Frontal lobe hypometabolism and depression in Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50(2): 380-3.

28. Zubenko GS. Biological correlates of clinical heterogeneity in primary dementia. *Neuropsychopharmacology* 1992; 6(2): 77-93.
29. Chen CP, Alder JT, Bowen DM, Esiri MM, McDonald B, Hope T et al. Presynaptic serotonergic markers in community-acquired cases of Alzheimer's disease: correlations with depression and neuroleptic medication. *J Neurochem* 1996; 66(4): 1592-8.
30. Cirrito JR. Serotonin signaling is associated with lower amyloid- $\beta$  levels and plaques in transgenic mice and humans. *PNAS* 2011; 108(36): 14968-14973
31. Sheline Y I , Barch DM, Donnelly JM, Ollinger JM, Snyder AY, Mintun MA. Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biol Psychiatry* 2001; 50(9): 651-658.
32. Leonard BE. Inflammation, depression and dementia: are they connected? *Neurochem Res* 2007; 32(10): 1749-56.
33. Squire and Kandel: *Memory, From Mind to Molecules*, Scientific American Library, New York, 2003
34. Shulz DE, Sosnik R, Ego V, Haidarliu S, Ahissar E. A neuronal analogue of state-dependent learning. *Nature* 2000; 403(6769): 549-53.



36. Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, Ollinger JM, Snyder AZ, Mintun MA. Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biol Psychiatry* 2001; 50(9): 651-8.

|              | GDS               | EM                 | MMS<br>E       | Obrácen<br>ý digit<br>span | FAS<br>celke<br>m   | TMT<br>B            | AVLT1<br>-6      | Grober-<br>Buschk<br>e | Bento<br>n     |
|--------------|-------------------|--------------------|----------------|----------------------------|---------------------|---------------------|------------------|------------------------|----------------|
| kontrol<br>y | 1,15<br>±<br>2,03 | 18,69<br>±<br>0,8  | 29,31±<br>0,86 | 6,44 ± 2                   | 43,94<br>±<br>10,68 | 81,66<br>±<br>31,85 | 58,33 ±<br>14,42 | 16 ± 0                 | 9,11 ±<br>0,62 |
| MCI          | 4,32<br>±<br>3,22 | 16,03<br>±<br>1,51 | 27,71±<br>1,93 | 5,81 ±<br>1,97             | 23,68<br>±<br>20,83 | 174,0<br>±<br>105,8 | 39,17 ±<br>14,36 | 14,29 ±<br>3,27        | 9 ±<br>0,7     |

Tabulka č. 1 – výsledky testů **kognitivních funkcí** u kontrol a MCI – vždy uveden průměr±SD. MMSE – minimal state examination, FAS – test verbální fluence, TMT B – test cesty B, AVLT1-6 – auditory verbal learning test součet 1-6, Grober-Buschke – test 16 slov, BENTON – Benton Visual Retention Test

|          | Věk (průměr+SD) | pohlaví (ženy/muži) | Vzdělání v letech<br>(průměr+SD) |
|----------|-----------------|---------------------|----------------------------------|
| kontroly | 69,10±7,23      | 15/8                | 15,52±2,89                       |
| MCI      | 72,19±9,57      | 19/15               | 14,62±3,05                       |

Tabulka č.2 – demografické data

## **Interrater variabilita v hodnocení míry atrofie hipokampů pomocí Scheltensovy škály**

Alexandra Kadlecová 1,2; Martin Vyhnálek 1,2; Jan Laczó 1,2; Ross Andel 2,3,  
Kateřina Sheardová 4; Barbora Urbanová 1; Zuzana Nedělská 1,2; Daniel Hudeček  
2; Ivana Gažová 1,2; Jiří Lisý 5; Daniel Hořínek 2,6; Jakub Hort 1,2

1 Kognitivní centrum, Neurologická klinika, Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole, Praha, Česká republika

2 Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno, Česká republika

3 School of Aging Studies, University of South Florida, Tampa, Florida, USA

4 Neurologická klinika, Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno, Česká republika

5 Klinika zobrazovacích metod, Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole, Praha, Česká republika

6 Neurochirurgická klinika, Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Ústřední vojenská nemocnice, Praha, Česká republika

Korespondující autor: Alexandra Kadlecová, Neurologická klinika, Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84, Praha, 15006 email: yooma@seznam.cz

Poděkování:

Děkujeme za finanční podporu grantu IGA NT 11225-4, a projektu FNUSA-ICRC (no. CZ.1.05/1.1.00/02.0123) z Evropského fondu regionálního rozvoje.

## **Abstrakt**

Úvod: V poslední době se klade velký důraz na časnou diagnostiku Alzheimerovy choroby. Do nových diagnostických kritérií byly zařazeny nové diagnostické metody, které pomocí stanovení strukturálních a metabolických změn mozku tuto časnou diagnostiku umožňují. Patří mezi ně i vyšetření objemu hipokampů. Scheltens et al. zavedli vizuální škálu na hodnocení atrofie hipokampů. Cílem studie bylo zjistit interrater variabilitu a ověřit praktické použití této škály.

Metoda: Osmi hodnotiteli s různým stupněm erudice v užívání Scheltensovy vizuální škály bylo vyhodnoceno 70 magnetických rezonancí pacientů s kognitivní poruchou a zdravých kontrol, vyšetřených v Kognitivním centru při Neurologické klinice FN Motol. Po krátkém zaškolení vyšetřující vyhodnotili tréninkový vzorek 20 pacientů s následným rozbořem nálezů u každého z hodnotitelů a poté provedli vlastní zaslepené hodnocení atrofie hipokampů Scheltensovou škálou za použití snímků MRI v koronální rovině. Variabilita byla hodnocena pro všech osm hodnotitelů dohromady a pak ještě po jejich rozdělení na 4 zkušené a 4 nezkušené (před účastí v této studii neměli se škálou žádnou zkušenost).

Výsledky: Nalezli jsme velmi vysoký koeficient shody pro všechny hodnotitele dohromady pro pravý ( $K=0,87$ ) i levý ( $K=0,88$ ) hipokampus. Velmi vysoký koeficient shody byl nalezen i po rozdělení do skupin zkušený/nezkušený vyšetřující v obou skupinách a to pro pravý i levý hipokampus.

Závěr: Scheltensova vizuální škála je jednoduše zvladatelný nástroj k hodnocení atrofie hipokampů i při malé erudici vyšetřovatele. Výsledná variabilita hodnocení je relativně malá a umožňuje doporučit tuto škálu pro rutinní klinické využití.

**Klíčová slova:** atrofie, hipokampus, vizuální škála, demence, Alzheimerova choroba

## **Abstract**

**Introduction:** Recently, a great emphasis was placed on early diagnosis of Alzheimer's disease (AD). The new diagnostic criteria for AD involve new methods as e.g. a detection of structural and metabolic changes in the brain. These include examination of the volume of the hippocampus. Scheltens et al. introduced a visual rating scale for hippocampal atrophy assessment. The aim of this study was to determine interrater variability and test practical application of this scale.

**Methods:** MRI scans of 70 elderly persons with cognitive impairment and persons classified as cognitively normal were assessed by eight investigators. The investigators have different degree of experience with using Scheltens visual rating scale. First, the visual rating scale was introduced to the investigators, followed by its training application to 20 sample brain MRI scans in coronal plane. The correct scores were disclosed to all investigators. Subsequently, the investigators evaluated 70 study MRI scans. They were unaware of the participants' cognitive status. The variability was calculated among all investigators and after they were divided into a group of "experienced" (n=4) and "unexperienced" (n=4). The unexperienced refers to no previous knowledge of this visual rating scale.

**Results:** Coefficient of internal correlation (kappa) was very high among all investigators for right (K=0,87) and left (K=0,88) hippocampus. After dividing them into the group of experienced and unexperienced, the inter-rater variability was further high in both groups for right and left hippocampus.

**Conclusion:** Scheltens visual rating scale is simple and easily manageable tool for hippocampal atrophy assessment even for unexperienced investigator. The final

variability of assessment was relatively low. We can recommend this visual rating scale for routine clinical use.

**Key words:** atrophy, hippocampus, visual scale, dementia, Alzheimer disease

## Úvod

Alzheimerova choroba (ACH) je nejčastější příčinou demence ve stáří [1]. Pomocí moderní budeme v nejbližší době schopni u pacientů v raných stádiích onemocnění oddálit konverzi do demence a po určitou dobu zachovat jejich soběstačnost, a proto se výzkum zaměřuje na její pokud možno nejčasnější diagnostiku. V poslední době se ve stanovování diagnózy ACH uplatňují biomarkery [2]. Mezi ně patří například strukturální a funkční zobrazovací biomarkery (magnetická rezonanční (MR) volumetrie, pozitronová emisní tomografie) a metabolické (např. měření metabolitů v mozkomíšním moku) markery [3]. Praktické využití těchto markerů může narážet na časovou, finanční i logistickou náročnost nebo jejich přílišnou invazivitu. Například vyšetření likvoru je invazivní a výsledky likvorologického vyšetření podléhají velké variabilitě podle vyšetřující laboratoře, což limituje jejich širší využití [4,5]. Vzhledem k relativně dobré dostupnosti a neinvazivitě vstupuje v poslední době do popředí význam vyšetření MR mozku. Jedná se o vyšetření neinvazivní a vhodné jak pro časný záchyt ACH, tak i pro monitorování průběhu tohoto onemocnění [5].

Vyšetření MR mozku nám u pacientů s demencí degenerativní etiologie umožňuje přesně změřit objemy anatomicky specifických oblastí mozku (MR volumetrie) a objemy takto naměřených oblastí posléze vztáhnout k výsledkům neuropsychologických testů [6,7,8,9]. Volumetrické techniky lze rozdělit na manuální, u nichž se určují hranice oblasti zájmu podle anatomického atlasu a následně se manuálně obkreslují, a automatické, které využívají speciálních softwarových metod k automatickému propočtu objemů na základě rozdílu intenzit [10]. Manuální volumetrické techniky nám pomohou zjistit objem struktury, který víceméně odpovídá skutečnosti, ale vyžadují hlubokou znalost dané struktury, velkou zkušenost vyšetřujícího a jsou relativně časově náročné [11].

Strukturou atrofující již v časném stádiu ACH je hipokampus – struktura klíčová pro deklarativní paměť. Vzhledem k velké časové náročnosti manuální volumetrie hipokampu je tato metoda v klinické praxi nepoužitelná. Scheltensem a jeho spolupracovníky byla proto pro rutinní klinické využití vyvinuta Vizuální škála hodnocení atrofie hipokampu [12]. Autoři prokázali, že pomocí této metody jsou schopni s velkou přesností detekovat atrofii hipokampů [13].

Cílem naší studie bylo zjistit, zda je použití této škály možné v běžné klinické praxi, jaká je interrater variabilita a jak se liší jednotliví hodnotitelé v závislosti na zkušenosti s užitím této škály.



## Metodika

Pacienti:

Do studie bylo zařazeno 70 po sobě jdoucích MR snímků pacientů s kognitivní poruchou (demence při ACH, mírná kognitivní porucha či subjektivní porucha paměti) a zdravých kontrol (z řad příbuzných pacientů a frekventantů Univerzity třetího věku Univerzity Karlovy), kteří byli vyšetřeni v Kognitivním centru při Neurologické klinice 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a Fakultní nemocnice v Motole v období od 1.1.2011 do 1.8.2011. Všichni vyšetřovaní podepsali informovaný souhlas.

MRI :

Pacienti byli vyšetřeni 1,5 T magnetickou rezonancí (Gyroscan, Philips Medical Systems). Atrofie byla hodnocena na koronálních řezech v 3D MP-RAGE (three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient echo) sekvenci o tloušťce řezu 1mm. Celkový čas sekvence byl 14 min; TR = 25 ms; TE = 5 ms; úhel = 30°; pole 256 mm; a matrix 256 × 256.

Scheltensova vizuální škála hodnocení atrofie hipokampů:

Škála bere v úvahu výšku hipokampu ( A ), šířku choroidální štěrbiny ( B ) a šířku temporálního rohu ( C ). Viz. Obrázek 1

Škála se pohybuje od 0 (žádná atrofie) až 4 (těžká atrofie). Přičemž při skóre 1 je pouze rozšířena choroidální štěrbina, při skóre 2 je rozšířen i temporální roh a lehce

snížena výška hipokampu, při skóre 3 jsou výrazně rozšířeny choroidální štěrbina i temporální roh a snížen hipokampus, při skóre 4 je již masa hipokampu nepatrná [13]. K hodnocení se doporučují řezy v úrovni předního pontu. Viz obrázek 2.

Postup hodnocení:

- a) informační schůzka s prezentací škály (60 min.)
- b) zadáním snímku 20 pacientů k trénování hodnocení během 1 týdne
- c) schůzka po 1 týdnu s rozbořem hodnocení pacientů jednotlivými hodnotiteli (1 hodina), s následným zadáním seznamu (rodné číslo) 70 jiných pacientů
- d) hodnotitelé samostatně v průběhu 1 týdne zhodnotili pomocí Schelensovy vizuální škály atrofii hipokampů u všech 70 pacientů
- d) po týdnu sběr dat

Hodnotitelé:

Hodnotilo 8 lékařů: 7 neurologů, z nichž 3 mají s vizuální škálou atrofie hipokampů již předchozí zkušenost (od roku 2010), 4 bez předchozí praktické zkušenosti, a 1 specialista z oboru zobrazovacích metod s předchozí zkušeností (od roku 2010).

Statistická analýza:

Vzhledem k ordinálnímu charakteru hodnot byla k hodnocení míry shody použita neparametrická metoda – vážený koeficient Cohenovo kappa ve variantě pro více pozorovatelů. Pro výpočet bylo použito MAGREE macro pro SAS. Pro výpočet rozdílu mezi skupinami byl použit Mann Whitneyův U test. Data byla zpracována statistickým softwarem SAS pro Windows.

## Výsledky

Analýza potvrdila velmi dobrou shodu mezi vyšetřujícími - vážený koeficient kappa byl 0,87 pro pravý a 0,88 pro levý hipokampus ( $p < 0,0001$ ).

Při samostatném hodnocení shody u zkušených a nezkušených hodnotitelů zvláště, nebyly zjištěny výraznější rozdíly v míře shody mezi oběma skupinami vyšetřujících (viz. tabulka 1).

Z porovnání absolutních hodnot měření vyplynulo, že zkušení vyšetřující hodnotili snímky přísněji, než vyšetřující nezkušení. Přesněji zprůměrování všech hodnot zkušených a nezkušených hodnotitelů aritmetickým průměrem a jejich následné porovnání ukázalo rozdíly v hodnocení mezi těmito dvěma skupinami (1,74 versus 1,25;  $p < 0,0001$ ).

## Diskuse

Z našich výsledků vyplývá, že i při relativně rozdílné délce zkušenosti s užíváním vizuální škály hodnocení atrofie hipokampů (VŠAH), byla míra shody mezi hodnotiteli velmi vysoká a byla srovnatelná s výsledky, které byly hodnoceny jako uspokojivé i u jiných škál [13,14,15]. Škála je pro svou jednoduchost a jednoznačnost dobře uchopitelná i pro méně zkušené hodnotitelé, a stačil krátký trénink, k dosažení dostatečného stupně erudice.

Z naměřených výsledků vyplývá, že zkušení hodnotitelé byli všeobecně přísnější oproti nezkušeným, kteří se přikláněli spíše k nižšímu skóru.

V klinické praxi by to mohlo znamenat, že méně erudovaní hodnotitelé by při stanovování diagnózy ACH, mohli být při hodnocení atrofie hipokampů falešně negativní. Vzhledem k tomu, že atrofie mesiotemporálních struktur se vyskytuje i u jiných typů neurologických onemocnění [16,17,18], a také u pacientů s normálním stárnutím [19], je její význam mnohem větší u longitudinálního sledování pacientů, vzhledem ke klinickému vývoji.

Ve studii prováděnou Koedamem et al. [14] byla u této škály hodnocena variabilita mezi třemi zkušenými hodnotiteli, která se pohybovala mezi 0,82 a 0,9, což příliš neliší od výsledků v naší skupině zkušených hodnotitelů. V původních studiích Scheltense při zavádění této škály se variabilita pohybovala mezi 0.34 (95% CI = 0.34-0.54) a 0.57 (95% CI = 0.41-0.61) [20], což je horší výsledek než v naší skupině.

Nález variability u VŠAH jsou relativně vyšší než opakovaná měření automatickými softwary – např. FreeSurferem, kde se variační koeficient pohybuje mezi 1,3-2,6 procenta [21]. Nedávná studie však poukázala na limity automatické volumetrie v tom smyslu, že použití různých verzí FreeSurferu a různých operačních systémů (Apple Macintosh a Windows) poskytovalo variabilitu v hodnocení objemů více než 15% [22]. Nevýhodou automatické volumetrie je pak rovněž časová a logistická náročnost praktického provedení, náklady na vybavení a erudici personálu, který program ovládá. VŠAH naproti tomu může použít každý klinický pracovník.

Původně byla škála VŠAH vyvinuta pro CT metodiku, kde lze snímky rovněž hodnotit. Celkově je však vypovídací hodnota MRI hodnocení vyšší než CT hodnocení. Teoretická možnost hodnocení na CT však znamená, že je opravdu využitelná v klinické praxi velmi dobře [23].

Naše MR snímky byly zhotoveny po 1mm ve speciálním protokolu našeho centra. Rutinně se na řadě pracovišť používají většinou řezy 5mm, proto je zacílení hipokampu složitější a teoreticky méně přesné, navíc hrubší řezy většinou atrofii nadhodnocují. Je také důležité provést řez v přední části pontu, na kterém je zachycena interpedunkulární cisterna, což může napomoci orientaci. (viz. Obrázek 2).

VŠAH se ukázala být rychlá a dostupná metoda pro posouzení stupně atrofie v klinickém prostředí, ve srovnání s volumetrickými metodami, jež vyžadují mnohem větší technickou zdatnost a jsou časově náročné. VŠAH je jedním z nejdůležitějších markerů ACH při hodnocení MR. V nově vytvořených diagnostických kritériích ACH, je přítomnost postižení epizodické paměti a detekce atrofie hipokampů pomocí VŠAH stěžejní pro diagnózu ACH [3].

Reference:

1. Scarpini E, Scheltens P, Feldman H. Treatment of Alzheimer's disease: current status and new perspectives. *Lancet Neurol* 2003; 2: 539-547.
2. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I et al. EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2010; 17(10): 1236-1248.
3. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6(8): 734-746. Review.
4. Hort J, Glosová L, Vyhnálek M, Bojar M, Škoda D, Hladíková M. Tau protein and beta amyloid in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Cesk Slov Neurol N* 2007; 70(1): 30–36.
5. Hort J, Bartos A, Pirttilä T, Scheltens P. Use of cerebrospinal fluid biomarkers in diagnosis of dementia across Europe. *Eur J Neurol* 2010; 17(1): 90-96
6. Nedelska Z, Andel R, Laczó J, Vlcek K, Horinek D, Lisy J et al. Spatial navigation impairment is proportional to right hippocampal volume. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012 14; 109(7): 2590-2594.
7. Venneri A, Gorgoglione G, Toraci C, Nocetti L, Panzetti P, Nichelli P. Combining neuropsychological and structural neuroimaging indicators of conversion to Alzheimer's disease in amnesic mild cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res* 2011; 8(7): 789-797.

8. Benoit M, Robert PH. Imaging correlates of apathy and depression in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2011; 310(1-2): 58-60.
9. Heckers S, Konradi C. Hippocampal pathology in schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci* 2010; 4: 529-553.
10. Horínek D, Varjassyová A, Hort J. Magnetic resonance analysis of amygdalar volume in Alzheimer's disease. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20(3): 273-277. Review
11. Cavallin L, Bronge L, Zhang Y, Oksengård AR, Wahlund LO, Fratiglioni L et al. Comparison between visual assessment of MTA and hippocampal volumes in an elderly, non-demented population. *Acta Radiol* 2012; 53(5): 573-579.
12. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992; 55(10): 967-972.
13. Korf ESC, Wahlund L-O, Visser PJ, Scheltens P. Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004; 63: 94–100.
14. Koedam EL, Lehmann M, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YA, Fox N et al. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *Eur Radiol* 2011; 21(12): 2618-2625.
15. Kapeller P, Barber R, Vermeulen RJ, Adèr H, Scheltens P, Freidl W et al. European Task Force of Age Related White Matter Changes. Visual rating of age-related white matter changes on magnetic resonance imaging: scale comparison,

interrater agreement, and correlations with quantitative measurements. *Stroke* 2003; 34(2): 441-445.

16. Weintraub D, Doshi J, Koka D, Davatzikos C, Siderowf AD, Duda JE et al. Neurodegeneration across stages of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2011; 68(12): 1562-1568.

17. Diniz PR, Velasco TR, Salmon CE, Sakamoto AC, Leite JP, Santos AC. Extratemporal damage in temporal lobe epilepsy: magnetization transfer adds information to volumetric MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32(10): 1857-1861.

18. Hayashi K, Kurioka S, Yamaguchi T, Morita M, Kanazawa I, Takase H et al. Association of cognitive dysfunction with hippocampal atrophy in elderly Japanese people with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94(2): 180-185.

19. Laakso MP, Partanen K, Riekkinen P, Lehtovirta M, Helkala EL, Hallikainen M et al. Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: an MRI study. *Neurology* 1996; 46: 678-681.

20. Scheltens P, Launer LJ, Barkhof F, Weinstein HC, van Gool WA. Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: interobserver reliability. *J Neurol* 1995; 242: 557-560.

21. Wu Y, Du H, Storey P, Glielmi C, Malone F, Sidharthan S et al. Comprehensive brain analysis with automated high-resolution magnetization transfer measurements. *J Magn Reson Imaging* 2012; 35(2): 309-317.



22. Gronenschild EH, Habets P, Jacobs HI, Mengelers R, Rozendaal N, van Os J, Marcelis M. The Effects of FreeSurfer Version, Workstation Type, and Macintosh OperatingSystem

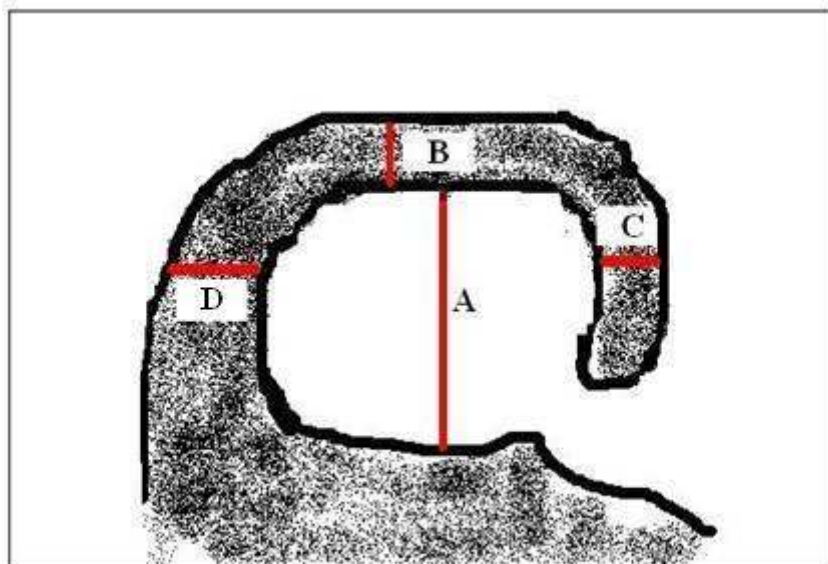
Version on Anatomical Volume and Cortical Thickness Measurements. PLoS One 2012; 7(6): e38234. Epub 2012 Jun 1.

23. Wattjes MP, Henneman WJ, van der Flier WM, de Vries O, Träber F, Geurts JJ et al. Diagnostic imaging of patients in a memory clinic: comparison of MR imaging and 64-detector row CT. Radiology 2009; 253(1): 174-183.

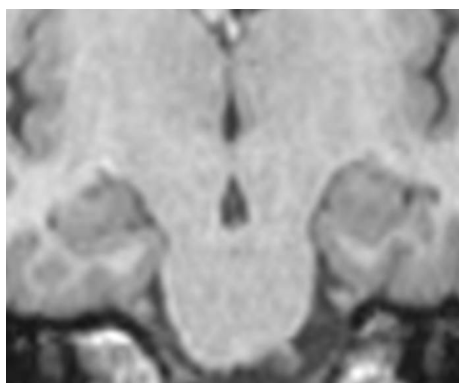
|                   | Coeff of concordance | F     | Num DF | Denom DF | Prob>F |
|-------------------|----------------------|-------|--------|----------|--------|
| celkem/dx hip     | 0.86717              | 19.58 | 63.5   | 190.5    | <.0001 |
| celkem/sin hip    | 0.88173              | 22.37 | 63.5   | 190.5    | <.0001 |
| nezkušení/dx hip  | 0.88039              | 22.08 | 63.5   | 190.5    | <.0001 |
| nezkušení/sin hip | 0.87644              | 21.28 | 63.5   | 190.5    | <.0001 |
| zkušení/dx hip    | 0.87612              | 21.22 | 68.5   | 205.5    | <.0001 |
| zkušení/sin hip   | 0.88740              | 23.64 | 68.5   | 205.5    | <.0001 |

Tabulka 1. dx hip – pravý hipokampus, sin hip – levý hipokampus

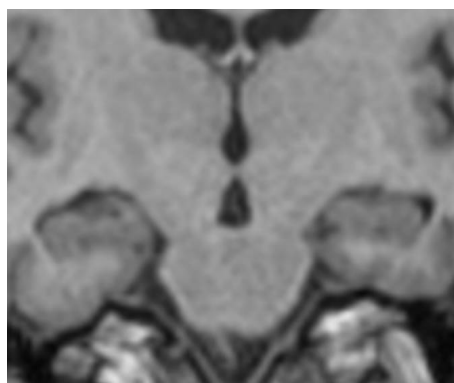
Obrázek 1 Schéma koronálního řezu hipokampem v úrovni předního pontu. Výška hipokampu ( A ), šířka choroidální štěrbin ( B ), šířka temporálního rohu ( C ), vzdálenost mezi mozkovým kmenem a hipokampem ( D – nehodnotí se).



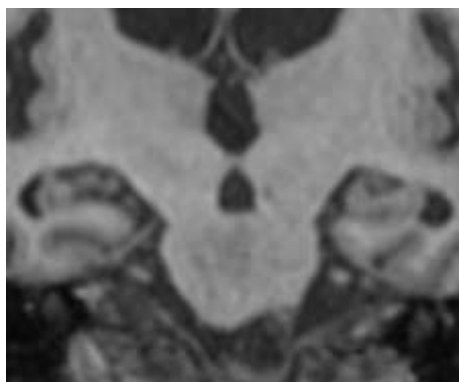
Obrázek 2 – stupně vizuální škály atrofie hipokampu (VŠAH)



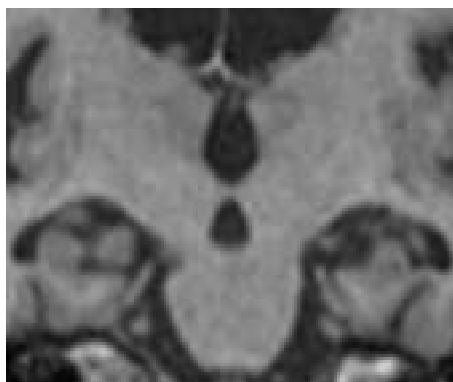
VŠAH 0



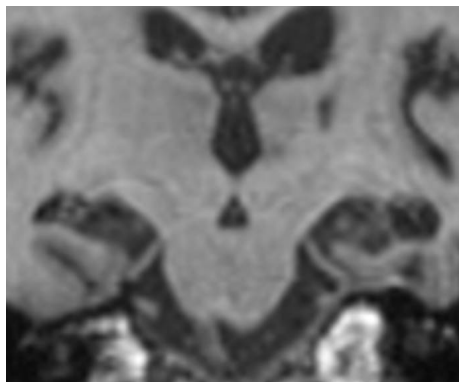
VŠAH 1



VŠAH 2



VŠAH 3



VŠAH 4

# The MRI volumetry of the posterior fossa and its substructures in trigeminal neuralgia: a validated study

D. Hořínek · V. Brezová · C. Nimsky · T. Belšan ·  
L. Martinkovič · V. Masopust · J. Vrána · P. Kozler ·  
J. Plas · D. Krýsl · A. Varjassyová · Y. Ghaly · V. Beneš

Received: 9 February 2009 / Accepted: 12 March 2009 / Published online: 7 April 2009  
© Springer-Verlag 2009

## Abstract

**Purpose** Our aim was to determine whether the anatomical configuration of the posterior fossa and its substructures might represent a predisposition factor for the occurrence of clinical neurovascular conflict in trigeminal neuralgia (TN). **Methods** We used MRI volumetry in 18 patients with TN and 15 controls. The volume of the pontomesencephalic cistern, Meckel's cave and the trigeminal nerve on the clinical and non-affected sides was compared. The reliability has been assessed in all measurements. **Results** The posterior fossa volume was not different in the clinical and control groups; there was no difference between the affected and non-affected sides when measuring the pontomesencephalic cistern and Meckel's cave volume either. The volume of the clinically affected trigeminal nerve was significantly reduced, but with a higher error of measurement. **Conclusions** We did not find any association between the clinical neurovascular conflict (NVC) and the size of the

posterior fossa and its substructures. MRI volumetry may show the atrophy of the affected trigeminal nerve in clinical NVC.

**Keywords** Trigeminal neuralgia · Neurovascular conflict · Posterior fossa · MRI volumetry · Validation

## Introduction

Trigeminal neuralgia (TN) is a surgically treatable condition, the pathogenesis of which still remains unclear. There is good evidence of the presence of the neurovascular conflict (NVC) between the trigeminal nerve entry zone and one of the adherent vessels in TN [15]. Histological studies in TN patients revealed axonopathy, axonal loss and demyelination [9, 12]. NVC may represent a continued source of irritation to a trigeminal nerve that has already been previously affected by another pathological process. Regardless of

---

D. Hořínek (✉) · V. Masopust · P. Kozler · J. Plas · V. Beneš  
Department of Neurosurgery, 1st Medical Faculty,  
Charles University, Central Military Hospital Prague,  
U Vojenske nemocnice 1200,  
Praha 6 160 00, Czech Republic  
e-mail: daniel.horinek@uvn.cz

D. Hořínek · C. Nimsky  
Department of Neurosurgery, Medical Faculty,  
Philipps University, Baldingerstrasse,  
35033 Marburg, Germany

D. Hořínek · V. Brezová · L. Martinkovič · J. Vrána · Y. Ghaly  
Institute of Pathological Physiology,  
Laboratory for Neuroimaging Research,  
Second Faculty of Medicine, Charles University,  
Plzenska 130, Praha 5 158 00, Czech Republic

D. Krýsl · A. Varjassyová  
Department of Neurology,  
Second Faculty of Medicine,  
Charles University, University Hospital Motol,  
V Uvalu 84, Praha 5 158 00,  
Czech Republic

T. Belšan · J. Vrána  
Department of Radiology,  
Central Military Hospital Prague,  
U Vojenske nemocnice 1200,  
Praha 6 160 00, Czech Republic

A. Varjassyová  
Institute of Anatomy, First Faculty of Medicine,  
Charles University, U nemocnice 2,  
Praha 1 110 00, Czech Republic

how the NVC is associated with TN, microvascular decompression, developed by Janetta in 1967, leads to the elimination of NVC and successful pain relief [8]. NVC can be visualised by high-resolution MRI and may therefore strengthen the grounds for surgery. However, NVC has been demonstrated in healthy subjects too and the indication remains based on clinical findings [1, 14].

The aetiology of NVC has been attributed to the asymmetry of the pontomesencephalic cistern, and to a small posterior fossa size [13, 16, 20]. The trigeminal nerve volume has been reported to be decreased on the affected side [11]. Nonetheless, the role of anatomical configuration in the pathogenesis of TN remains unclear and is still a matter of debate. For this reason, we conducted an MRI volumetric study to assess whether the volumes of the posterior fossa, pontomesencephalic cistern or trigeminal nerve are associated with clinical NVC.

## Materials and methods

Eighteen patients with TN were enrolled into the study. The diagnosis of TN was made based on the International Classification of Headaches criteria [7]. The mean age of the patients was  $56.3 \pm 14.4$  (mean  $\pm$  SD) years, ranging from 30 to 71 years. TN was symptomatic in 11 cases on the right side and in 7 cases on the left side. The control group consisted of 15 subjects with a similar distribution of age and sex. The control subjects had signs neither of neurological nor of psychiatric deficit. The participants in the study were informed about the MRI volumetric acquisition and gave written informed consent. The design of the study was approved by the institutional ethical committee.

All patients with TN and controls were imaged using a 1.5-T MRI unit (Signa Excite, General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) with a conventional head coil. The protocol included axial T2W FRFSE (fast relaxation fast spin echo) sequence, axial T2W FLAIR (fluid attenuated inversion recovery), and coronal 3D T1W images of the whole brain. In several cases, post-contrast coronal T1W images (gadolinium, at 0.1 mmol/kg body weight) were acquired. The volumetric acquisition of posterior fossa comprised an axial 3D FIESTA sequence (fast imaging employing steady-state acquisition). The parameters for the FIESTA sequence were TR 4.6 ms, TE 1.5 ms, flip angle 45°, FOV 25.00  $\times$  20.00 cm, matrix 320  $\times$  256, NEX 4, 0.391  $\times$  0.391 mm<sup>2</sup> pixel size; 88 slices 0.8 mm thick with a 0.4-mm gap. The total scan time was about 12 min. Patients were instructed to keep their head straight during the MRI examination. There was no pathological enhancement of the affected trigeminal nerve in a T1-weighted post-contrast sequence.

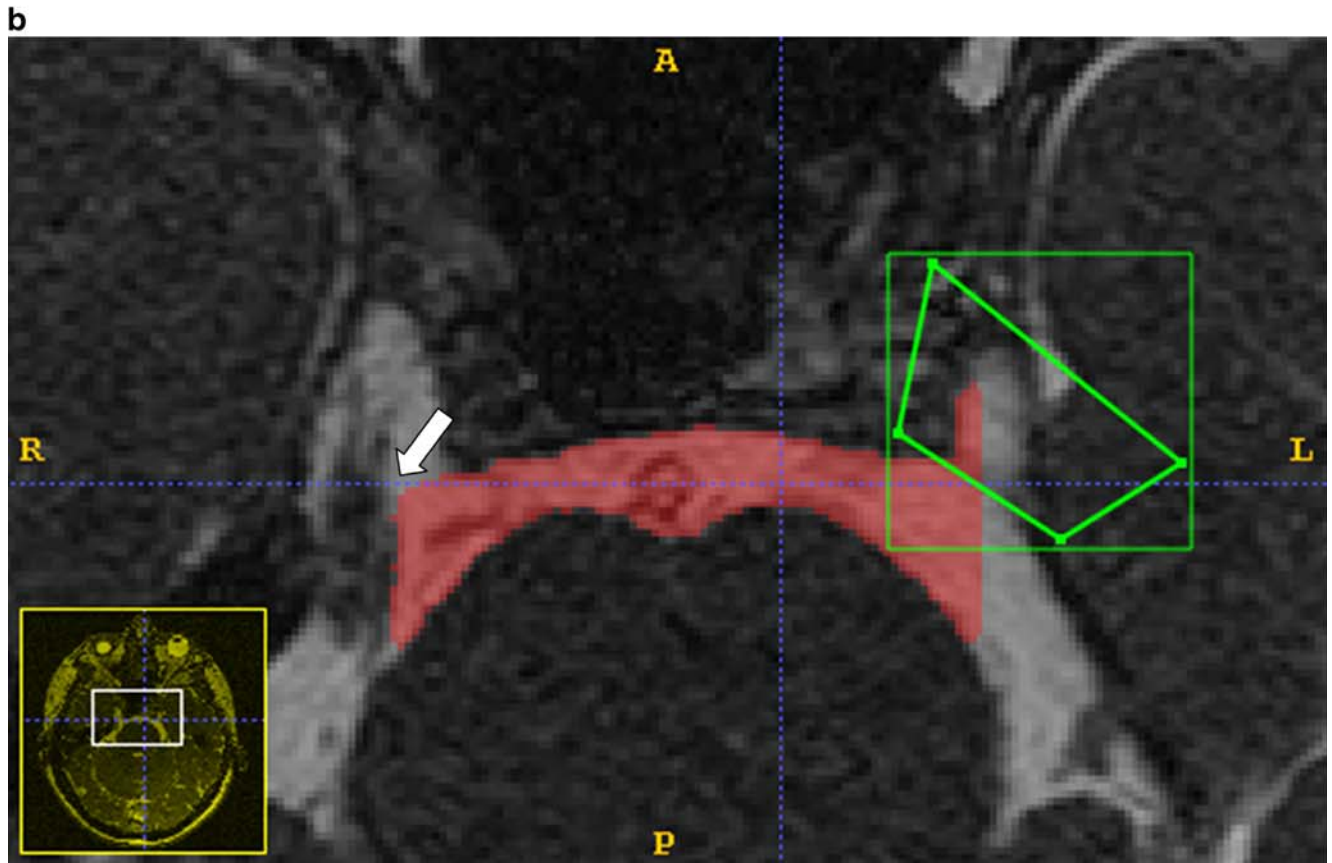
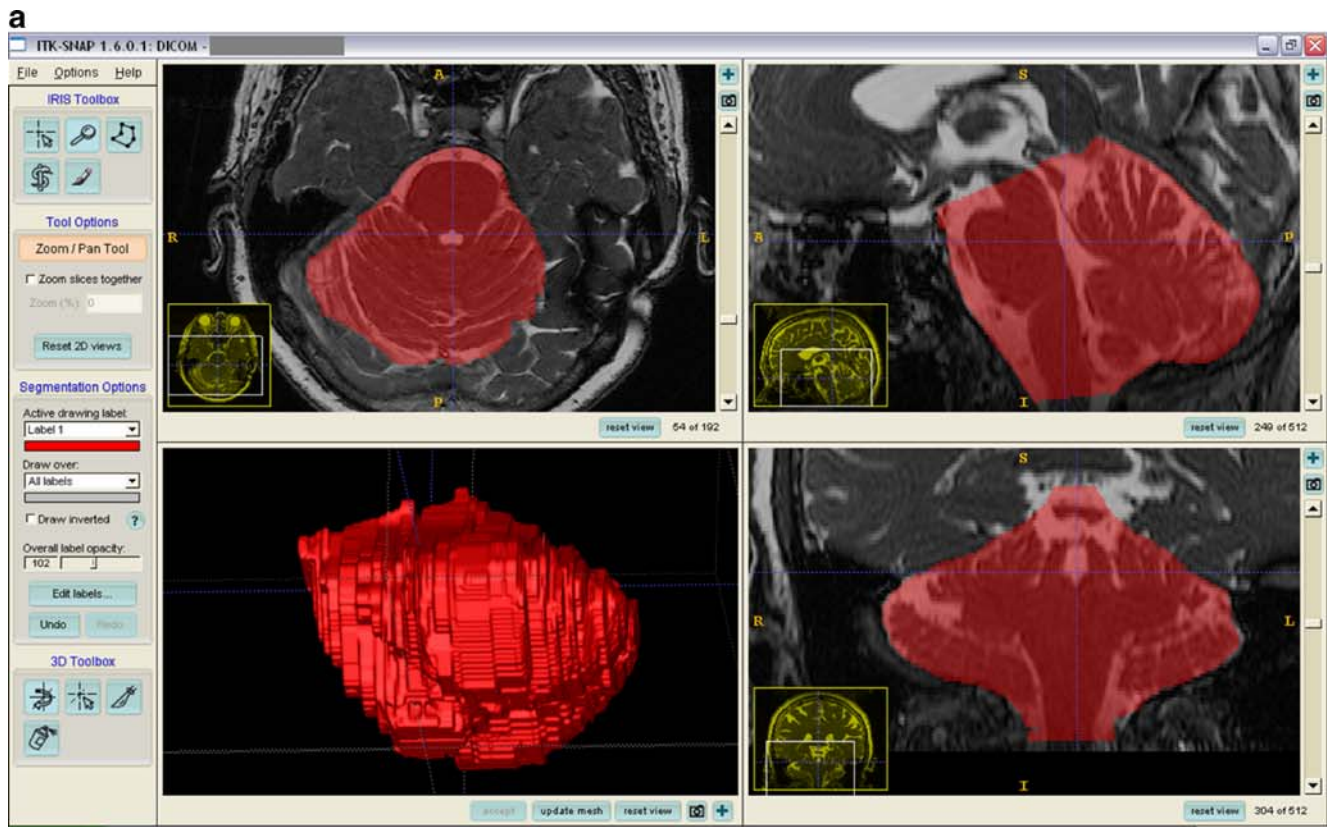
The MRI images were transferred to a Tomocon workstation (Tomocon, Unis Computers, Brno, Czech Republic).

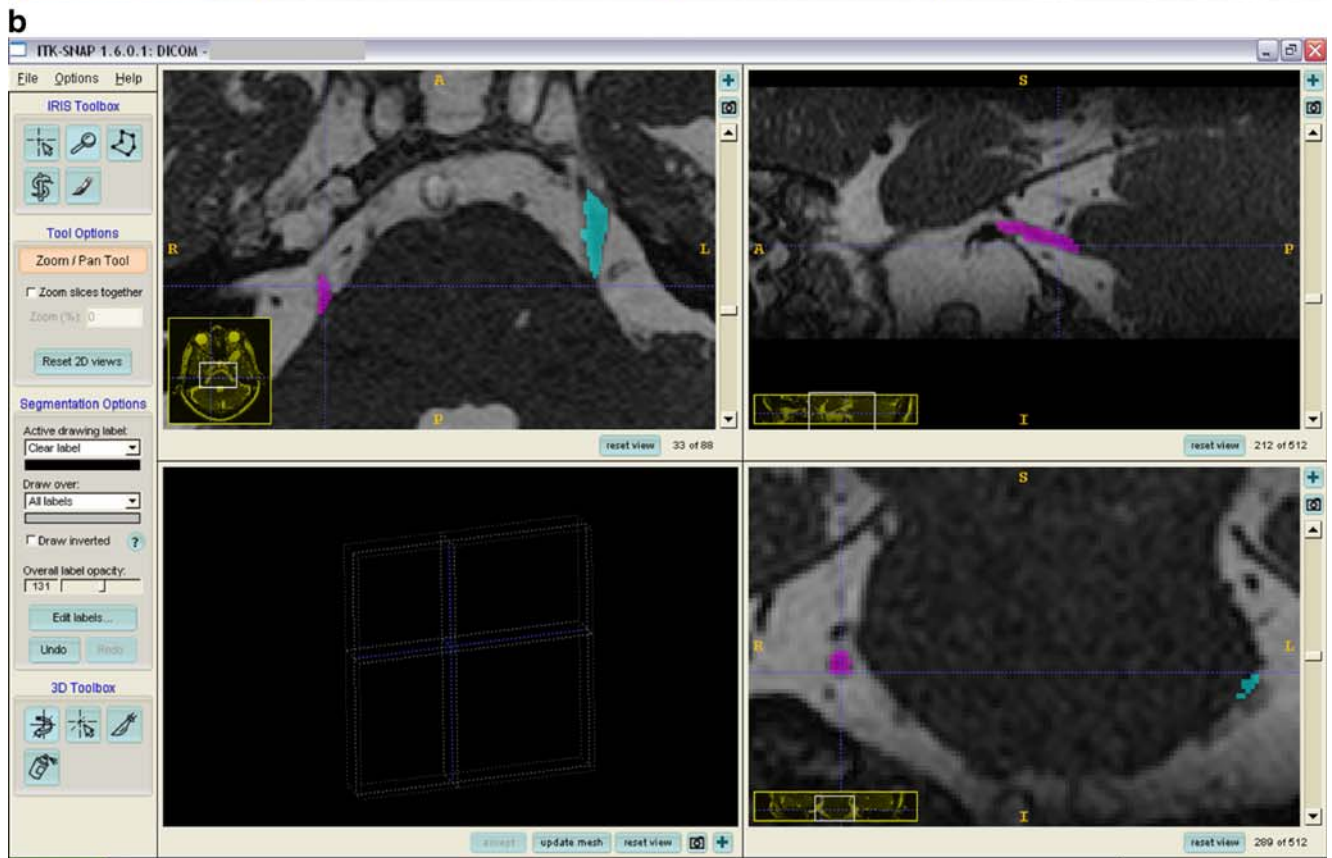
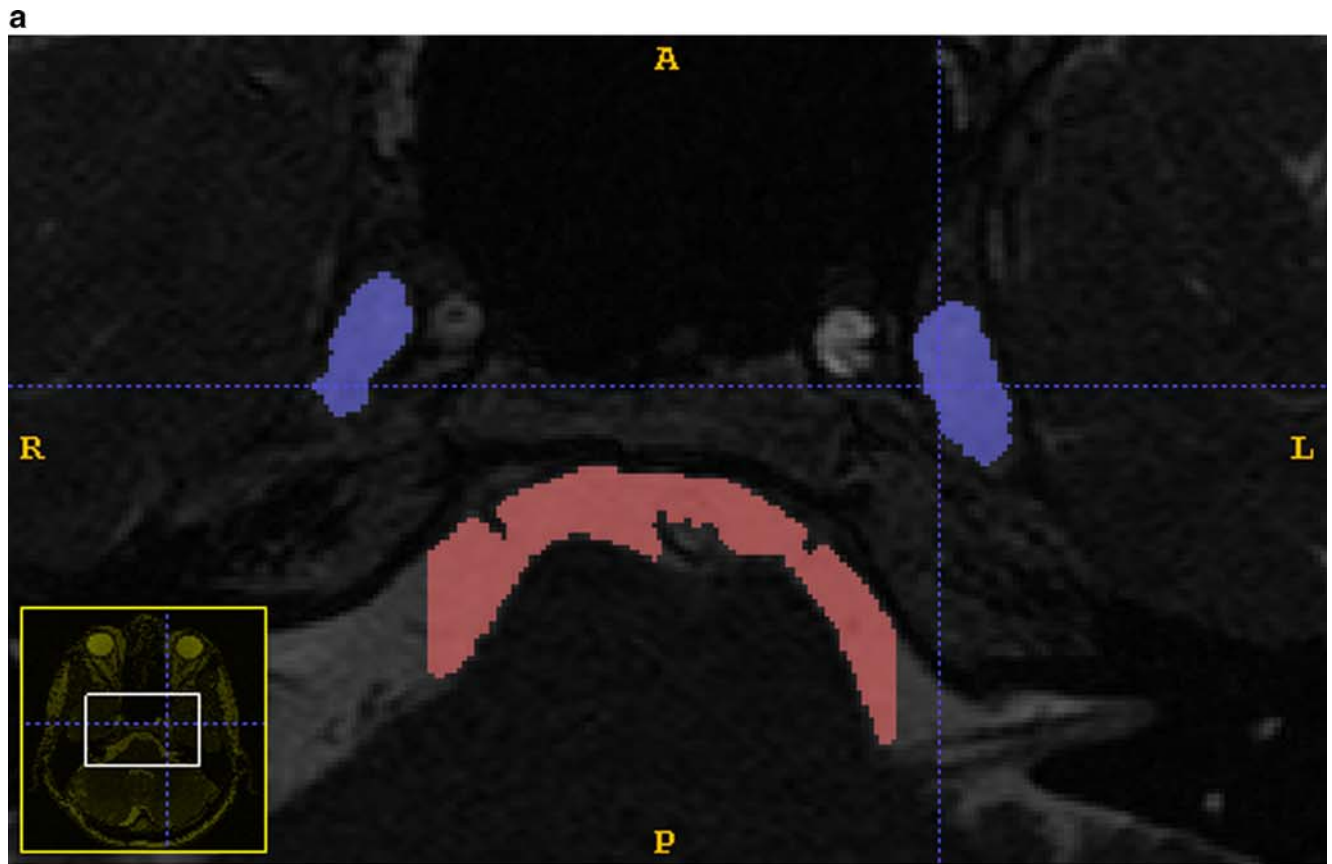
3D multiplanar reconstruction was used to visualise nerves and vessels in the proximity of the pons and within the pontomesencephalic cistern. Two neuroradiologists evaluated the images blindly to the laterality of the patients' symptoms. The NVC on MRI was confirmed if no cerebrospinal fluid could be detected between the vessel and the nerve in two of the three orthogonal planes in the 3D view. As a next step, ITK SNAP software was used for the segmentation of MRI images. ITK SNAP is a piece of software that allows simultaneous 3D image viewing and outlining of the selected region of interest (ROI) in three orthogonal planes [23].

The posterior fossa volume was defined as the region bordered by the tentorium of the cerebellum, the clivus and the occipital and pyramidal bones. The inferior border was set by a plane through the posterior rim of the foramen magnum (Fig. 1a). To compensate for intersubject variability in the head size, the volume of the posterior fossa was normalised to the intracranial volume.

The true anatomical borders of the pontomesencephalic cistern cannot be reliably inferred from the MR image. Therefore, to achieve the highest possible reproducibility of measurement, we set arbitrary borders for the ROI delineation. The segmentation included only a part of the pontomesencephalic cistern extending from the fifth to the seventh and eighth cranial nerves. The superior border of the measurement included the slice above the level where the trigeminal nerve could be identified on either side. The first slice where the seventh/eighth cranial nerve on either side could be identified in its full length defined the inferior boundary. The lateral boundaries were set at the medial side of the trigeminal nerve exit from the pons (Fig. 1b). Performing manual presegmentation by defining the above stated borders, an area for further analysis was then obtained. Next, the automated extraction of CSF volume by method of volume growing was performed. Manual correction of the ROI was implemented wherever the area of the growing algorithm did not correspond to the predefined boundaries (e.g. in the case of the separation of the Meckel's cave, see Fig. 1b). The acquired ROI was then "cut in half" by simple volume subtraction with a separation line leading through the infundibulum and aqueduct and the volumes for the affected and non-affected sides were then acquired. Meckel's cave was segmented by using a semiautomated technique with manual presegmentation and correction as described above (Fig. 2a). The segmentation of the trigeminal nerve started at

**Fig. 1** **a** Segmentation of the posterior fossa in three orthogonal views and a 3D reconstruction of the segmented ROI. **b** Manual correction of automated volume growing was implemented to delineate the ROI in predefined borders. The lateral boundaries of the pontomesencephalic cistern were arbitrarily set at the medial edge of the exit of the trigeminal nerve (*arrow*)





**Fig. 2 a** The delineation of both the pontomesencephalic cistern and Meckel's cave. **b** The segmentation of the trigeminal nerve in a 3D view from Meckel's cave to the exit point from the pons

the point where the nerve emerges from the pons, and the other arbitrary cut was made at the entrance of the nerve to the Meckel's cave (Fig. 2b).

Two operators, who were blind to the clinical data during measurement, performed the segmentation. In 10 subjects all measurements were performed twice with a 6-week interval to assess the reproducibility of the measurement.

All patients were operated on using the retrosigmoid approach and microvascular decompression (MVD). The NVC was found in all cases. Most of the patients did well after the surgery with only 2 patients complaining of residual symptoms. No failure of treatment was found.

### Statistical analysis

The intrarater variability of MRI volumetric measurement was assessed as the mean difference of the repeated measurements divided by their mean. The volume difference between the pontomesencephalic cistern and the trigeminal nerve volume on the affected versus non-affected side was analysed using the Wilcoxon paired test. For comparing the volumes of the posterior fossa in patients with TN and NVC and controls, the Mann–Whitney *U* test was used. Differences between the values were considered significant at a *p* value of <0.05.

## Results

The NVC on MRI was present in 17 out of 18 cases on the clinical side (94%). On the contralateral side to the TN, NVC was present in 9 out of 18 subjects (50%). In the healthy control group NVC was found in 7 out of 15 subjects (46.7%), and in 4 cases NVC was identified bilaterally, meaning 37% (11/30) of the investigated trigeminal nerves in a control group (see Tables 1 and 2).

The posterior fossa volumes of the clinical and control groups showed no significant difference, both with regard to raw and normalised volumes (see Table 3). In men, the posterior fossa volume was significantly larger than in women ( $207.3 \pm 11.8 \text{ cm}^3$  versus  $181.6 \pm 15.9 \text{ cm}^3$ ,  $p < 0.01$ ).

**Table 1** Identification of the presence of neurovascular conflict in clinical individuals

|             | Affected      | Non-affected side |
|-------------|---------------|-------------------|
| TN patients | 94.4% (17/18) | 50% (9/18)        |

TN: trigeminal neuralgia; NVC: neurovascular conflict

**Table 2** Identification of the presence of neurovascular conflict in control individuals

|          | NVC presence in subjects | NVC presence in trigeminal nerves |
|----------|--------------------------|-----------------------------------|
| Controls | 46.7% (7/15)             | 37% (11/30)                       |

This difference was no more statistically significant after the normalisation of the raw data to intracranial volume. The intraindividual variability of measurement for posterior fossa volume was 1%.

No significant difference was found in the pontomesencephalic cistern volume when comparing the clinical and control groups ( $1.9 \pm 0.55 \text{ cm}^3$  versus  $1.82 \pm 0.42 \text{ cm}^3$ ,  $p = 0.22$ , see Table 3). Comparison of the volumes on the affected and non-affected sides did not reveal any asymmetry of the pontomesencephalic cistern in TN patients ( $0.936 \pm 0.265 \text{ cm}^3$  versus  $0.972 \pm 0.325 \text{ cm}^3$ ,  $p = 0.19$ , see Table 4). The variability of the measurement was 18%. After unblinding the data we saw that a relatively high error of measurement was caused by the variability of the setting of the inferior border. To establish whether this inaccuracy could have influenced the asymmetry, we compared the variability of the ratio for the affected versus the non-affected side volumes and this remained low with repeated measurements (3.3%).

In the instance of Meckel's cave no significant asymmetry was found between the affected and the non-affected sides ( $0.491 \pm 0.277 \text{ cm}^3$  versus  $0.466 \pm 0.286 \text{ cm}^3$ ,  $p = 0.41$ ). There was a high variance of the volumes of Meckel's cave both in the study and the control groups ( $0.2\text{--}0.73 \text{ cm}^3$ ). The intrarater variability of the measurement was calculated as 12%. The mean volume of both Meckel's caves was not significantly different in TN patients and the control group ( $0.478 \pm 0.138 \text{ cm}^3$  versus  $0.462 \pm 0.151 \text{ cm}^3$ ,  $p = 0.17$ ).

The volume of the affected nerve was significantly reduced in comparison to that of the healthy side ( $0.059 \pm 0.026$  versus  $0.068 \pm 0.018 \text{ cm}^3$ ,  $p < 0.05$ ; Table 4). The variability of this measurement was 22%. The mean volume difference between the affected and non-affected sides was 27%. Regarding the variability of the measurement in only 7 of the 18 patients, the volume difference between the affected and the non-affected nerve exceeded 22%. There was no difference in the mean volume of the trigeminal nerve between the TN patients and the control group ( $0.064 \pm 0.021$  versus  $0.061 \pm 0.011$ ,  $p = 0.62$ ).

## Discussion

It has been shown in the literature that high-resolution MRI can be highly sensitive in the demonstration of NVC [2, 17, 19]. However, NVC itself does not seem to be a specific marker



**Table 3** Comparison of volumetric measurements of posterior fossa structures between the clinical and the control group

|                                   | TN patients (cm <sup>3</sup> ) | Controls (cm <sup>3</sup> ) | Variability of repeated measurement (%) |
|-----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|---|
| Posterior fossa volume raw        | 189.4±21.9                     | 194±13.2                    | 0.9                                     |
| Posterior fossa volume normalized | 134.2±7.2                      | 138.3±11.9                  | 0.5                                     |
| Pontomesencephalic cistern volume | 1.9 ±0.55                      | 1.82±0.42                   | 18                                      |
| Meckel's cave                     | 0.478±0.138                    | 0.462±0.151                 | 12                                      |
| Trigeminal nerve                  | 0.064±0.021                    | 0.061±0.011                 | 22                                      |

of TN and it has also been demonstrated in healthy volunteers with an incidence of up to 56% [1, 14]. In our sample, we found a high incidence of NVC on MRI in controls (37%) and on the unaffected side (50%). The sensitivity of high-resolution MRI using a FIESTA sequence was high (94%), and the specificity was 100%. These findings are in accordance with numerous previous reports [2, 19]. MRI remains only a complementary tool for the indication of microvascular decompression (MVD), and a negative MRI finding does not represent a contraindication to surgery.

We did not find any difference in the size of the posterior fossa between the subjects and controls. Mueller and Levy described an abnormality in the configuration of the skull when performing craniometric measurements with plain cranial X-rays in 1963 [16]. An association between the pathological configuration of the posterior fossa and TN has been described in case reports of achondroplasty and Chiari malformation [5, 22]. An association among TN, asymmetry of petrous bone and unilateral impression has also been reported [18]. In 1966, Gardner and Dohn published a relationship between the incidence of hemifacial spasm and TN in patients with Paget's disease [4].

However, these reports were only sporadic over last four decades and have been limited to case reports or short series; studies based on X-ray planimetric measurement are obsolete today. They were based on the hypothesis that the malformation of the posterior fossa may lead to the disfiguration of the course of the vessels and the increased incidence of clinical NVC. If this were true, the incidence of TN in patients with basilar impression or Paget's disease would have been reported to be higher than in the normal population, but no such reports have so far been published. Our results represent precise posterior fossa volume assessment based on 3D data with high intrarater reliability. Considering our data, we believe that the presence of posterior fossa malformation and TN is only coincidental.

Similarly, we were not able to find any association between clinical NVC and asymmetry in the pontomesencephalic cistern volume. Recently Rasche et al. have reported the reduced volume of the pontomesencephalic cistern on the affected side in patients with TN [20]. Their finding is interesting, but in our study we were not able to reproduce their results. One of the reasons for this may be the difference in the MRI volumetric approach. The midline border of the pontomesencephalic cistern in Rasche et al.'s paper is not clearly defined and no data on intraindividual or interindividual error of measurements are given. In our experience, the variability of pontomesencephalic cistern volumetry was relatively high; this fact can be attributed to the variability of the caudal boundary setting. Nevertheless, this would not have changed the asymmetry of the pontomesencephalic cistern and influenced our results. The variability of the ratio between the affected and non-affected sides in repeated measurements remained low.

We found significant atrophy of the affected trigeminal nerve compared with the healthy side. On the other hand, in 7 controls (out of 15) in whom the NVC was present we did not observe any asymmetry between the nerve volumes. Considering the measurement variability in the clinical group, only 7 of the 18 patients would have been safely diagnosed with atrophy of the trigeminal nerve and benefited from MRI volumetry. Atrophy of the trigeminal nerve has been observed intraoperatively in a large series of cases [21]. The demonstration of trigeminal nerve volume asymmetry by means of MRI volumetry is interesting, but its low sensitivity prevents its use on a routine basis. In another study that was concerned with trigeminal nerve volumetry, the intrarater reliability was not given [11]. The lower variability of volumetric measurement might be achieved with a 3 T MRI unit.

For the data obtained by MRI volumetry, the validation of the measurement is crucial, especially in small and anatom-

**Table 4** Comparison between the affected and non-affected sides in patients with TN and controls, (\**p*<0.05)

|                            | Affected (cm <sup>3</sup> ) | Non-affected side (cm <sup>3</sup> ) |
|----------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| Pontomesencephalic cistern | 0.936±0.265                 | 0.972±0.325                          |
| Meckel's cave              | 0.491±0.277                 | 0.466±0.286                          |
| Trigeminal nerve           | 0.059±0.026*                | 0.068±0.018*                         |

ically complex structures [3, 6, 10]. If we want to assess for instance the influence of long-term Leksell gamma knife (LGN) or MVD on the atrophy of the trigeminal nerve, we must be sure of using a validated and reliable tool.

Based on our results, we conclude that in the search for the cause of TN, investigation of the size of the anatomical compartments of the posterior fossa does not represent a perspective direction. More attention and effort should be given to the MRI demonstration of processes that might affect the trigeminal nerve itself.

**Acknowledgements** The project is supported by Grantová agentura České republiky 309/08/P223. Dr. Horinek holds a scientific European Federation of Neurological Societies fellowship.

## References

- Adamczyk M, Bulski T, Sowińska J, Furmanek A, Bekiesińska-Figatowska M (2007) Trigeminal nerve—artery contact in people without trigeminal neuralgia—MR study. *Med Sci Monit* 13:38–43
- Benes L, Shiratori K, Gurschi M, Sure U, Tirakotai W, Kricshek B et al (2005) Is preoperative high-resolution magnetic resonance imaging accurate in predicting neurovascular compression in patients with trigeminal neuralgia? *Neurosurg Rev* 28:131–136. doi:10.1007/s10143-004-0372-3
- Buskova J, Vaneckova M, Sonka K, Seidl Z, Nevsimalova S (2006) Reduced hypothalamic gray matter in narcolepsy with cataplexy. *Neuroendocrinol Lett* 27:769–772
- Gardner WJ, Dohn DF (1966) Trigeminal neuralgia-hemifacial spasm—Paget's disease: significance of this association. *Brain* 3:555–562. doi:10.1093/brain/89.3.555
- Gnanalingham K, Joshi SM, Lopez B, Ellamushi H, Hamlyn P (2005) Trigeminal neuralgia secondary to Chiari's malformation—treatment with ventriculoperitoneal shunt. *Surg Neurol* 63:586–588. doi:10.1016/j.surneu.2004.06.021
- Hampel H, Teipel SJ, Bayer W, Alexander GE, Schwarz R, Schapiro MB et al (2002) Age transformation of combined hippocampus and amygdala volume improves diagnostic accuracy in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 194:15–19. doi:10.1016/S0022-510X(01)00669-4
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (2004) The International Classification of Headache Disorders, 2nd edn. *Cephalalgia* 24:126–135
- Jannetta PJ (1967) Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 26:159–162
- Kerr FW (1967) Pathology of trigeminal neuralgia: light and electron microscopic observations. *J Neurosurg* 26:151–156
- Korf ES, White LR, Scheltens P, Launer LJ (2004) Midlife blood pressure and the risk of hippocampal atrophy. The Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension* 44:29–34. doi:10.1161/01.HYP.0000132475.32317.bb
- Kress B, Schindler M, Rasche D, Hähnel S, Tronnier V, Sartor K et al (2005) MRI volumetry for the preoperative diagnosis of trigeminal neuralgia. *Eur Radiol* 15:1344–1348. doi:10.1007/s00330-005-2674-4
- Love S, Coakham HB (2001) Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. *Brain* 124:2347–2360. doi:10.1093/brain/124.12.2347
- Masopust V, Netuka D, Plas J, Brabec V (2002) Neurovascular conflict—the posterior fossa size. *Ces Slov Neurol Neurochir* 65:160–163
- Masur H, Papke K, Bongartz G, Vollbrecht K (1995) The significance of three-dimensional MR-defined neurovascular compression for the pathogenesis of trigeminal neuralgia. *J Neurol* 242:93–98. doi:10.1007/BF00887823
- McLaughlin MR, Jannetta PJ, Clyde BL, Subach BR, Comey CH, Resnick DK (1999) Microvascular decompression of cranial nerves: lessons learned after 4400 operations. *J Neurosurg* 90:1–8
- Mueller HR, Levy A (1963) On the pathogenesis of trigeminal neuralgia: study of mechanical factors by means of craniometry. *Acta Neurochir (Wien)* 11:385–397. doi:10.1007/BF01404416
- Nageseki Y, Horikoshi T, Omata T (1972) Oblique sagittal resonance imaging visualising vascular compression of the trigeminal and facial nerves. *J Neurosurg* 77:379–386
- Obrador S, Queimadelos VG, Soto M (1970) Trigeminal neuralgia secondary to asymmetry of the petrous bone: case report. *J Neurosurg* 33:596–598
- Patel NK, Aquilina K, Clarke Y, Renowden SA, Coakham HB (2003) How accurate is magnetic resonance angiography in predicting neurovascular compression in patients with trigeminal neuralgia? A prospective, single-blinded comparative study. *Br J Neurosurg* 17:60–64. doi:10.1080/0268869031000093735
- Rasche D, Kress B, Stippich C, Nennig E, Sartor K, Tronnier VM (2006) Volumetric measurement of the pontomesencephalic cistern in patients with trigeminal neuralgia and healthy controls. *Neurosurgery* 59:614–620. doi:10.1227/01.NEU.0000228924.20750.D4
- Sindou M, Howeydy T, Acevedo G (2002) Anatomical observations during microvascular decompression for idiopathic trigeminal neuralgia (with correlations between topography of pain and site of the neurovascular conflict). Prospective study in a series of 579 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 144:1–12. doi:10.1007/s71002-8269-4
- Takada Y, Morimoto T, Sugawara T, Ohno K (2001) Trigeminal neuralgia associated with achondroplasia: case report with literature review. *Acta Neurochir (Wien)* 143:1173–1176. doi:10.1007/s007010100010
- Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, Smith RG, Ho S, Gee JC et al (2006) User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage* 31:1116–1128. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.01.015

# Univerzita Karlova v Praze

## 2. lékařská fakulta

Studijní program: Neurovědy



**MUDr. Alexandra Kadlecová (roz. Varjassyová)**

Včasná diagnostika mnestických poruch u neurodegenerativních onemocnění

Early diagnostic of mnestic disorders in neurodegenerative diseases

### **Disertační práce**

Vedoucí závěrečné práce: doc. MUDr. Jakub Hort, PhD

Konzultant: MUDr. Daniel Hořínek, PhD

Praha, 2012

## **Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci na téma „Včasná diagnostika mnestických poruch u neurodegenerativních onemocnění“ zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

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

V Praze dne

.....

MUDr. Alexandra Kadlecová (roz. Varjassyová)

## **Poděkování:**

Nejprve bych ráda poděkovala doc. MUDr. Jakubovi Hortovi, PhD za jeho vedení, trpělivost a množství času, které mi věnoval v průběhu mého postgraduálního studia a za možnost účastnit se práce ve vědeckém týmu, který pod jeho vedením vznikl a rozvíjí se.

Dále chci poděkovat MUDr. Danielovi Hořínkovi, PhD za inspiraci v počátcích mé vědecké činnosti, podporu a pomoc, které se mi od něj dostalo v době mého pregraduálního i postgraduálního studia.

Můj dík také patří doc. MUDr. Martinovi Bojarovi, prim. MUDr. Blance Žižkové a vedení 2. lékařské fakulty UK a FN Motol, že mi umožnili vědecky i klinicky se rozvíjet v programu MD PhD., a dalším mým spolupracovníkům, za jejich rady a přátelství.

Nakonec děkuji své rodině, rodičům a manželovi, za zázemí a pochopení, jenž život s lékařem a vědcem určitě vyžaduje.

# IDENTIFIKAČNÍ ZÁZNAM

KADLECOVÁ, Alexandra. *Včasná diagnostika mnestických poruch u neurodegenerativních onemocnění*. [Early diagnostic of mnesic disorders in neurodegenerative diseases]. Praha, 2012. 70 stran, 8 příloh. Dizertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Neurologická klinika dospělých FN Motol. Vedoucí závěrečné práce doc. MUDr. Jakub Hort, PhD.

## ANOTACE

Práce se zabývá možnostmi včasné diagnostiky neurodegenerativních onemocnění, hlavně Alzheimerovy choroby. Jednotlivé kapitoly popisují kognitivní funkce a onemocnění spojené s jejich poškozením, jejich diagnostické postupy, včetně nových diagnostických kritérií a terapeutických možností. Další část práce se zabývá již vlastní vědeckou činností a uzavírá ji celkové shrnutí.

### **Klíčová slova**

Kognitivní funkce, demence, mírná kognitivní porucha, biomarkery

## ANNOTATION

The thesis attends to the possibilities of early diagnosis of neurodegenerative diseases, particularly Alzheimer's disease. Individual chapters describe the cognitive functions and diseases associated with their impairment, their diagnostic procedures, including new diagnostic criteria and therapeutic options. Another part deals already own scientific activities and closes the overall summary.

### **Keywords**

Cognitive functions, dementia, mild cognitive impairment, biomarkers

# OBSAH

|   |    |
|---|----|
| TEORETICKÝ ÚVOD DO PROBLEMATIKY .....   | 7  |
| 1 Kognitivní funkce .....   | 7  |
| 1.1 Rečové (fatické) funkce .....   | 7  |
| 1.2 Vizuospaciální funkce .....   | 8  |
| 1.3 Gnostické funkce .....  | 8  |
| 1.4 Praktické funkce .....  | 9  |
| 1.5 Funkce exekutivní .....   | 9  |
| 1.6 Paměť .....   | 9  |
| 1.6.1 Klasifikace druhů paměti .....  | 10 |
| 1.6.1.1 Druhy paměti z časového hlediska dle mechanismu a struktury .....                           | 10 |
| 1.6.1.2 Druhy paměti dle vztahu k funkci hipokampu – ne/deklarativní paměť .....                    | 12 |
| 1.6.1.3 Druhy paměti vzhledem k závislosti na asociačních mechanismech – ne/asociativní paměť ..... | 12 |
| 1.7 Emoce .....   | 12 |
| 1.7.1 Limbický systém .....   | 14 |
| 1.7.1.1 Anatomie limbického systému .....   | 15 |
| 1.7.1.2 Spoje limbického systému .....  | 15 |
| 1.7.1.3 Amygdala .....  | 16 |
| 1.7.1.4 Hipokampus .....  | 18 |
| 1.7.2 Rozeznávání tváří .....   | 19 |
| 1.7.2.1 Identifikace tváří .....  | 20 |
| 1.7.2.2 Rozeznávání emocí .....   | 21 |
| 2 Onemocnění spojená s poruchami kognitivních funkcí .....  | 22 |
| 2.1 Syndrom demence .....   | 22 |
| 2.1.1 Diagnostická kritéria demence (DSM-IV, MKN 10, McKhann 2011) .....                            | 22 |
| 2.2 Mírná kognitivní porucha .....  | 24 |
| 2.3 Epidemiologie .....   | 25 |
| 2.4 Etiologie .....   | 25 |
| 2.4.1 Alzheimerova choroba .....  | 26 |
| 2.4.1.1 Etiopatologie a patofyziologie .....  | 26 |
| 2.4.1.2 Diagnostická kritéria Alzheimerovy choroby .....  | 27 |
| 2.4.1.2.1 Kritéria Americké psychiatrické asociace (DSM-V) .....                                    | 28 |
| 2.4.1.2.2 Kritéria od NINCDS-ADRDA .....  | 28 |
| 2.4.1.2.3 Kritéria pro prodromální ACH .....  | 32 |
| 2.4.1.2.4 Kritéria dle Duboise (2007, 2010) .....   | 33 |
| 2.4.2 Lewy body demence .....   | 36 |
| 2.4.3 Parkinsonova choroba s demencí .....  | 37 |
| 2.4.4 Frontotemporální demence .....  | 37 |
| 2.4.5 Kortikobazální degenerace .....   | 38 |
| 2.4.6 Progresivní supranukleární obrna .....  | 38 |
| 2.4.7 Demence jiné než neurodegenerativní etiologie .....   | 39 |
| 2.4.7.1 Vaskulární demence .....  | 39 |
| 2.4.7.2 Normotenční hydrocefalus .....  | 40 |
| 2.5 Diagnostické metody onemocnění spojených s demencí .....  | 40 |
| 2.5.1 Neuropsychologie .....  | 40 |
| 2.5.2 Blue velvet aréna – orientace v prostoru .....  | 41 |
| 2.5.3 Laboratorní metody .....  | 42 |
| 2.5.3.1 Likvor .....  | 42 |
| 2.5.3.2 Sérum .....   | 43 |
| 2.5.4 Zobrazovací metody .....  | 43 |
| 2.5.4.1 Počítačová tomografie .....   | 43 |
| 2.5.4.2 Magnetická rezonance .....  | 44 |
| 2.5.4.2.1 Volumetrie .....  | 44 |
| 2.5.4.3 Vizualní škály .....  | 45 |
| 2.5.4.4 Funkční zobrazovací metody (SPECT, MRI spektroskopie) .....                                 | 46 |
| 2.6 Terapie demence .....   | 46 |
| 2.6.1 Farmakoterapie .....  | 46 |

|                                 |  |    |
|---------------------------------|--|----|
| 2.6.1.1                         | Inhibitory acetylcholinesterazy.....   | 46 |
| 2.6.1.2                         | Memantin.....  | 47 |
| 2.6.2                           | Nefarmakologické terapeutické postupy .....  | 47 |
| VĚDECKÁ ČÁST .....              |  | 48 |
| 3                               | Vědecká otázka, cíle práce a hypotézy .....  | 48 |
| 4                               | Metodika .....   | 48 |
| 5                               | Způsob organizace sběru a získávání experimentálních dat .....   | 48 |
| 6                               | Využití a přínos výsledků práce .....  | 49 |
| 7                               | Časový harmonogram postupu experimentální práce .....  | 49 |
| 8                               | Články .....   | 50 |
| 8.1                             | Články k tématu - abstrakta .....  | 50 |
| 8.1.1                           | Magnetic resonance analysis of amygdalar volume in Alzheimer's disease.....                                      | 50 |
| 8.1.2                           | Vztah atrofie amygdaly a dalších vybraných mozkových struktur k emocionální agnózii u Alzheimerovy choroby ..... | 50 |
| 8.1.3                           | Human Analogue of the Morris Water Maze for Testing Subjects at Risk of Alzheimer's Disease.....                 | 51 |
| 8.1.4                           | From Morris Water Maze to Computer Tests in the Prediction of Alzheimer's Disease.....                           | 52 |
| 8.1.5                           | Recognition of facial emotional expression in amnesic mild cognitive impairment .....                            | 53 |
| 8.1.6                           | Vztah deprese a rozeznávání emocí z výrazu tváře u pacientů s mírnou kognitivní poruchou.....                    | 54 |
| 8.1.7                           | Interrater variabilita u hodnocení míry atrofie hipokampů pomocí Scheltensovy škály .....                        | 54 |
| 8.2                             | Podpůrné články .....  | 56 |
| 8.2.1                           | The MRI volumetry of the posterior fossa and its substructures in trigeminal neuralgia: a validated study .....  | 56 |
| 8.3                             | Články k tématu – in extenso.....  | 57 |
| 9                               | Diskuse .....  | 58 |
| 9.1                             | Je možná časná diagnostika demencí ještě před rozvojem syndromu demence?.....                                    | 58 |
| 9.2                             | Je poškozené rozeznávání emocí z výrazu tváře přítomno již v stádiu MCI?.....                                    | 59 |
| 9.3                             | Jsou pacienti ve stádiu MCI více depresivní?.....  | 60 |
| 9.4                             | Je MRI vhodná pro klinickou diagnostiku ACH?.....  | 60 |
| 9.5                             | Je prostorová paměť vhodná k hodnocení rizikových osob ve stádiu MCI?.....                                       | 62 |
| ZÁVĚR A SHRNU TÍ .....          |  | 63 |
| SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY ..... |  | 64 |
| SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK .....  |  | 69 |
| SEZNAM SCHĚMAT .....            |  | 70 |



## TEORETICKÝ ÚVOD DO PROBLEMATIKY

---

Pro téma včasné diagnostiky mnestických poruch u neurodegenerativních onemocnění je důležité nejprve uvést základní přehled teorie. V první kapitole se práce věnuje kognitivním funkcím, jejich klasifikacím a poruchám. Druhá část pojednává o konkrétních onemocněních, která jsou s poruchami kognitivních funkcí spjatá, a jejich příčinách. V závěru se uvádí diagnostické metody a terapie demence. Nejvíce se práce zaměřuje na problematiku Alzheimerovy choroby a mírnou kognitivní poruchu, protože metody jejich včasné diagnostiky jsou stěžejní pro druhou, vědeckou, část této práce.

### 1 Kognitivní funkce

---

Kognitivní funkce jsou nejvyšší činností, kterou je mozek člověka schopen vykonávat. Název pochází z latinského *cognosco* – poznávat. Patří mezi ně řeč, vizuospeciální funkce, gnostické funkce, praktické funkce, exekutivní funkce, paměť, emoce, sociální chování a další. Tyto funkce jsou projevem funkce různých oblastí mozku a jsou široce propojené. Při poruchách kognitivních funkcí je proto izolované postižení pouze jedné z nich raritní.

#### 1.1 Řečové (fatické) funkce

Řečové funkce zahrnují schopnost komunikovat slovem, mluvit a porozumět mluvenému slovu, zčásti sem patří i schopnost psát a číst. Řečová centra se nacházejí v dominantní hemisféře. Porucha těchto funkcí se nazývá afázie a rozlišujeme více typů:

- **Brocova (motorická, expresivní) afázie**, při které je řeč neplynulá s agramatizmy, ale postižený rozumí. Vzniká při lézi g. frontalis inferior a inzulární krajiny dominantní hemisféry.
- **Wernickeho (senzorická, perceptivní) afázie**, kdy je řeč plynulá, ale nedává smysl, tzv. „slovní salát“ a pacient nerozumí. Vzniká při lézi v oblasti g. temporalis superior dominantní hemisféry.

- Při postižení oblastí kolem řečových center vznikají tzv. **transkortikální fatické poruchy**, které jsou klinikou podobné afázii Brocově či Wernikeho (dle toho zda je postižení pre či postcentrálně), pouze je pacient schopen správně zopakovat slyšené.
- Naopak při porušení spojů mezi Wernickeovým a Brocovým centrem, v oblasti inzuly nebo parietálního opercula dominantní hemisféry, vzniká **kondukční afázie**, při které pacient zopakovat slyšené nedokáže při relativně dobře zachované plynulosti řeči a porozumění.
- Při rozsáhlých lézích dominantní hemisféry, například při uzávěrech a. cerebri media, kdy jsou postižena obě řečová centra, vzniká **globální afázie**. Tato centra bývají časně postižena u frontotemporální demence (FTD) a později i u Alzheimerovy choroby (ACH).
- **Amnestická (sémantická) afázie** zahrnuje neschopnost pojmenovat předměty a částečně se překrývá s mnestickými a gnostickými funkcemi. Bývá přítomna u sémantické demence, která je variantou FTD (Damasio H., 2001).

## 1.2 Vizuospaciální funkce

Vizuospaciální funkce nám umožňují vnímat a představovat si prostor (tj. svět kolem nás), ve dvou a třech dimenzích. Patří sem schopnost orientace v prostoru, vnímání vzdálenosti a hloubky, a vytváření vizuo-prostorové konstrukce. Vizuospaciální funkce představují nejvyšší úroveň vizuálního zpracování a vyžadují řádné fungování parietální kůry nedominantní hemisféry. Jejich poškození je možné detekovat v časných stádiích ACH a Lewy body demence (LBD).

## 1.3 Gnostické funkce

Gnostické funkce představují schopnost rozeznávat předměty zrakem, sluchem, hmatem a čichem. Při jejich postižení, např. při **zrakové agnozii**, pacient sice objekt vidí, ale neví, co vidí. Jednou z forem je například prozopagnozie, kdy pacient nerozeznává viděné obličeje. Při **sluchové agnozii** může mluvit, ale nerozumí mluvenému. **Astereognozie** je neschopnost rozeznávat předměty hmatem.

## 1.4 Praktické funkce

Praktické funkce jsou odrazem spojení funkcí motorických, somatosenzorických a vizuospeciálních. Postižený není schopen vykonávat běžné pohyby, např. zapínat knoflíky, odemykat dveře, i když předměty vidí a správně pojmenuje, volní hybnost má zachovanou a je schopen činnost popsat slovy. Dle toho, zda je narušena motivace, plánování či vlastní provedení pohybu, mluvíme o **apraxii ideatorní, ideomotorické** či **motorické**. Časně narušeny bývají u kortikobazální degenerace, později u ACH.

## 1.5 Funkce exekutivní

Funkce exekutivní představují širokou paletu činností, kterou vykonávají frontální laloky a jejich subkortikální spoje. Umožňují nám vyhodnocovat podněty z okolí a adekvátně na ně reagovat. Jedná se o funkce výkonové, kdy je v mozku uložena znalost nebo schopnost vybavena nebo provedena. Při jejich poruše vzniká tzv. **dysexekutivní syndrom**. Frontální dysexekutivní syndrom zahrnuje řadu poruch jako poruchy osobnosti a chování, desinhibice, apatie, utilizační chování, nebo poruchy plánování a rozhodování (Grabowski T.J., 2002).

## 1.6 Paměť

Paměť je schopnost mozku ukládat, uchovávat a vybavovat si informace, které jsme získali z okolního prostředí. Je jedním ze základních adaptačních mechanismů. K tomu, aby došlo k uložení informace, je potřeba ji přepsat z krátkodobé paměti do paměti dlouhodobé – tomuto procesu říkáme **konsolidace**. Úspěšná konsolidace je základním předpokladem následného vybavení paměťové stopy. Na to, aby vznikla paměťová stopa, neboli **engram**, je nutno aby došlo ke změně struktury nervové tkáně. Paměť je tak jedním z hlavních projevů plasticity mozku.

Z neurofyziologického hlediska je podkladem vzniku engramu synergický efekt časové a prostorové sumace podnětů – **posttetanické potenciace** (LTP – long term potentiation) tj. zvýšení excitačních postsynaptických potenciálů po tetanické stimulaci vstupů sledovaného neuronu. Tetanickým drážděním hipokampálních synapsí můžeme dosáhnout zvýšení amplitudy excitačních potenciálů až na řadu dní či týdnů. Jednorázová stimulace sice rovněž vede k odpovědi na synapsi, avšak pokud k stimulaci dochází

opakovaně, dochází k otevření N – metyl – D – aspartátových (NMDA) kanálů a vstupu  $Ca^{2+}$  do neuronů, jenž spustí řadu neurochemických dějů, vedoucích k tvorbě nových bílkovin s následnou změnou tvaru nervové tkáně. Dochází k tvorbě nových synaptických spojení. Strukturální změny jsou pak podkladem dlouhodobé paměti (Bliss T.V.P., 1988).

## 1.6.1 Klasifikace druhů paměti

### 1.6.1.1 Druhy paměti z časového hlediska dle mechanismu a struktury

Dle mechanismu lze paměť klasicky dělit na ikonickou, krátkodobou a dlouhodobou.

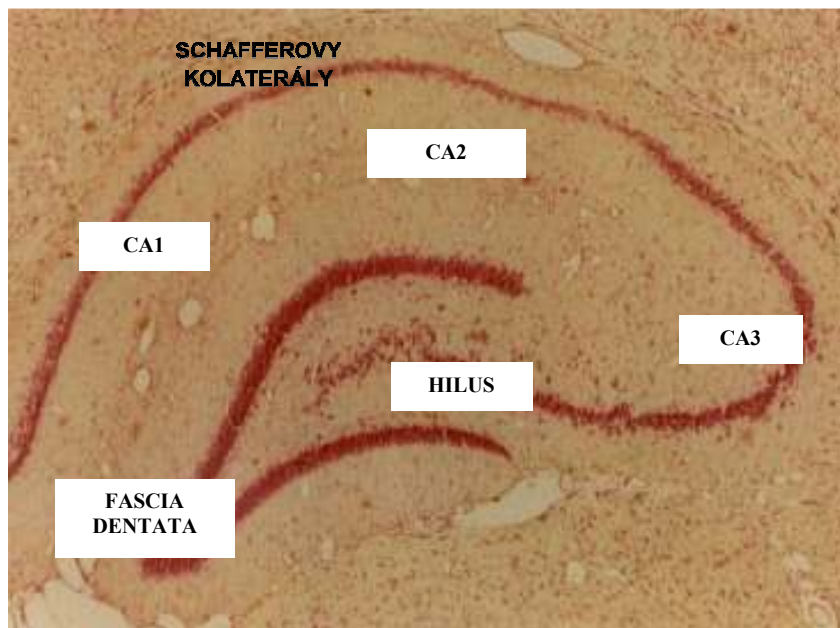
**Ikonická** paměť představuje velmi krátké přetrvávání informace, kterou naše smysly vnímaly. **Krátkodobá** paměť uchovává informace v horizontu minut – dokud je nezapomeneme, či si je neuložíme do paměti trvalejší. Nevyžaduje proteosyntézu čili přestavbu nervové tkáně, jedná se pouze o dočasné funkční spojení. **Dlouhodobá** paměť vzniká po přepisu informace z paměti krátkodobé, a je zde nutný proces, který je popsán výše – LTP synaptických spojů hipokampu.

Dělení dle struktury zohledňuje zapojení jednotlivých mozkových struktur při tvorbě paměťové stopy a je převážně klinické. Klasifikuje paměť okamžitou, recentní a dlouhodobou (trvalou).

**Okamžitá** paměť představuje takový objem informací, který jsme si schopni zapamatovat na malou chvíli, v řádu sekund, bez toho abychom se ji aktivně učili, např. telefonní číslo než ho vytočíme. Účastní se jí frontální neokortex dominantní hemisféry. Tento termín se může překrývat s termínem paměť **pracovní**, která může přetrvávat i déle, dokud má informace smysl (např. telefonní číslo při opakovaném volání, když se nemůžeme dovolat). **Recentní** paměť uchovává informace po dobu minut až hodin, a k jejímu dobrému fungování, zejména pro ukládání, je nezbytný hipokampus. Tento druh paměti je poškozen časně a nejvíce u ACH. **Dlouhodobá** paměť představuje informace, které sbíráme v průběhu celého života a jsou z různých důvodů vyhodnocené jako důležité pro další život. Tato dlouhodobá paměťová stopa je uložena v celém kortexu a při vybavování funguje jako síť. Podráždění jednoho místa aktivuje vícero oblastí a vybaví vzpomínku. Z částečné stopy je rekonstruován celek (princip divergence), zejména na úrovni cornu ammonis 3 (CA3)

oblasti hipokampu a Schaefferových kolaterál vedoucích z pyramidových buněk CA3 do CA1 (viz schéma č. 1 této práce). Pro vybavení informace recentní hraje důležitou roli hipokampus (ví, kde v kortexu je zbytek informace uložen), při vybavování dlouho uložených paměťových stop však nemusí být již hipokampus potřeba (extrahipokampální oblast kortexu ví, kde jinde v kortexu je uložen zbytek informace). Významnou funkci při vybavování paměťové stopy jakéhokoli stáří má frontální lalok. Pro úplnost je vhodné uvést, že informace se dovnitř a ven z hipokampu dostává dvěma hlavními vstupy a výstupy. Cestou fornixu je hipokampus spojen s podkorovými strukturami a aferentní vlákna přivádějí acetylcholin z bazálního telencephala (tato projekce je postižena časně u ACH). Hlavním korovým výstupem a vstupem je pak perforující dráha (perforuje cestou subiculum), která cestou entorhinální kůry přivádí informaci na granulórní buňky fascia dentata. Ty jsou pak cestou mechových vláken spojeny s výše zmíněnou oblastí CA3. Na úrovni fascia dentata je informace zpracována konvergentně a do jisté míry filtrována (což je v kontrastu s divergencí a vybavováním z částečných stop na úrovni Schaefferových kolaterál).

Schéma č. 1: Řez hipokampem



Zdroj: (Hort J., 2007)

### 1.6.1.2 Druhy paměti dle vztahu k funkci hipokampu – ne/deklarativní paměť

**Deklarativní** paměť neboli paměť explicitní zahrnuje to, co si dokážeme vědomě vybavit a umíme to popsat. Tato paměť je závislá na funkci hipokampu. Zahrnuje paměť sémantickou uchovávající znalosti a fakta a paměť epizodickou uchovávající příběhy a události.

**Nedeklarativní** paměť je na hipokampu nezávislá. Je také označována jako procedurální či implicitní. Tato paměť je na vědomém vybavení nezávislá a zahrnuje senzorycké i motorické dovednosti, podmíněné reflexy, priming, emoční paměť, naučené návyky a percepční paměť.

### 1.6.1.3 Druhy paměti vzhledem k závislosti na asociačních mechanismech – ne/asociativní paměť

**Asociativní** paměť znamená, že se zapíší dvě nebo více informací, které mají časovou souslednost. Na tomto principu funguje podmiňování. Například si představíme, že olízeme citrón a vzápětí začneme zvýšeně slinit.

**Neasociativní** paměť je podkladem habituace a senzitivace. Habituace je schopnost přestat vnímat podnět, který nemá signální význam, například hučení vlaku, když bydlíte u trati. Senzitivace je naopak zesílené vnímání podnětů, například když v noci procházíte parkem poté, co jste se podívali na detektivku, a slyšíte i nejmenší prasknutí větvičky jako výstřel z pistole. (Hort J., 2007)

## 1.7 Emoce

Neurobiologové a psychologové definovali emoce jako vzájemné, obecně adaptivní, fázické změny ve více fyziologických systémech (včetně somatické nervové složky), které vznikají jako reakce na specifický podnět (Damasio A. R., 1995). Důležitou roli v emočních pochodech sehrává i plasticita mozku. Uplatňuje se zvláště při ukládání emočních prožitků do paměti (viz kapitola 1.6 této práce). Mezi základní emoce (které můžeme vidět na schématu č. 2 níže) patří: strach, hněv, radost, smutek, překvapení, znechucení a sexuální pudové emoce. (Adolphs R., 2002), (Ekman P., 1976)

Schéma č. 2: Emoce: hněv, překvapení, radost, smutek, strach a znechucení



Zdroj: (Ekman P., 1976)

I když výraz tváře zahrnuje velké množství sociálních signálů, vyjádření emocí představuje prvek, který lze nejlépe pochopit. Při rozeznávání emocí lidský mozek využívá více strategií a dle toho i různé mozkové struktury. Jednou z možností je považovat rozeznávání emocí z výrazu tváře jako součást percepce. Nemusíme mít žádnou zkušenost s emocemi jako takovými, a i tak jsme schopni rozeznat odlišnosti ve výrazu tváře a na základě geometrického uspořádání součástí obličeje emoce správně kategorizovat. Rozeznávání emocí zahrnuje více než jen vnímání informací. Při pohledu na vystrašený obličej jsme schopní říci, že člověk, na kterého se díváme, nejspíše začne křičet, či uteče a umíme si představit jak mu je, protože se strachem máme rovněž vlastní zkušenost, která se během našeho života vyvíjí. Někdy je strach podmíněný určitými stimuly i součástí genetické informace. Příkladem je reakce na rychle se pohybující subjekty. (Adolphs, 2002)

Byly vypracovány různé teorie snažící se popsat fyziologické mechanismy emocí (Höschl C., 2004):

- A) **Periferní** teorie (James-Lange) říká, že prožívání emocí je navozeno v periferních orgánech. Při pokusech na zvířatech byla ale vyvrácena.
- B) **Thalamická** teorie (Cannon-Bard) se domnívá, že zdrojem emocí je thalamus, který koncentruje afarentní dráždění a podle situace vysílá descendentní výboje

zprostředkovaně sympatiko-nadledvinkovým a vago-inzulinovým systémem.

Konečným cílem je vyrovnání vnitřního prostředí. Kůra mozková je informována z diencefala, což umožňuje požitky emoce, eventuálně ovládnutí emocí.

- C) **Hypothalamická** teorie (Gellhorn) podporuje teorii thalamickou. Příkladá ale větší důležitost hypothalamu a podtrhuje jeho vztah k retikulární formaci, ke kortexu a vegetativním funkcím. Rozděluje emoce dle účasti cholinergních a adrenergických mechanismů na biologicky pozitivní a negativní.
- D) **Aktivační** teorie (Lindsley) tvrdí, že mozková kůra je aktivována centrálně z hypothalamu, nebo opačně hypothalamus je aktivován z periferie přes retikulární formaci a kůru. Přílišná aktivace je tlumená parasympatikem.
- E) Teorie **limbicko-kortikální** (Papez) je variací Cannonovy thalamické teorie, ale lokalizuje emoční mechanismy do limbického systému. Papez odlišuje emoční zkušenosti od emočního chování.
- F) **Behaviorální** teorie (Watson-Skinner-Hull) říká, že emoce jsou aspektem biologických popudů a že mezi emocemi a instinkty neexistuje ostrá dělicí čára.
- G) **Psychoanalytická** teorie říká, že afekt je projevem vzestupu a poklesu pudové tenze.
- H) **Neurotransmitterová** teorie podmiňuje vznik emocí produkcí neurotransmiterů v noradrenergických, dopaminergických a serotoninergických systémech.

### 1.7.1 Limbický systém

Nejdůležitější složkou nervového systému začleněného do zpracování emocí limbický systém, který má zároveň řídicí i výkonnou funkci. Představuje souhrn mozkových struktur ovlivňujících integraci čichových, viscerálních a somatických vjemů. Ovlivňují procesy nezbytné k přežití jedince a druhu, tedy příjem potravy, sexuální chování, péče o potomky atd. Součástí limbického systému jsou také zapojeny do mechanismů paměti a spojením s hypothalamem ovlivňují i regulaci srdeční činnosti, dýchání, tělesné teploty a ostatních životně důležitých autonomních funkcí. (Petrovický P., 2008)



### 1.7.1.1 Anatomie limbického systému

Limbický systém zahrnuje jak korové tak podkorové oblasti centrálního nervového systému (CNS) se širokým zapojením všech struktur. Limbický systém býval v minulosti řazen k čichovému mozku pro blízkost obou systémů a pro čichové vstupy do limbického systému.

Mezi korové oblasti limbického systému patří:

- A) archikortex – vývojově stará třívrstevná kůra, ke které řadíme:
- hipokampální formaci – g. dentatus, CA1-CA3, subiculum,
  - postkomisurální hipokampus,
  - suprakomisurální hipokampus – indusium griseum, striae longitudinales,
  - prekomisurální hipokampus – area subcallosa.
- B) periarchikortex – přechodná zóna k neokortexu g. parahippocampalis – area entorhinalis, presubiculum, parasubiculum, area perirhinalis g. cinguli.

Podkorové oblasti limbického systému jsou: septum, corpus amygdaloideum (amygdala), nuclei thalami anteriores, oblast diagonálního svazku, corpus mammillare hypothalamu a některé útvary epithalamu.

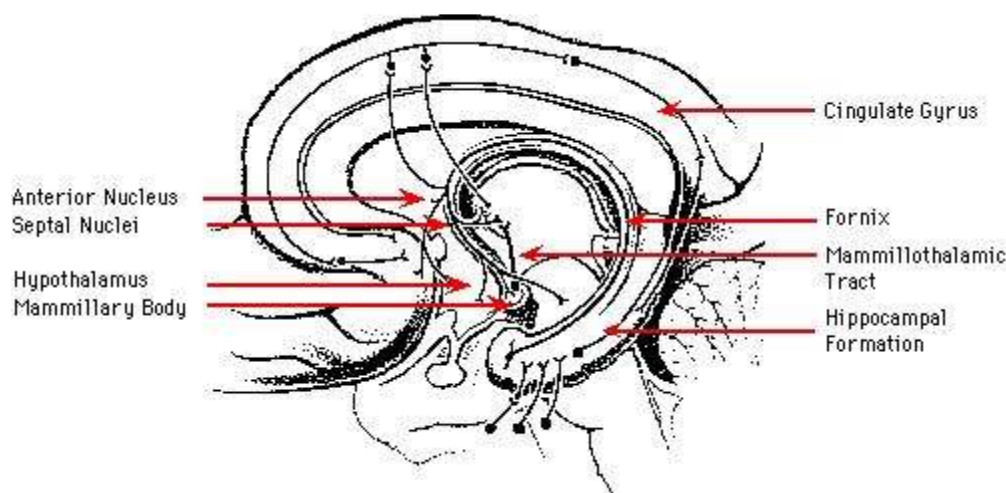
Útvary limbického systému jsou vzájemně mnohočetně propojeny.

### 1.7.1.2 Spoje limbického systému

Zde řadíme spoje korových a podkorových oblastí, kde největší význam a nejlépe zdokumentované jsou spoje hipokampální formace, periarchikortexu a amygdaly.

Nejznámější je Papezův okruh. Papez popsal zpětnovazebné spojení vedoucí z hipokampu přes fornix, corpora mammillaria, anteriorní thalamická jádra a g. cinguli a zpět do hipokampu (viz schéma č. 3). Dle současných neuroanatomických znalostí byl okruh upřesněn: subiculum přes fornix do anteriorních jader thalamu do g. cinguli a do zakončení v entorhinální kůře, hipokampu a subikulu.

Schéma č. 3: Papezův okruh (M - corpus mamilare, H - hipokampus, E - entorhinální kůra).



Zdroj: web: <http://library.med.utah.edu>

Mezi významné spoje subkortikálních struktur patří především amygdalární okruhy. Jsou vývojově nejstarší a můžeme je rozdělit na spoje **intrinsické**, zajišťující spojení jednotlivých amygdalárních jader navzájem, **korové**, které oboustranně spojují amygdalu s temporálním a orbitofrontálním neokortexem a **podkorová** zapojení, které zahrnují okruh stria terminális, ventrální amygdalofugální systém a kmenový okruh amygdaly. (Petrovický, 2002)

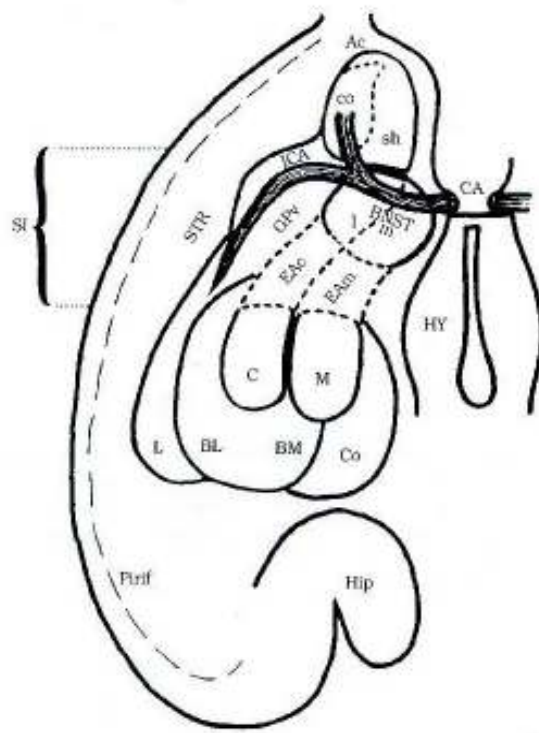
### 1.7.1.3 Amygdala

Amygdala se nezapojuje jenom ve zpracování emocí, ale je prokázán i její nesporný vliv na proces uchování informací, učení, paměť a další projevy chování. Amygdalární komplex, umístěný v mediální části temporálního laloku, zahrnuje 13 podjader. Podjádra lze rozlišit na základě cytoarchitektoniky, histobiochemie a spojení která vytvářejí do čtyř následujících skupin:

- 1) hluboká podjádra bazolaterální skupiny: subnucleus lateralis, subnucleus basalis a subnucleus basalis accesorius,
- 2) povrchní neboli kortikální skupina podjader, která zahrnuje subnucleus corticalis a subnucleus tracti olfactorii lateralis,
- 3) centromediální skupina, skládající se z subnucleus medialis a centralis,
- 4) skupina podjader, kterou do žádné z těchto skupin zařadit nelze; zahrnují vymezené skupiny buněk a amygdalohipokampální oblast.

Na schématu č. 4 níže jsou tyto jednotlivá podjádra zachycena v horizontálním řezu. Pro zjednodušení poměrů v řezu mozkem je zachycen stav u potkana, kde bylo nové dělení poprvé popsáno (Ac - ncl. accumbens, BL - subncl. basolateralis amygdalae, BM - subncl. basomedialis amygdalae, BNSTl - bed nucleus striae terminalis, pars lateralis, BNSTm - bed nucleus striae terminalis, pars medialis, C subncl. centralis amygdalae, CA comissura anterior, co - „core“ oblast v nucleus accumbens, Co – subncl. corticalis amygdalae, EAc - extended amygdala, pars centralis, EAm - extended amygdala, pars medialis, GPv – pallium ventrale, Hip – hipokampus, HY hypothalamus, ICA - ncl. interstitialis commissurae anterioris, L - subncl. lateralis amygdalae, M - subncl. medialis amygdalae, Pirif - cortex piriformis, sh – „shell“ oblast nuclei accumbentis, STR striatum SI substantia innominata) (Petrovický, 2002)

Schéma č. 4: Nové dělení amygdaly na jednotlivá podjádra v horizontálním řezu



Zdroj: (Petrovický, 2002)

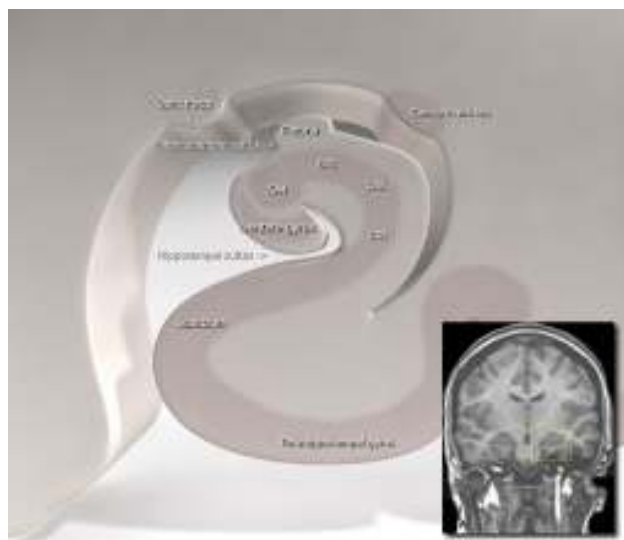
Amygdala anatomicky patří k bazálním gangliím a má s nimi i funkční spoje. Díky zapojení v okruzích bazálních ganglií emoce ovlivňují hybnost a zapojení přes hypothalamus také projevy vegetativního a endokrinního systému.

### 1.7.1.4 Hipokampus

Hipokampus se nachází v mediální části temporálního laloku mozkové kůry. Je strukturou limbického systému podílející se na prostorové orientaci a ukládání informací do dlouhodobé paměti.

Hipokampus se skládá z ventrální a dorzální části. Obě tyto části mají podobnou neurologickou stavbu, která se ovšem liší z hlediska opačně orientovaných neuronálních okruhů. Je to struktura řazená k archikortexu a je složena ze tří vrstev neuronů. K hipokampu neboli také hipokampální formaci řadíme tyto tři útvary cornu Amonis (CA), g. dentatus a subiculum (viz schéma č. 5 níže).

Schéma č. 5: Schéma hipokampu



Zdroj: web: <http://en.wikipedia.org>- Frank Gaillard Designs

Většina spojů hipokampu, až na spoje interneuronů, má excitační charakter a mediátorem, který se zde uplatňuje je převážně glutamát. Můžeme jej rozdělit do dvou okruhů. **Septohipokampální** okruh (nazývaný také Papezův) byl popsán výše v kapitole 1.7.1.2.. Druhý okruh, **thalamocingulární**, je vývojově mladší a z velké části jej tvoří dráhy spojující cingulum s amygdálními a hipokampálními systémy. Zde vstupují olfaktorické signály, dráhy z předních thalamických jader, které reprezentují vnímání, interpretaci a emoční prožití bolesti. Cingulum je také spojeno přes septální jádra s prefrontálními okruhy. Hlavní korový vstup představuje perforující dráha. (Petrovický, 2002)

### 1.7.2 Rozeznávání tváří

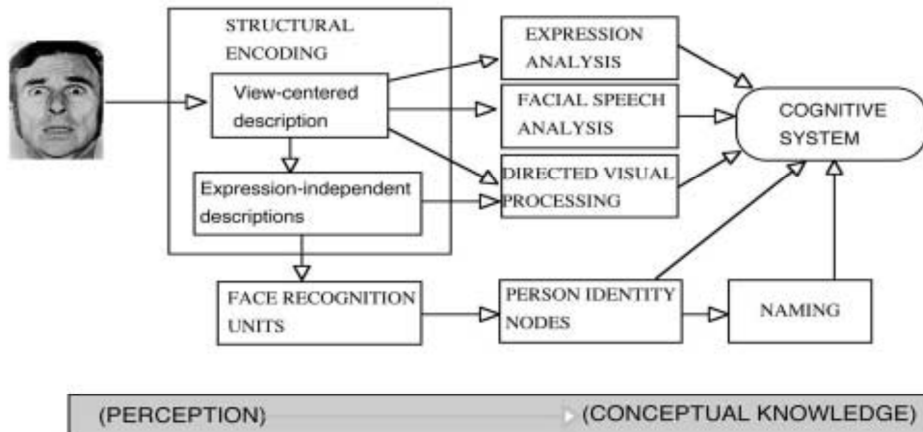
Rozeznání tváře člověka, kdo to je, co vyjadřuje a zda ho již známe, je jednou ze základních schopností, která nám umožňuje sociální kontakt s ostatními členy společnosti. Bylo rozvinuto vícero teorií zabývajících se psychologickými, fyziologickými a anatomickými souvislostmi.

Dle základní práce Bruce and Younga (Bruce V., 1986) existuje sedm odlišných typů informací, které jsme schopni vyčíst z tváře, kterou vidíme. Tvář můžeme vnímat z hlediska obrazového, strukturálního, vizuálního, specifikujícího identitu, jméno, výraz a řeči obličeje. Funkční model rozlišuje okruhy struktur, které kódují tři základní procesy a to expresi, rekognici a řeč. Tato teorie byla v minulém století rozvedena v mnoha studiích a aplikovaná při vyšetření pacientů s různými onemocněními – schizofrenie, autismus, epilepsie atd.

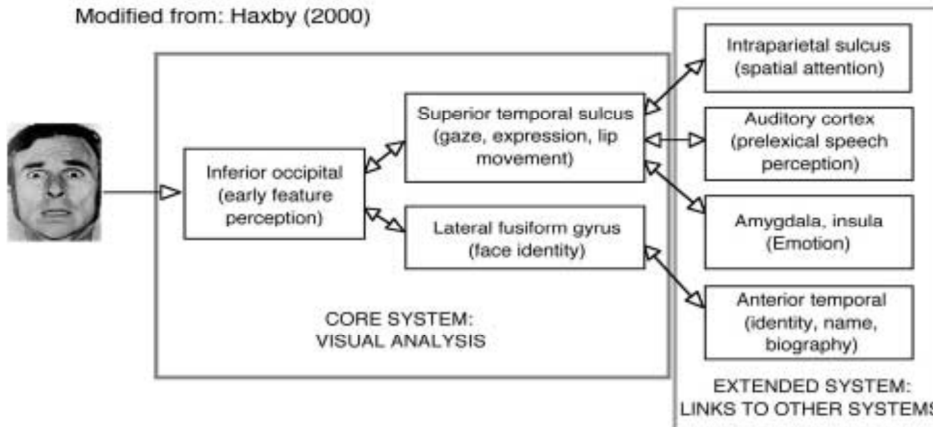
Na tuto práci dále již s možnostmi funkčně zobrazovacích metod, navázal Haxby et al. (Haxby J. V., 2000). Rozdělili podněty, které můžeme na tváři rozeznávat na statické a dynamické, a přiřadili k nim neuroanatomické koreláty (viz schéma č. 6 této práce).

Schéma č. 6: Schéma analýzy obličeje dle Bruce a Haxbyho

Modified from: Bruce &amp; Young (1986)



Modified from: Haxby (2000)



Zdroj: (Adolphs R., 2002)

### 1.7.2.1 Identifikace tváří

Při rozeznání známých tváří dochází k nacházení shody mezi výsledkem strukturálního kódování a dříve uložených konstrukčních předpisů popisujících vzhled známých tváří. Identita - specifické sémantické kódy jsou pak přiřazovány k identifikačním kódům osob a následně je k nim přiřazeno jméno osoby. Ukazuje se také, že kognice hraje aktivní roli při rozhodování o tom, zda je či není počáteční shoda dostatečně blízko k označení skutečné osoby, nebo se jedná pouze o podobnost. Existuje několik faktorů, které mohou ovlivňovat toto rozhodnutí.

Identifikace tváří využívá struktur uložených více laterálně, jako jsou fusiformní gyrus a gyrus temporalis superior, jenž jsou silně propojené s okcipitálními gyry a nakonec s orbitofrontálním kortexem ve kterém probíhá poslední fáze popisovaného procesu – rozhodování o tom zda se jedná o známou či neznámou tvář.

Při identifikaci tváří jde tedy o komplexní proces vyžadující bilaterální zapojení obou hemisfér. (Adolphs, 2002)

Pro jedince se jedná o natolik důležitou schopnost, že dle posledních studií využívajících funkčně zobrazovacích metod dochází, například u pacientů s mírnou kognitivní poruchou (MCI), k využití kompenzatorních mechanismů – nervových struktur a okruhů, jen aby tato schopnost zůstala zachovaná. (Teipel S.J., 2007)

### 1.7.2.2 Rozeznávání emocí

Rozeznávání emocí je asociováno s velkým množstvím mozkových struktur. Velkou roli zde hrají medialní struktury temporálního laloku jako je hipokampus, amygdala, k nim přilehlá mozková kůra a insula (Adolphs, 2002). Jedná se o struktury, které jsou součástí limbických okruhů. Nejvíce prací zkoumajících schopnost rozeznávat emoce z výrazu tváře se zaměřovalo na rozeznávání strachu, jenž se vázal na poškození amygdaly – tato souvislost byla dobře zdokumentována na zvířecích modelech (Treit D., 1993), (Kim J.J., 1993). Obdobné výsledky byly dosaženy i na lidských subjektech, pomocí funkčního zobrazování magnetickou rezonancí (fMRI) byla zjištěna aktivace v oblasti amygdaly při stimulaci negativními emocemi, hlavně strachem (Morris J.S., 1998), (Nomura M., 2004). Později se prokázala aktivace amygdaly a přilehlých oblastí nejen při negativních, ale i při pozitivně laděných stimulech (Ball T., 2009).

U ACH byla schopnost rozeznávat emoce z výrazu tváře opakovaně zkoumána s různými výsledky. Část studií zachytila deficit v rozeznávání emocí. Tyto výsledky byly silně ovlivněny mnesticým, exekutivním deficitem, či těžkým poškozením verbálních schopností pacientů (Cadieux N.L., 1997), (Roudier M., 1998). Proto se dlouho předpokládalo, že se jedná pouze o projev poškození jiných kognitivních funkcí – řeči, exekutivní funkce, paměti (Koff E., 1999). Až při studiích na kognitivně málo postižených pacientech s ACH a ve stádiu MCI se prokázal deficit v rozeznávání emocí z výrazu tváře (Weiss E.M., 2008), (Teng E., 2007), (Spoletini I., 2008). Specifické postižení jednotlivých emocí se studie od studie liší, Teng et al. neprokázali specifický deficit v rozeznávání některé z emocí - všechny byly postiženy rovnoměrně. Ve studiích Weisse et al. a Spoletiniho et al. bylo poškozené rozeznávání převážně negativních emocí.

Emoční deficit byl zkoumán i u jiných neurodegenerativních onemocnění, například práce s pacienty s Parkinsonovou chorobou prokázaly deficit v rozeznávání strachu a překvapení. Toto může souviset s poškozením okruhů v oblasti ventrálního striáta a prefrontálního kortexu (Clark U.S., 2008). Pacienti s Huntingtonovou chorobou měli obtíže s rozeznáváním převážně znechucení. Jednalo se o pacienty, kteří se v úvodu onemocnění prezentovali poruchami nálad a teprve poté poruchou hybnosti. Emoční deficit se u této skupiny nejspíše váže na poruchy neurotransmitterových systémů. (Hennenlotter A., 2004)

## 2 Onemocnění spojená s poruchami kognitivních funkcí

---

### 2.1 Syndrom demence

Syndrom demence lze charakterizovat trvale progredujícím poklesem různých součástí intelektu a celkových schopností pacienta. Jedná se zejména o deterioraci kognitivních funkcí a o poruchy chování. Ty pak vedou k poruše soběstačnosti v oblasti pracovní, sociální a nakonec i aktivit běžného denního života (ADL). (Koukolík F., 1998)

#### 2.1.1 Diagnostická kritéria demence (DSM-IV, MKN 10, McKhann 2011)

V současnosti jsou nejvíce rozšířená **Kritéria Americké psychiatrické asociace (APA) (DSM-IV)<sup>1</sup>** (APA, 1994) z roku 1994 (revize v roce 2000, (APA, 2000) DSM-V pro rok 2013). Demence je diagnostikována dle příznaků následovně:

- A) Rozvoj mnohočetných kognitivních deficitů manifestujících se jak poruchami paměti, tak jednou z následujících poruch kognitivních funkcí: afázie, apraxie, agnozie a poruchy exekutivních funkcí.
- B) Kognitivní deficit představuje pokles z původní úrovně funkcí a působí signifikantní poruchu sociálních/pracovních aktivit.
- C) Průběh je charakterizován postupným začátkem a pokračujícím poklesem funkcí.
- D) Kognitivní porucha není způsobena jinými onemocněními mozku, interními nemocemi nebo návykovými látkami.

---

<sup>1</sup> Diagnostický a statistický manuál mentálních poruch (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders).



E) Porucha není lépe vysvětlitelná jinými psychiatrickými onemocněními.

Další existující klasifikací je rozřídění demencí dle **Mezinárodní statistické klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů (MKN-10)<sup>2</sup>**. MKN-10 definuje demenci jako syndrom způsobený onemocněním mozku obvykle chronické nebo progresivní povahy, kdy dochází k porušení mnoha vyšších nervových funkcí, k nimž patří paměť, myšlení, orientace, chápání, počítání, schopnost učení, jazyk a úsudek. Vědomí přitom není zastřeno. Obvykle je přidruženo porušené chápání a příležitostně mu předchází i zhoršení emoční kontroly, sociálního chování nebo motivace. Rozdělení vidíme v následující tabulce:

Tabulka č. 1: Klasifikace demencí

| Kód   | Diagnóza  |
|-------|---|
| F00.  | Demence u Alzheimerovy nemoci                                 |
| F00.0 | Demence u Alzheimerovy nemoci s časným začátkem               |
| F00.1 | Demence u Alzheimerovy nemoci s pozdním začátkem              |
| F00.2 | Demence u Alzheimerovy nemoci, atypického nebo smíšeného typu |
| F00.9 | Demence u Alzheimerovy nemoci, nespecifikovaná                |
| F01.  | Vaskulární demence  |
| F01.0 | Vaskulární demence s akutním začátkem                         |
| F01.1 | Multiinfarktová demence                                       |
| F01.2 | Subkortikální vaskulární demence                              |
| F01.3 | Smíšená kortikální a subkortikální vaskulární demence         |
| F01.8 | Jiné vaskulární demence                                       |
| F01.9 | Vaskulární demence NS   |
| F02.  | Demence u jiných nemocí zařazených jinde                      |
| F02.1 | Demence u Pickovy choroby                                     |
| F02.2 | Demence u Creutzfeldt-Jakobovy nemoci                         |
| F02.3 | Demence u Huntingtonovy nemoci                                |
| F02.4 | Demence u Parkinsonovy nemoci                                 |
| F02.5 | Demence u onemocnění virem lidské imunodeficiencie [HIV]      |
| F02.8 | Demence u jiných určených nemocí, zařazených jinde            |
| F03.  | Neurčená demence  |

Zdroj: (APA, 2000)

Řadu zde uvedených diagnóz lze vyjádřit jak kódy psychiatrickými, začínajícími písmenem F, tak i neurologickými, začínajícími písmenem G. Například G30.0 je ekvivalentem F00.0 a G30.1 je ekvivalentem F00.1.

V roce 2011 McKhann (McKhann G.M., 2011) a spolupracovníci navrhli nová diagnostická kritéria, která už mnohem více hledí na funkční stav pacienta a posouvají

<sup>2</sup> Mezinárodní klasifikace nemocí a souvisejících zdravotních problémů (International Classification of Diseases and Related Health Problems - ICD)

diagnózu k časnějším stádiím. Kromě kritérií pro demenci byla ve stejné době spolupracující skupinou autorů navržena kritéria rovněž pro prodromální ACH (Albert M.S., 2011) a pro preklinickou ACH (Sperling R.A., 2011).

Podle McKhanna et al., je demence diagnostikována, když kognitivní nebo behaviorální změny (McKhann G.M., 2011):

- A) narušují schopnost fungovat v práci nebo v obvyklých činnostech,
- B) představují pokles z předchozí úrovně fungování,
- C) nejsou vysvětlitelné delíriem nebo psychiatrickým onemocněním,
- D) kognitivní poruchy jsou zjištěny prostřednictvím kombinace anamnézy od nemocného a pečovatele a neuropsychologického vyšetření,
- E) kognitivní nebo behaviorální deficit se týká minimálně dvou z následujících oblastí:
  1. Zhoršená schopnost získávat a pamatovat si nové informace (mezi příznaky patří opakované otázky nebo konverzace, pacient zapomíná události nebo schůzky, neví, kam odložil své věci, ztratí se na známé trase).
  2. Porucha myšlení a řešení komplikovanějších úkolů, špatný úsudek (mezi příznaky patří špatné pochopení bezpečnostních rizik, neschopnost řídit finance, špatné rozhodovací schopnosti, neschopnost vytvořit komplexní plán).
  3. Porucha vizuospeciálních schopností (mezi příznaky patří neschopnost rozpoznat obličej, běžné předměty, nebo najít objekty v okolí i přes dobrý zrak, neschopnost použít jednoduché nářadí nebo se obléknout).
  4. Porucha fatických funkcí (mluvení, čtení, psaní).
  5. Změny v osobnosti, chování, vystupování (netypické výkyvy nálad, jako je neklid, poruchy motivace, iniciativy, apatie, sociální stažení, snížený zájem o předchozí aktivity, ztráta empatie, nutkavé chování nebo sociálně nepřijatelné chování).

## 2.2 Mírná kognitivní porucha

Rozlišení demence od MCI se opírá o vyhodnocení skutečnosti, zda kognitivní či behaviorální deficit významně zasahuje do schopnosti fungovat v práci nebo v aktivitách denního života (ADL). Jedná se neodmyslitelně o klinické posouzení ze strany kvalifikovaného lékaře a popis každodenních aktivit pacienta získaných jak od pacienta tak pečovatele.

MCI se považuje za přechodný stav mezi kognitivními změnami ve stáří a demencí. První kritéria byla stanovena Petersenem v roce 1999 (Petersen R.C., 1999). Podle nich je MCI stadium, kdy je přítomna subjektivně pocíťovaná porucha paměti, která je následně objektivně verifikována neuropsychologickými testy (odchylka o více než 1,5 směrodatné odchylky (SD), nověji i 1 SD vzhledem k normě pro daný věk a vzdělání). Na rozdíl od syndromu demence zde není přítomné narušení ADL a nesoběstačnost (Hort J., 2010), (Petersen R.C., 1999). Definice MCI však dosud není plně ujasněna. Jde o heterogenní skupinu, kterou lze rozdělit podle typu narušených kognitivních funkcí na **amnestickou** MCI (aMCI), kde dominuje porucha paměti, a **neamnestickou** MCI (naMCI). Podle počtu postižených kognitivních funkcí se rozlišuje MCI s postižením pouze jedné kognitivní funkce - **single domain** (SD-aMCI) a MCI s narušením více kognitivních funkcí - **multiple domain** (MD-aMCI). Z hlediska následné progresy do demence při ACH je nejvíce rizikovou skupinou MD-aMCI, kde se odhaduje, že až u 15 % pacientů z této skupiny za rok vznikne ACH. Na druhou stranu výsledky zejména populačních studií ukazují, že diagnóza MCI je nestabilní entita a může dojít i ke konverzi opačným směrem, tedy návratu kognitivních funkcí do spektra normálního stárnutí.

## 2.3 Epidemiologie

V rozsáhlé studii provedené v roce 2011 byli vyšetřeni dospělí ve věku 70let a starší. Celkový počet zúčastněných byl 1944 osob, přičemž průměrný věk byl 78,8 roku a subjekty byly průměrně sledovány 3,9 roku. Studie zjišťovala incidenci a prevalenci demence (a z toho ACH), aMCI a naMCI. Prevalence demence v této kohortě byla 6,5 % (4,9 % ACH). Incidence demence byla 2,9/100 osob za rok (2,3/100 osob za rok pro ACH). Ve sledované skupině souvisel výskyt demence s věkem, ale nebyly zde nalezeny rozdíly mezi pohlavími (Katz M.J., 2011).

## 2.4 Etiologie

Příčinou demence může být velké množství onemocnění. Může se jednat o primární odumírání neuronů – tzv. neurodegenerativní choroby, nebo je sekundární příčinou jiného onemocnění.

**Neurodegenerativní onemocnění** lze rozdělit dle neuropatologického substrátu na (Koukolík F., 1998):

- nemoci s patologickým metabolismem  $\beta$ -amyloidu ( $A\beta$ ) a  $\tau$ -proteinu (ACH),
- tauopatie (FTD, progresivní supranukleární obrna, kortikobazální degenerace),
- alfa-synukleinopatie (Parkinsonova nemoc, LBD, multisystémová atrofie),
- onemocnění s opakováním tripletů (Huntingtonova nemoc),
- prionová onemocnění,
- onemocnění motorického neuronu.

### 2.4.1 Alzheimerova choroba

ACH je progresivní neurodegenerativní onemocnění, při kterém dochází k rozvoji demence. Rizikovými faktory pro vznik ACH jsou věk, pohlaví, genetické předpoklady, vaskulární rizika, úrazy hlavy, nízké vzdělání a další. Projevuje se kortiko-subkortikální atrofií, přičemž rozsah atrofie nemusí odpovídat stupni demence. Makroskopicky lze nalézt ztenčení mozkové kůry, rozšířené sulky, rozšířené jsou i komory mozkové. Mikroskopicky vidíme úbytek neuronů, snižuje se hustota jejich výběžků – axonů i dendritů a dochází k úbytku synapsí (Koukolík F., 1998).

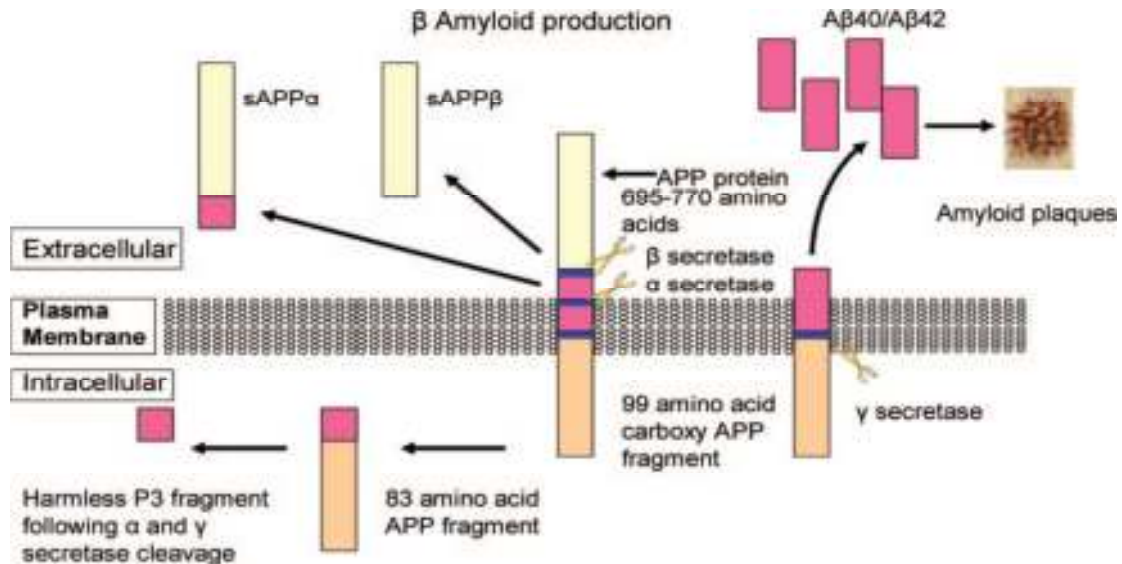
#### 2.4.1.1 Etiopatologie a patofyziologie

Z etiopatologického a patofyziologického hlediska dochází k poruše v metabolismu transmembránového glykopolymeru - amyloidového prekurzorového proteinu (APP), který je za normálních okolností štěpen především  $\alpha$ -sekretázou na rozpustný neamyloidový štěp o 39 aminokyselinách, tzv. „spinový“ amyloid prekurzor protein alfa ( $sAPP\alpha$ ), který se patrně podílí na tvorbě neuronálních trnů a jehož přítomnost se považuje za ochranný faktor. Za patologických okolností převládá aktivita  $\beta$ -sekretázy, jejímž působením vzniká proteinový zbytek o 82 aminokyselinách a z něho působením  $\gamma$ -sekretázy vznikají amyloidní nerozpustné fragmenty (více toxický  $A\beta_{42}$  a  $A\beta_{40}$  podle počtu aminokyselinových fragmentů)<sup>3</sup>. Tyto nerozpustné amyloidové fragmenty se hromadí extracelulárně. Současně dochází intracelulárně k fosforylaci a agregaci tubulárního  $\tau$ -proteinu za vzniku neuronálních

---

<sup>3</sup> Více v kapitole 2.5.3.1. této práce.

klubek. Z dalších mechanismů, které zvyšují tvorbu A $\beta$ , urychlují tau-fosforylaci a následně poškozují funkci neuronu, je významná aktivita apolipoproteinu E4 (viz schéma č. 7).

Schéma č. 7: Vznik  $\beta$ -amyloidu

Zdroj: Skoumalová, přednášky 2011

Z genetického hlediska rozlišujeme 2 typy ACH – s časným a pozdním počátkem. Typ s **časným počátkem**, neboli familiární ACH, se vyskytuje asi u 5 % postižených. Je zde charakteristický začátek rozvoje příznaků mezi 30 až 60 lety. Je geneticky vázaný – autozomálně dominantní dědičnost s vysokou penetrancí, a je způsoben řadou genových mutací – gen pro APP na 21. chromozomu, presenilin 1 a 2 na 1. a 14. chromozomu. Typ s **pozdním počátkem** se většinou rozvine až za hranicí 60. let, avšak i sporadická ACH může vzniknout v časnějších věkových skupinách (Hort J., 2007), (Koukolík F., 1998).

#### 2.4.1.2 Diagnostická kritéria Alzheimerovy choroby

Při tvorbě diagnostických kritérií se autoři neustále posouvají více a více k časnějším stádiím ACH.

#### 2.4.1.2.1 Kritéria Americké psychiatrické asociace (DSM-V)

V návrhu DSM-V je ACH vedena jako neurokognitivní onemocnění a dělí se na onemocnění s těžkým a mírným postižením (major and mild). Z názvu zcela vypadá slovo demence, což koreluje se současným pohledem na ACH jako na kontinuum patologického stavu od preklinického po symptomatické stadium (DSM-V).

#### 2.4.1.2.2 Kritéria od NINCDS-ADRDA<sup>4</sup>

V roce 1984 byla publikována diagnostická kritéria NINCDS-ADRDA, vypracovaná McKhannem, et al. Pro diagnostiku ACH požadovaly následující (McKhann G., 1984):

- A) Přítomnost časného a signifikantního narušení paměti, které zahrnuje následující rysy:
1. Postupná, progredující porucha paměťových funkcí referovaná pacientem nebo jiným informátorem, trvající déle než 6 měsíců.
  2. Objektivní důkaz signifikantní poruchy epizodické paměti v testech: toto se obecně skládá z defektu vybavení, který se nezlepší po nápovědě nebo při testech znovupoznání, když byla informace správně zakódována a toto správné zakódování potvrzeno kontrolou.
  3. Porucha epizodické paměti může být izolovaná nebo spojená s jinou kognitivní změnou na počátku nebo v průběhu ACH.

Podporující nálezy ke kritériím NINCDS-ADRDA byly připojeny později:

- B) Přítomnost mediální temporální atrofie: snížení objemu hipokampů, entorhinálního kortexu, amygdaly – průkaz metodou MRI za použití kvantitativní volumetrie nebo při použití vizuálního skórování vztaženého na zdravou, věkově srovnatelnou populaci.
- C) Abnormní biomarkery z mozkomíšního moku: snížená koncentrace A $\beta$  1-42, vyšší koncentrace celkového  $\tau$ -proteinu, nebo vzestup koncentrace fosforylovaného  $\tau$ -proteinu, či kombinace všech těchto nálezů.

---

<sup>4</sup> National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association z roku 1984.

- D) Specifický nález funkčního zobrazení metodou pozitronové emisní tomografie (PET): snížení glukózového metabolismu bilaterálně temporoparietálně, jiné metody PET s validními ligandy, např. se substancí Pittsburg B (PiB).

Jako vylučující kritéria ACH se uvádí:

- anamnéza: náhlý začátek,
- časný výskyt následujících symptomů: poruchy chůze, záchvaty, behaviorální změny
- klinické rysy: fokální neurologické nálezy – hemiparézy, sensorické poruchy, defekty zorného pole apod., extrapyramidová symptomatika časně v průběhu onemocnění,
- jiné zdravotní poruchy, schopné vyvolat poruchy paměti a odvozené symptomy: jiné demence než ACH, velká deprese, cerebrovaskulární onemocnění, toxické a metabolické poruchy (vyžadující specifický průzkum), abnormality mediálních temporálních struktur na MRI, které jsou vysvětlitelné infekční nebo vaskulární lézí, normotenzní hydrocefalus.

Podle míry diagnostické jistoty pak tato kritéria rozlišovala následující kategorie:

- 1) **Pravděpodobná** ACH: je potvrzená demence klinickým i neuropsychologickým testováním. Porucha kognitivních funkcí je progredientní a je přítomna ve dvou či více oblastech kognice. Začátek klinických příznaků je mezi 40–90 léty života. Nesmí být přítomna jiná porucha, která vede ke vzniku demence.
- 2) **Možná** ACH: je přítomen syndrom demence s atypickým začátkem, klinickým obrazem nebo progresí (např. rychlý začátek, fluktuující průběh apod.), bez známé etiologie, ale není přítomno onemocnění, kterým by bylo možno demenci vysvětlit.
- 3) **Nepravděpodobná** ACH: u pacienta je přítomen syndrom demence s náhlým začátkem, fokální neurologické příznaky nebo záchvaty či poruchy chůze časně v průběhu choroby.
- 4) **Jistá** ACH: pacient splňuje kritéria pro pravděpodobnou ACH a je podán histopatologický důkaz biopsií nebo autopsií.

V roce 2011 došlo ve srovnání s původními kritérii z roku 1984 k revizi a posunu v diagnostice ACH. Nově zohledňují aktuální poznatky. Navrhované klasifikační kritéria pro ACH demenci jsou:

- 1) pravděpodobná ACH (diagnostikována, pokud pacient splňuje kritéria pro demenci),
- 2) možná ACH,
- 3) pravděpodobná nebo možná ACH s průkazem ACH patofyziologických procesů.

První dvě kategorie jsou určeny pro použití v klinice. Třetí kategorie je v současné době určena pro výzkumné účely (McKhann G.M., 2011).

Demence je diagnostikována, když kognitivní nebo behaviorální změny:

- A) Narušují schopnost fungovat v práci nebo v obvyklých činnostech.
- B) Představují pokles z předchozí úrovně fungování.
- C) Nejsou vysvětlitelné delíriem nebo psychiatrickým onemocněním.
- D) Kognitivní poruchy jsou zjištěny prostřednictvím kombinace anamnézy nemocného a neuropsychologického vyšetření.
- E) Kognitivní nebo behaviorální deficit se týká minimálně dvou z následujících oblastí:
  1. Zhoršená schopnost získávat a pamatovat si nové informace (mezi příznaky patří: opakované otázky nebo konverzace, pacient zapomíná události nebo schůzky, neví, kam odložil své věci, ztratí se na známé trase).
  2. Porucha myšlení a řešení komplikovanějších úkolů, špatný úsudek (mezi příznaky patří: špatné pochopení bezpečnostních rizik, neschopnost řídit finance, špatné rozhodovací schopnosti, neschopnost vytvořit komplexní plán).
  3. Porucha vizuospaciálních schopností (mezi příznaky patří neschopnost rozpoznat obličeje, běžné předměty, nebo najít objekty v okolí i přes dobrý zrak, neschopnost použít jednoduché nářadí, nebo se obléknout).
  4. Porucha fatických funkcí (mluvení, čtení, psaní).
  5. Změny v osobnosti, chování, vystupování (netypické výkyvy nálad, jako je neklid, poruchy motivace, iniciativy, apatie, sociální stažení, snížený zájem o předchozí aktivity, ztráta empatie, nutkavé chování nebo sociálně nepřijatelné chování).



Postižený ACH má navíc následující charakteristiky:

- A) Pozvolný začátek, příznaky mají postupný nástup - měsíce až roky, ne náhlé v průběhu několika hodin nebo dnů.
- B) Zcela zřejmá anamnéza zhoršování stavu.
- C) Kognitivní deficit patrný z anamnézy a vyšetření, v jedné z následujících kategorií:
  - 1. porucha paměti: deficit by měl zahrnovat poruchu učení a uchovávání nových informací. Ta by měla být doprovázena dysfunkcí nejméně jedné další kognitivní domény,
  - 2. non-amnestický deficit – fatická porucha, vizuospaciální a exekutivní deficit.
- D) Diagnóza pravděpodobné ACH je zpochybněna, pokud:
  - 1. diagnostikujeme současně cerebrovaskulární onemocnění - cévní mozkovou příhodu (CMP) v minulosti v časové návaznosti na vznik nebo zhoršení kognitivních poruch, nebo přítomné vícečetné či rozsáhlé infarkty, nebo splývavé hyperintenzity v bílé hmotě, nebo jsou přítomny/dominují příznaky,
  - 2. LBD,
  - 3. FTD,
  - 4. sémantické varianty primární progresivní afázie či nonfluentní / agrammatické varianty primární progresivní afázie,
  - 5. je průkaz další souběžné, aktivní neurologické nemoci, nebo ne-neurologických komorbidit, eventuálně užívání léků, které by mohly mít podstatný vliv na vědomí pacienta.

Všichni pacienti, kteří splnili kritéria pro pravděpodobnou ACH dle kritérií z roku 1984 NINCDS-ADRDA, by splnili i tyto výše uvedená kritéria, ale nová kritéria zachytí i pacienty, kteří dle předchozí diagnostiky unikli – zvyšuje se senzitivita.

Jistotu v diagnostice ACH zvyšuje průkaz poklesu kognitivních či behaviorálních funkcí v čase, a průkaz kauzální genetické mutace (v APP, PSEN1 nebo PSEN2). Průkaz alely  $\epsilon 4$  genu pro apolipoprotein E je nedostatečný.

Diagnóza ACH možné demence by měla být uvedena v atypických a etiologicky smíšených případech. Atypické případy splňují základní klinická kritéria, pokud jde o povahu kognitivního deficitu, ale mají náhlý nástup kognitivní poruchy nebo nemají dostatečné množství anamnestických dat k posouzení progresu. Případy etiologicky smíšené splňují

všechny základní klinická kritéria pro demenci při ACH, ale je současně prokázané (a) cerebrovaskulární onemocnění, definované jako CMP v časové souslednosti se vznikem nebo zhoršením kognitivních funkcí; nebo přítomnost vícečetných či rozsáhlých infarktů CNS nebo těžké postischemické změny v bílé hmotě, nebo (b) příznaky LBD, nebo (c) příznaky další neurologické nemoci, nebo dalších komorbidit a užívání léků, které by mohly mít podstatný vliv na kognitivní funkce.

#### **2.4.1.2.3 Kritéria pro prodromální ACH**

Při posuzování specifika této klinické jednotky, je důležité zdůraznit, že vymezit ostré hranice mezi normálním stářím a MCI a mezi MCI a demencí je těžké. Termín prodromální ACH naznačuje, že pacienti mají již příznaky, čímž se liší od zdravých osob nebo pacientů s preklinickou ACH, avšak nemají ještě příznaky plně rozvinuté jako pacienti s demencí. Prodromální ACH se tak přibližně shoduje s diagnózou MCI, i když koncept MCI je podroben pokračující odborné diskusi. Klinická kritéria MCI jsou (Albert M.S., 2011):

- A) Zaznamenání změny v kognitivním výkonu. Tuto informaci je možné získat od pacienta, osoby blízké, či sledováním pacienta v čase.
- B) Snížení výkonu v jedné nebo více kognitivních doménách vzhledem k věku a vzdělání pacienta. Nebo při opakovaných vyšetřeních, pak pokles výkonu v průběhu času. Tato změna může nastat v různých kognitivních doménách, včetně paměti, exekutivních funkcích, pozornosti, fatických a vizuospeciálních dovednostech. Poškození epizodické paměti (tj. schopnost učit se a udržet nové informace) je zjištělné nejčastěji u pacientů s MCI, kteří následně progredují do ACH.
- C) Zachování soběstačnosti pacienta - osoby s MCI obvykle mají mírné problémy s provedením komplexních aktivit jako je placení účtů, příprava jídla nebo nakupování. Činnosti mohou trvat déle, budou méně efektivní, a dělají větší chyby v provádění těchto činností než v minulosti. Přesto, obecně zachovávají svou nezávislost v činnostech každodenního života, s minimální nebo žádnou pomocí.
- D) Vyloučení demence - tyto kognitivní změny by měly být dostatečně mírné, tak aby významně nepoškozovaly pacienta v pracovním a osobním životě. Je třeba zdůraznit, že diagnóza MCI vyžaduje důkazy o intraindividuálních změnách. Pokud je jednotlivec hodnocen jenom jednou, změna musí být

odvozena z anamnézy a / nebo z neuropsychologického průkazu kognitivní poruchy nad rámec toho, co by se dalo očekávat.

Zvláštní skupinou výzkumných kritérií MCI jsou ty, které zahrnují **biomarkery**. Biomarkery lze rozdělit do několika různých tříd.

Některé přímo odrážejí patologii ACH a poskytují důkazy o výskytu klíčových proteinů vznikajících v mozku v průběhu ACH, jako A $\beta$  protein a  $\tau$ -protein. Výskyt ostatních biomarkerů může poskytovat méně přímé nebo nespecifické známky poškození neuronů. Aktuální patologická kritéria pro ACH požadují důkazy přítomnosti A $\beta$  plaků spolu s průkazem  $\tau$ -proteinu v neurofibrilárních klubkách (tangles). To nasvědčuje tomu, že nahromadění těchto dvou proteinů v mozku způsobuje odumírání neuronů.

Mezi markery ukládání A $\beta$  řadíme: snížení hladiny A $\beta$  v likvoru a průkaz ukládání A $\beta$  v mozku pomocí PET - pomocí různých specifických ligandů. Samostatně mohou mít tyto markery nízkou specificitu, ale jejich kombinace se zvýšením hladiny tau a fosfo-tau proteinů výrazně zvyšuje pravděpodobnost progresu do ACH u pacientů s MCI. Postupné odumírání neuronů má korelát v hypometabolismu, hypoperfúzi či atrofii mozkové tkáně a můžeme jej detekovat MRI, PET vyšetřením a jednofotonovou emisní počítačovou tomografií (SPECT). Třetí skupina biomarkerů odrážejí biochemické změny související s buněčnou smrtí, synaptickým poškozením, oxidačním stresem nebo zánětem.

#### **2.4.1.2.4 Kritéria dle Duboise (2007, 2010)**

Kromě výše zmíněných kritérií, která jsou vytvořena převážně americkými autory s malou účastí dalších expertů, je patrná tendence evropských autorů přispět do diskuse kritérii vlastními. Dle Duboisových kritérií z roku 2007 je základním diagnostickým předpokladem pro vyslovení diagnózy ACH časná a signifikantní přítomnost postupně progredující poruchy epizodické paměti (poruchy paměti na všechny životní prožitky a události včetně jejich emočního, prostorového a časového kontextu) hipokampálního typu (není efekt nápovědy) trávající déle než 6 měsíců která může být doprovázena dalším kognitivním deficitem (Dubois B., 2007). V roce 2010 Dubois et al. terminologicky upřesnil kritéria z roku 2007 formou lexikonu.

Dále Dubois definoval tyto podpůrné biomarkery:

- A) Abnormní nálezy proteinů v mozkomíšním moku, proteinová trias: oproti zdravým věkově srovnatelným jedincům nižší hladina A $\beta$ , vyšší hladina  $\tau$ -proteinu a fosforylovaného  $\tau$ -proteinu. U A $\beta$  1–42 je pro ACH průkazná hladina < 500 pg/l, u  $\tau$ -proteinu > 600 pg/ml, zatímco u zdravých kontrolních osob ve věku nad 70 let je hladina < 500 pg/ml. U fosfo- $\tau$  181 proteinu je průkazná hladina > 60 pg/ml (Hampel H., 2010), (Hampel H., 2010). V posledních letech se však tyto hodnoty zpochybňují, neboť se ukazuje, že různé laboratoře mají různé normy a výsledky téhož vzorku zpracované v různých laboratořích přinášejí často i protichůdné výsledky (Hort J., 2010). Doporučuje se proto používat standardní preanalytické procesy zpracování likvoru. Každá laboratoř by si měla stanovit vlastní normy.
- B) Nálezy strukturální MRI – atrofie mediálních temporálních struktur, především hipokampů, amygdal, s rozšířením temporálních rohů postranních komor. Používá se volumetrie založená na metodě „Voxel-based morphometry“, při které je porovnávána hustota jednotlivých voxelů ve sledované oblasti, nebo jsou využívány semikvantitativní metody měření volumu sledovaných oblastí.
- C) Molekulární zobrazení mozku pomocí PET: Používá se jednak metoda, zobrazující depozita A $\beta$  – je aplikována látka, označená jako PiB substance, která se na A $\beta$  váže (touto metodou lze odhalit depozita A $\beta$  in vivo dlouho před objevením se klinické symptomatiky demence). Druhá metoda je použití značené fluorodeoxyglukózy (FDG); toto vyšetření prokazuje v případě ACH hypometabolismus v temporálních a parietálních lalocích.

Využití výše zmíněných vyšetřovacích metod je doporučeno rovněž v guidelines Evropské Federace Neurologických Společností (EFNS) (Hort J., 2010). Tato guidelines byla rovněž adaptována pro Českou republiku (Hort J., 2011). V následujícím odstavci nalezneme neúplný výčet shrnující hlavní body EFNS guidelines.

Anamnéza by měla být vždy doplněna pečovatelem (stupeň A) a u všech pacientů by měly být hodnoceny ADL, neboť jejich narušení, tedy nesoběstačnost pacientů, je jedním ze základních kritérií pro stanovení syndromu demence (stupeň A). Pacienti s MCI mají aktivity denního života neporušeny. Pro hodnocení je vhodná řada dostupných strukturovaných dotazníků (odborný konsenzus). Hodnoceny by měly být jak základní ADL (koupání, hygiena, oblékání), tak zejména v časných stádiích narušené instrumentální ADL

(nakupování, zacházení s financemi atd.). Z 12 škál byly jako nejprínosnější hodnoceny Disability Assessment for Dementia (DAD) a Bristol ADL. ADL jsou rovněž součástí škály Clinical Dementia Rating (CDR), která se používá pro stanovení tíže demence. Neurologické a základní fyzikální vyšetření by mělo být provedeno u všech pacientů (odborný konsenzus). Vyšetření kognitivních funkcí by mělo být provedeno u všech pacientů (stupeň A) a mělo by zahrnovat screeningovou škálu s následným podrobnějším vyšetřením hlavních kognitivních domén, zejména oddáleného vybavení paměti (stupeň A). U středně pokročilého deficitu může být přínosnější vyšetření paměťové nápovědy, spíše než vyšetření vybavení bez nápovědy (stupeň B). Vyšetření neuropsychiatrických příznaků - behaviorálních a psychických příznaků (BPSD), jako je apatie, psychotické příznaky, poruchy nálady a chování, by mělo být provedeno u všech pacientů (stupeň A). BPSD trpí většina pacientů s demencí a podle různých studií 35–75 % pacientů s MCI. Údaje o BPSD pacienta by měly být získány od pečovatele pomocí vhodné škály (odborný konsenzus). Mezi doporučené škály patří Neuropsychiatric Inventory (NPI) a Behavior Rating Scale for Dementia of the CERAD (CERAD – BRSD). Pro hodnocení deprese je vhodná škála Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD), která má oproti Geriatric Depression Scale (GDS-15) větší senzitivitu a specifitu a menší závislost na tíži demence. Při výskytu BPSD je nutno vyloučit infekční, metabolické a jiné interní komorbidity (stupeň C). Vyšetření komorbidit je proto důležité nejen v době diagnózy, ale i v dalším průběhu nemoci (odborný konsenzus). Při stanovení diagnózy se nejčastěji provádí vyšetření iontogramu, glukózy, krevního obrazu, ledvinové a jaterní funkce. Doporučuje se provádět i vyšetření thyreoidu stimulujícího hormonu (TSH) a vitamínu B12, neboť se jedná o časté komorbidity ve vyšším věku a u pacientů s demencí. V individuálních případech při atypickém průběhu nebo podezření na danou diagnózu se provádějí sérologické testy na syfilis, boreliózu a HIV (odborný konsenzus). Počítačová tomografie (CT) nebo MRI mozku by měl mít provedeno alespoň jednou každý pacient (odborný konsenzus). Vyšetření zobrazovací metodou slouží k vyloučení léčitelných příčin demence a k nalezení typických známek onemocnění. Koronární řezy na MRI mohou být použity k hodnocení hipokampální atrofie jako podpora klinické diagnózy ACH (stupeň B). FDG PET a perfuzní SPECT jsou užitečné při diagnostických nejasnostech, zejména pro odlišení FTD (stupeň B). Dopaminerní SPECT je přínosný pro odlišení ACH od LBD (stupeň A). Pro klinické sledování progresu pacientů je vhodná zejména MRI (odborný konsenzus). Elektroencefalografie (EEG) je doporučena v diferenciální diagnostice pouze u atypických případů ACH (odborný konsenzus) a v případě, kdy je zvažována Creutzfeldt-Jakobova choroba (CJD) nebo tranzientní epileptická amnézie (stupeň B).

Základní biochemické a cytologické vyšetření mozkomíšního moku je doporučeno pro diferenciální diagnózu u atypických klinických průběhů ACH (odborný konsenzus). Stanovení hladiny 14-3-3 proteinu a celkového  $\tau$ -proteinu je doporučeno k vyloučení CJD u pacientů s rychle progredující demencí (stupeň B). Zvýšená hladina celkového  $\tau$ -proteinu, fosforylovaného  $\tau$ -proteinu a snížená hladina A $\beta$ 42 podporuje diagnózu ACH (stupeň B). U pacientů s konkrétním fenotypem a rodinnou anamnézou autozomálně dominantní dědičnosti demence je vhodný genetický screening na patologické mutace. Rutinní vyšetřování genotypu apolipoproteinu E (ApoE) není doporučeno. Přítomnost alely E4 nemá prediktivní, ale spíše pouze konfirmativní charakter (odborný konsenzus). Diagnóza ACH by měla být pacientovi a rovněž pečovateli sdělena (stupeň B). Sdělení diagnózy by mělo proběhnout s přihlédnutím k individuálním rozdílům a situaci pacienta a mělo by být doprovázeno dostatkem informací, podpory a poradenstvím (stupeň A), včetně kontaktu na Alzheimerovskou společnost. Současně by měla být zvažena schopnost řízení motorových vozidel, právní souvislosti a možnost podpůrných služeb (odborný konsenzus). Ošetřující lékař by se měl snažit povzbudit pacienta ke sdělení vlastního názoru na budoucí léčbu a péči (odborný konsenzus).

V roce 2012 byla přijata do tisku EFNS guidelines pro diagnostiku a léčbu non-alzheimerovských demencí (Sorbi S., 2012), jejichž výčet by přesahoval rámec předkládané disertační práce. Zaměřují se však na non-alzheimerovské demence, mezi něž patří níže uvedené jednotky.

#### **2.4.2 Lewy body demence**

LBD je onemocnění s patognomickou přítomností variabilního množství Lewyho tělísek v CNS (zejména bazálních ganglií, parahipokampálním gyru, g. cinguli a v neokortexu). Nejvyšších denzit dosahují v oblasti limbického systému hlavně v amygdale. Hlavními příznaky jsou fluktuace kognitivních poruch, vizuální halucinace a spontánní motorické příznaky parkinsonismu. Významná je senzitivita na neuroleptika, poruchy spánku a bludy. Častá jsou přidružená deliria. Uvedené příznaky jsou u této diagnózy četné,

avšak nemusí být vždy vyjádřeny všechny současně. Častěji postihuje muže než ženy. V roce 1991 byla Nottinghamskou skupinou<sup>5</sup> vypracována pro toto onemocnění diagnostická kritéria.

### 2.4.3 Parkinsonova choroba s demencí

U idiopatické Parkinsonovy choroby dochází u 40 % pacientů v pozdějších stádiích onemocnění k rozvoji kognitivního deficitu. Postižený má poruchu pozornosti a soustředění, poruchu vizuospeciálních funkcí a časté jsou i BPSD. Poruchy paměti, naproti ACH, nejsou tak časté a mají subkortikální charakter, vážne spíše vybavování než ukládání informací (Cummings J.L., 1988).

### 2.4.4 Frontotemporální demence

FTD je druhá nejčastější demence ve věkové skupině do 65 let, hned za ACH. Je to heterogenní skupina neurodegenerativních onemocnění postihující převážně frontální a temporální lalok, typicky s výraznou asymetrií. Z neuropatologického hlediska ji řadíme k tauopatiím. FTD se klinicky projevují změnami osobnosti, sociální a interpersonální dezinhibicí, dysexekutivním syndromem, apatií a poruchami řeči. Může být přítomna i extrapyramidová symptomatika. Dle převažujícího postižení frontálního či temporálního laloku rozeznáváme dvě varianty tohoto onemocnění (Brun A., 1994).

**Frontální** (behaviorální) varianta FTD, pro kterou je příznačné časně behaviorální postižení s rozpadem osobnosti, poruchami chování – apatie, abulie či dezinhibice. Kognitivní funkce bývají v počátku oproti těžké behaviorální poruše relativně málo postižené. Vážne vybavování z paměti a je přítomný dysexekutivní syndrom.

**Temporální** varianta FTD je vzácnější. Je charakterizována fatickou poruchou a řadíme zde dvě klinické jednotky: sémantickou demenci a primární progresivní afázii. Při primární progresivní afázii je řeč nonfluentní, těžkopádná s gramatickými chybami a obtížným vybavováním, podobně jako u Brokovy afázie. Sémantická demence je naopak podobna spíše Wernikeho afázii, čili je zde těžká porucha porozumění s anomii při relativně

---

<sup>5</sup> Byrne EJ, Lennox G, Lowe J a kol. – Nottingham Group for the study of neurodegenerative disorders. Diagnostic criteria for dementia associated with cortical Lewy bodls. Dementia 2, 1991.

zachovalé fluenci. Pacient hůře rozeznává význam a obsah zrakových vjemů a ztrácí obsah verbálních i nonverbálních konceptů – ztráta sémantiky.

#### 2.4.5 Kortikobazální degenerace

Kortikobazální degenerace je vzácné onemocnění projevující se asymetrickým parkinsonským syndromem, ke kterému se přidružuje korová dysfunkce hlavně z oblasti parietálního laloku – apraxie, korová porucha čítí, klinicky nápadný bývá příznak „cizí ruky“, někdy vidíme i třes a myoklonie. Paměť je relativně nepoškozena, vyskytuje se zde dysexekutivní syndrom a nacházíme zde podobné neuropatologické změny jako u FTD. Řadí se rovněž mezi tauopatie (Gibb W.R., 1989).

#### 2.4.6 Progresivní supranukleární obrna

Progresivní supranukleární obrna se označuje rovněž jako syndrom Steeleho, Richardsona a Olszewského a jedná se o progresivní sporadické onemocnění, které řadíme také do skupiny tauopatií. Typické jsou pro syndrom následující klinické projevy:

- A) Porucha okulomotoriky, nejčastěji pohledu dolů, nejdříve postiženy volní pohyby očí.
- B) Parkinsonský syndrom, často bez třesu, typická je axiální převaha a rigidita s hyperextenzí hlavy a šíje, mohou se vyskytovat dystonické projevy.  
Chůze bývá nejistá, ataktická, s časnými pády, většinou dozadu (retropulze).
- C) Pseudobulbární syndrom s dysartrií a často i dysfagií.
- D) Kognitivní deficit subkortikálního typu v dalším průběhu s rozvojem demence frontálního typu může předcházet rozvoji parézy pohledu. Onemocnění je považováno za typický příklad subkortikální demence, při níž převažuje bradypsychismus, porucha exekutivních funkcí, perseverace, apatie, častá je deprese. Paměť může být dlouho zachována a její porucha bývá nehipokampálního typu. Klinická diagnostika může být doplněna typickými nálezy na MRI s atrofií mezencephala („příznak kolibříka“).  
Levodopa bývá neúčinná (Litvan I., 1997).



## 2.4.7 Demence jiné než neurodegenerativní etiologie

### 2.4.7.1 Vaskulární demence

Vaskulární demence (VAD) ve své čisté formě představuje přibližně 5, možná až 10 % všech demencí u pacientů starších 65 let. Řada zdravých osob nebo pacientů s ACH má však na mozku přítomny vaskulární změny, které nejsou takové intenzity, aby vyvolaly demenci samy o sobě. Mohou však ACH komplikovat, urychlovat její manifestaci nebo progresi. Typické pro anamnézu VAD jsou náhlé změny stavu, např. ischemické ataky přechodného rázu s krátce narušeným vědomím, přechodnými parézami nebo ztrátou vidění. Charakteristickými příznaky VAD jsou skokovitá zhoršení s fluktuacemi, především s poruchou exekutivních funkcí, behaviorálními projevy a přítomnost topického neurologického nálezu. Pro základní diferenciální diagnostiku mezi ACH a VAD může pomoci stanovení skóre na Hachinského ischemické škále, kdy hodnoty nad 6 bodů jsou sugestivní pro VAD.

VAD je specifikovaná pomocí NINDS-AIREN<sup>6</sup> kritérií (Roman G.C., 1993):

- E) Demence (MKN 10),
- F) Cerebrovaskulární onemocnění prokázané anamnézou, vyšetřením nebo zobrazovacími technikami (CT, MRI),

Tyto 2 diagnózy musí být závislé jak časově - rozvoj demence do 3 měsíců po CMP, tak funkčně - fluktuující průběh, stupňovitá progresse.

Existuje několik forem cerebrovaskulárního postižení:

- 1) Postižení vznikající po jednorázové destrukci rozsáhlejší nebo strategické oblasti mozku.
- 2) Multiinfarktové postižení, které je mnohem častější.
- 3) Subkortikální ischemická leukoencefalopatie, která se vyskytuje hlavně při nemoci malých tepen.

---

<sup>6</sup> National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences.

#### **2.4.7.2 Normotenzní hydrocefalus**

Normotenzní hydrocefalus je klinicky charakterizovaný kognitivním deficitem, močovou inkontinencí a poruchami chůze. Patofyziologicky zde dochází k poruše vstřebávání mozkomíšního moku a následně k jeho hromadění v likvorových cestách. Při lumbální punkci je likvorový tlak normální a poruchu lze prokázat až pomocí lumbálního infuzního testu. Kognitivní deficit je většinou subkortikálního charakteru s dysexekutivním syndromem, snížením verbální fluence, zpomalením psychomotorického tempa až do obrazu frontální inhibice, ale postižení může být různé intenzity. Řešením je v tomto případě zavedení ventrikuloperitoneálního schuntu (Anderson M., 1986).

### **2.5 Diagnostické metody onemocnění spojených s demencí**

Diagnosticky důležitý je průběh a klinický obraz onemocnění se zaměřením na hodnocení paměti a dalších kognitivních funkcí. Starší postup vycházející z NINCDS – ADRDA kritérií z roku 1984 chápal ACH jako diagnosu per exclusionem. V současné době se však preferuje přístup diagnostikovat ACH i další onemocnění pomocí typických projevů a biomarkerů. Mezi ně patří strukturální markery - tedy: zobrazovacími metodami (CT, MRI) zjištěná atrofie mediálních temporálních struktur (hipokampus, amygdala), zhodnocení šíře komorového systému, především temporálních rohů postranních komor. Likvor poskytuje informaci o metabolismu mozku a důležité je prokázat změněné hladiny A $\beta$ ,  $\tau$ -proteinu a fosforylovaného  $\tau$ -proteinu. Metabolismus můžeme vyšetřit rovněž pomocí PET nebo SPECT.

#### **2.5.1 Neuropsychologie**

Kognitivní poruchy vyšetřujeme pomocí rozsáhlé baterie neuropsychologických testů, které jsou zaměřené na detekci poruch paměti a učení, poruch vizuospaciálních funkcí, orientace, úsudku, korových symbolických funkcí (afázie, agnozie, apraxie), exekutivních (výkonných) funkcí (plánování, organizování, následnosti, abstrakce). Porucha kognitivních funkcí u ACH typicky postihuje zpočátku paměť a porucha paměti je hlavním znakem této choroby. Poruchy paměti se projevují v krátkodobé paměti a všípivosti, kdy si pacienti nejsou schopni zapamatovat nové skutečnosti. Poruchy vizuospaciálních funkcí (prostorové orientace) se mohou vyskytovat také v úvodu onemocnění a podle některých autorů mohou

i někdy předcházet poruchy paměti. Typická je časná porucha vizuospeciálních funkcí u LBD. Zpočátku jsou nemocní schopni náhledu na své postižení, postupně se rozvíjí až anozognozie – neschopnost si uvědomovat nenormálnost vlastního duševního či tělesného stavu. Zejména v počátečních stadiích ACH může být většina potíží zakryta společensky přijatelným vysvětlením a chováním, čehož mnozí pacienti vědomě či nevědomě využívají a jimi podávané informace označujeme v takových případech za konfabulace. V pozdních fázích ACH se objevují i fatické poruchy. Jako jedna z dalších poruch je uváděna agnozie, kdy pacienti mají potíže s rozpoznáváním předmětů, ale i lidí (prozopagnozie), postupně nemusejí poznat ani své blízké.

Dalším častým a dle předchozích studií i časným příznakem jsou behaviorální poruchy (BPSD). Objevují se podle různých zdrojů u 50-90 % pacientů trpících ACH. Některé studie ukazují, že behaviorální poruchy začínají již v počátečních stadiích choroby a že mohou mít vztah k tíži a prognóze vlastního základního onemocnění. Apatie může mít vztah k těžšímu průběhu ACH než jiné poruchy. Apatie bývá rovněž časným příznakem zejména u FTD, naproti tomu například halucinace jsou typickým příznakem pro LBD. Některé druhy chování mohou být velmi individuální a typické pro daného jedince. Depresivní porucha může být manifestována zejména změnami ADL, například celkovou apatií nebo agitací, toto mohou být jediné zjevné projevy deprese (Hort J., 2007).

### **2.5.2 Blue velvet aréna – orientace v prostoru**

Osoby s ACH a aMCI (kteří, jak je známo, mají vyšší riziko konverze do ACH), mají obtíže s prostorovou navigací. Na základě výzkumu zvířat byly rozlišeny dva základní typy navigace. Při tzv. **egocentrickém způsobu orientace** je důležitý výchozí bod, informace z proprioceptorů na trupu i končetinách a rovněž informace z vestibulárního ústrojí. Příkladem může být například noční cesta na WC potmě nebo hledání vypínače lampičky při ranním vstávání. Egocentrická navigace je závislá především na funkci parietální kůry a nucleus caudatus. Naproti tomu **alocentrická orientace** využívá zevních orientačních bodů a je závislá zejména na zraku, případně sluchu. Příkladem je cesta k automobilu zaparkovanému na parkovišti nebo orientace v obchodě, bytě atd. Pro tento druh orientace je nepostradatelný hipokampus. Tedy právě ta struktura, která bývá jako první postižena u pacientů s ACH.

Nedávný výzkum zdůraznil význam prostorové navigace u kognitivně postižených osob. Postižení prostorové navigace se u zvířat vyšetřuje pomocí Morrisova vodního bludiště. Na našem pracovišti ve spolupráci z Akademií věd byla vyvinuta metodika k vyšetření osob v tzv. Blue velvet aréně (BVA), jenž je analogií Morrisova bludiště. Pomocí této metody se daří identifikovat v rámci heterogenní skupiny pacientů s MCI osoby s vyšším rizikem rozvoje ACH. Tato metodika se postupně přesouvá z oblasti experimentálního využití do klinické praxe, což se daří díky vývoji počítačových verzí úlohy v reálném prostoru (Laczó J., 2012).

### **2.5.3 Laboratorní metody**

#### **2.5.3.1 Likvor**

Vyšetření likvoru je důležité v diferenciální diagnostice kognitivních deficitů, který nevzniká pouze u neurodegenerativních onemocnění. Může být součástí syndromů vyskytujících se u zánětlivého postižení CNS, jako jsou infekce *Treponema Pallidum* (lues), virové (HIV, HSV), parazitární encefalitidy, či autoimunitní záněty CNS (paraneoplastická, limbická encefalitida).

V diagnostice neurodegenerativních onemocnění mozku se využívá možnosti stanovení biomarkerů A $\beta$ , celkového  $\tau$ -proteinu a fosforylovaného  $\tau$ -proteinu. Její největší význam je v odlišení ACH od ostatních demencí. Přínos je zkoumán rovněž u dalších druhů demencí – VAD, LBD, CJD, Parkinsonovy nemoci s demencí a skupiny tauopatií – FTD, progresivní supranukleární obrny a kortikobazální degenerace.  $\tau$ -protein se fyziologicky podílí na stabilizaci sítě cytoskeletu neuronu a vazbou na mikrotubuly udržuje funkční transportní systém axonu. Do likvoru se zvýšeně uvolňuje při masivním akutním (například iktus) nebo při zvýšeném subakutním i chronickém rozpadu neuronů při atroficko-degenerativním procesu, často v závislosti na rychlosti progresu onemocnění (extrémně vysoké hodnoty u rychle progredujících demencí, jako je CJD. K hyperfosforylaci  $\tau$ -proteinu dochází během vývoje nervového systému a je průvodním jevem několika neurodegenerativních onemocnění. Fosforylovaný  $\tau$ -protein je přínosný například v odlišení ACH od LBD. A $\beta$  vzniká z APP, který je fyziologickou součástí buněčné membrány. Rozlišují se dvě hlavní izoformy: kratší forma končící valinem 40 (A $\beta$ 40) a delší forma končící na alaninu 42 (A $\beta$ 42). Forma A $\beta$ 40 za normálních okolností převažuje, je solubilní

a tělem vylučována. Naproti tomu A $\beta$ 42 agreguje rychleji než A $\beta$ 40 a je počáteční a dominující formou A $\beta$  uloženého v placích. Hladina A $\beta$ 42 bývá u ACH snižena, což se vysvětluje právě jeho zvýšenou adhezí v perineuronálních neuritických placích. To je důvodem, proč se v klinické praxi rutinně vyšetřuje A $\beta$ 42, který je proto rovněž komerčně dostupnější. Citlivější je také stanovení dvojkombinace A $\beta$ 42 a celkového  $\tau$ -proteinu. Kombinovaným vyšetřením se dosahuje větší přesnosti diagnózy. Vyšetření biomarkerů může mít však význam nejen v diagnostice, ale rovněž i přínos pro monitoraci průběhu onemocnění a efektu následné terapie. Má rovněž význam v počátku onemocnění, kdy pomáhá předpovědět, kteří pacienti s MCI mají zvýšené riziko konverze do ACH. Elevace biomarkerů může klinickou manifestaci ACH předcházet o řadu let (Hort J., 2010).

### 2.5.3.2 Sérum

Biochemické a cytologické vyšetření séra by mělo být vždy součástí vyšetřovacího procesu. Nejedná se sice o metodu pomocí, které jsme schopni neurodegenerativní onemocnění diagnostikovat, ale je to vyšetření, jehož prioritou je zachytit nebo vyloučit potencionálně léčitelné příčiny sekundárního syndromu demence. Demence může vznikat při onemocněních z okruhu metabolicko endokrinních poruch – tyreopatie, jaterní a uremická encefalopatie, hypo a hyperkortikalizmus, porfýrie, Wilsonova choroba, vitaminové deficiency (hl. B12), které jsme vhodnou terapií schopni ovlivnit. Cílem do budoucna je vyvinout biomarker zjistitelný v krvi, neboť by tak odpadla nutnost invazivnějšího vyšetření likvoru. V době psaní této práce však žádný z krevních markerů nesplňoval kritéria dostatečné senzitivity a specificity ve vztahu k ACH.

## 2.5.4 Zobrazovací metody

### 2.5.4.1 Počítačová tomografie

Vyšetření mozku pomocí CT má význam hlavně v diferenciální diagnostice kognitivních poruch. U části pacientů, kteří jsou z různých důvodů k vyšetření MRI kontraindikováni, se jedná o důležitou součást vyšetřovacího procesu. V první linii můžeme pomocí CT, které je často ekonomicky i logisticky dostupnější než MRI, odlišit pacienty s chronickým subdurálním hematomem, což je diagnóza, u starších pacientů užívajících antiagregancia či antikoagulancia, relativně častá. Dále lze hodnotit míru vaskulárních změn

a v neposlední řadě i míru atrofie temporálních laloků nebo rozšíření komorového systému. V některých případech může být CT metodou dostačující, avšak přínosnější je nepochybně vyšetření MRI.

## 2.5.4.2 Magnetická rezonance

### 2.5.4.2.1 Volumetrie

První práce pokoušející se exaktně měřit regionální mozkové objemy se objevily v padesátých a šedesátých letech minulého století. Díky nástupu MRI bylo možné se zaměřit na anatomicky specifické oblasti mozku a objemy takto naměřených oblastí posléze vztáhnout i k výsledkům nejrozmanitějších neurologických klinických testů. Rychlý vývoj softwaru a počítačové techniky v posledních patnácti letech pak umožnil i automatické měření objemu zvolené struktury na základě MR obrazu. Na přesnost měření mají vliv nejrůznější artefakty, jako tloušťka řezu, velikost voxelu a volba MRI sekvence.

Volumetrické techniky lze rozdělit na manuální, automatické a semiautomatické. U **manuálních** se určují hranice oblasti zájmu podle anatomického atlasu. Techniky **automatické** využívají speciálních softwarových metod k automatickému propočtu objemů na základě rozdílu intenzit. **Semiautomatické** metody pak oba předchozí přístupy kombinují. Automatické nebo arbitrární stanovení objemu je velmi přesné, výsledný objem však zvláště u složitějších struktur jako je amygdala a hipokampus neodpovídá skutečnému anatomickému objemu. Doposud neexistují jednotná pravidla pro MR volumetrii.

V longitudinálním sledování se používá automatická segmentace celého mozku, kdy nemocní jsou si během sériových vyšetření svou vlastní kontrolní skupinou. Tyto metody se úspěšně využívají ke stanovení progresu globální mozkové atrofie a jsou užitečné v diagnostice či při stanovení účinku léčby.

Většina autorů provádí normalizaci absolutních objemů k referenčním hodnotám jako je intrakraniální objem, celkový objem mozku, ale i věk apod. Přímý vztah měřených mozkových regionů k těmto referenčním hodnotám však prokázán nebyl.

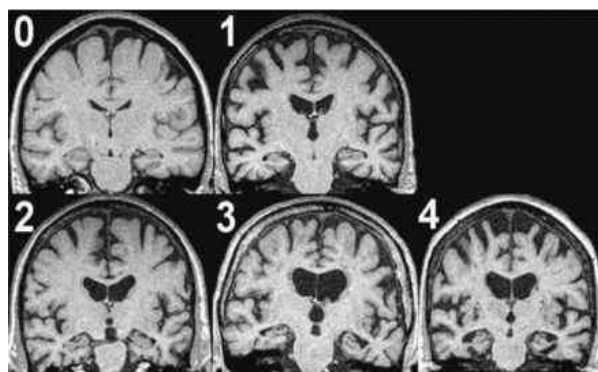
Nejčastěji volumetricky měřenými strukturami jsou mediální části temporálního laloku: hipokampus a amygdala. Cílovými skupinami jsou hlavně nemocní s demencí a epilepsií, ale i s extrapyramidovými onemocněními, schizofrenií, autismem, bipolární poruchou a jinými onemocněními (Hořínek D., 2007).

MRI volumetrie se experimentálně využívá i v diagnostice roztroušené sklerózy, tumorů a hydrocefalu.

### 2.5.4.3 Vizuální škály

Pro rychlou orientaci v klinické praxi i jako podpůrný parametr pro výzkum lze použít některé jednoduché vizuální škály k hodnocení atrofie důležitých struktur mozku u pacientů s ACH. Používá se zejména Scheltensova škála (Scheltens P., 1995), která umožňuje pomocí 5 stupňů vyjádřit atrofii hipokampu v koronární rovině (viz schéma č. 8). Vzhledem k tomu, že pacienti s ACH typicky mají i atrofii parietálního laloku, je vhodné Scheltensovu škálu doplnit i škálou Koedamovou (Koedam E.L., 2011), která pomocí 4 stupňů hodnotí parietální lalok v sagitální, koronární a transversální rovině. Škála globální atrofie mozku umožňuje pomocí 4 stupňů relativizovat předchozí dvě škály k celkové atrofii CNS. Fazekasova škála (Schmidt R., 2000) je pak jednoduchým nástrojem, jak pomocí 4 stupňů kvantifikovat rozsah cévních změn. Existuje řada dalších škál, jejichž výčet by přesahoval rozsah této práce.

Schéma č. 8: Scheltensova škála atrofie



Zdroj: (Scheltens P., 1995)

#### 2.5.4.4 Funkční zobrazovací metody (SPECT, MRI spektroskopie)

SPECT u ACH prokazuje pokles perfúze spánkového a temenního laloku, nejčastěji bilaterální. Senzitivita závisí na pokročilosti choroby a uvádí se od 40 do 90 %. Specificita SPECT je největší (asi 50 %) v diferenciaciální diagnóze ACH a VAD. VAD má nejtypičtější obraz vícečetných, asymetrických často i subkortikálních defektů perfúze (Ryding E., 1996). U MRI spektroskopie někteří autoři uvádějí, že v raných stádiích je možné u ACH prokázat odchylky metabolismu fosfolipidů (Cuénod C.A., 1995).

## 2.6 Terapie demence

### 2.6.1 Farmakoterapie

Léčbu kognitivního postižení navrhuje odborník specializovaný na poruchy paměti. Existují dva důkazy podložené farmakoterapeutické přístupy, které jsou indikovány u ACH. Jsou to:

- inhibitory acetylcholinesteráz,
- parciální inhibitory tzv. NMDA ionotropních receptorů excitačních aminokyselin.

Obě lékové skupiny jsou preskripčně omezeny na obor neurologie, psychiatrie a geriatric.

#### 2.6.1.1 Inhibitory acetylcholinesterazy

Inhibitory acetylcholinesterazy jsou látky zlepšující centrální acetylcholinergní transmissi. Ta je výrazně porušena již u lehkých stadií ACH. Acetylcholinergní systém je velmi významný pro paměť a další kognitivní funkce, ale také pro kvalitativní úroveň vědomí.

V současnosti se klinicky používají 3 druhy inhibitorů acetylcholinesteráz, jejichž účinnost je přibližně shodná, mají však svá určitá specifika. **Donepezil** je velmi čistý inhibitor acetylcholinesteráz. Má dlouhý poločas odbourávání, proto se dává 1x denně per os.



**Galantamin** je inhibitor acetylcholinesteráz a allosterický modulátor nikotinových receptorů.

**Rivastigmin** je centrální inhibitor cholinesteráz (acetyl- i butyrylcholinesterázy).

Vlastním mechanismem účinku je tzv. pseudoireverzibilní inhibice cholinesteráz. Dojde tak k zablokování enzymu odbourávajících acetylcholin a sekundárně ke zvýšení počtu molekul tohoto neuromediátoru. Rivastigmin účinkuje selektivně v hipokampu a neokortexu, tedy v oblastech mozku, které jsou při ACH nejvíce postiženy. Tato vlastnost vyplývá z přednostní inhibice G1 izoformy acetylcholinesterázy. Nežádoucím účinkem jsou nejčastěji gastrointestinální obtíže, předejít jim lze pomocí titrace dávky. Rivastigmin má nízký potenciál pro vznik lékových interakcí.

Inhibitory acetylcholinesteráz jsou určeny pro léčbu lehkých až středně těžkých stadií ACH. Kontraindikace inhibitorů acetylcholinesterázy kromě individuální intolerance jsou těžší převodní poruchy srdeční a gastroduodenální vředová choroba. Nejčastější nežádoucí účinky jsou gastrointestinální (nausea, zvracení či průjemovitá stolice).

### 2.6.1.2 Memantin

Memantin je parciální inhibitor NMDA ionotropních receptorů systému excitačních aminokyselin (glutamatergního). Svým působením brání excitotoxicitě – nadměrnému působení excitačních aminokyselin, ke kterému u ACH dochází (Jiráček R., 2009).

## 2.6.2 Nefarmakologické terapeutické postupy

Mezi tyto postupy zahrnujeme kognitivní trénink, kognitivní stimulace, různé druhy behaviorálních terapií a psychologických postupů. Kognici je nutné neustále trénovat i u mozku zdravého. Tak jako u svalů, to co není používáno, oslabuje, a obzvláště tomu tak je u ACH. Proto je nutné pacienty neustále stimulovat, např. pomocí vytvořených sad k trénování paměti nebo počítačových programů. Ve velkých centrech zabývajících se poruchami kognice je možné docházet do terapeutických skupin, kde se funkce trénují.

## VĚDECKÁ ČÁST

### 3 Vědecká otázka, cíle práce a hypotézy

---

Cílem mé výzkumné činnosti bylo zaměřit se na časnou diagnostiku ACH již ve stádiu MCI nebo mírné demence. Toto stadium ACH, která je chápána jako kontinuum od preklinického postižení (kumulace A $\beta$  v mozku bez klinických projevů) přes prodromální stadium (mírné příznaky odpovídající MCI) až po plně rozvinutou demenci, je v současnosti předmětem velkého zájmu. Důvodem je snaha vyvinout účinnou léčbu nebo preventivní opatření, která mají větší efekt právě v počátečních stádiích onemocnění.

Hypotézy, které jsem si stanovila, jsou následující:

- Je možná časná diagnostika demencí ještě před rozvojem syndromu demence?
- Je poškozené rozeznávání emocí z výrazu tváře přítomno již v stádiu MCI?
- Jsou pacienti ve stádiu MCI více depresivní?
- Je MRI vhodná pro klinickou diagnostiku ACH?
- Je prostorová paměť vhodná k hodnocení rizikových osob ve stádiu MCI?

### 4 Metodika

---

Výsledky disertační práce vznikly na základě aplikace několika různých metodik, které jsou pojednány v rámci jednotlivých publikovaných prací.

### 5 Způsob organizace sběru a získávání experimentálních dat

---

Předkládaná práce vznikla v Centru pro poruchy kognitivních funkcí při Neurologické klinice UK, 2. LF a FN Motol. Jedná se o zavedené pracoviště, které se této problematice věnuje již od roku 2004. Pacienti jsou do centra směřováni na základě doporučení praktických lékařů, ambulantních specialistů a kontaktních míst České Alzheimerovské společnosti. Kontrolní soubor pacientů je tvořen převážně příbuznými pacientů, zaměstnanců, frekventantů University 3. věku a na základě inzerce v médiích.

## 6 Využití a přínos výsledků práce

---

Výsledky shrnuté v této práci jsou součástí širšího výzkumu na poli časně diagnostiky ACH a napomohou vybrat vhodné vyšetřovací metody s dostatečnou senzitivitou a specifitou. Probíhající diskuse v této oblasti se zaměřuje rovněž na ekonomické aspekty, časovou, prostorovou a finanční náročnost, stejně tak i na ohleduplnost prováděných vyšetření vůči pacientům. Výsledky například v oblasti rozpoznávání emocí z tváří mohou navíc napomoci doporučit vhodné strategie při komunikaci zdravotnického personálu a pečujících s pacienty.

## 7 Časový harmonogram postupu experimentální práce

---

Na počátku mé výzkumné činnosti jsem se začlenila do již zaběhlé práce Kognitivního centra, které v době nástupu používalo zaběhlý protokol neuropsychologického vyšetření. Nově byl během mého prvního roku postgraduálního studia zaveden protokol vyšetřování emocí. Po jeho vyhodnocení během druhého roku studia nastala shoda na konečné verzi této metodiky. Současně probíhalo vyšetřování neuropsychologickou baterií, které jsem si během druhého roku studie rovněž osvojila. Během třetího roku studia došlo k seznámení se s dalšími metodikami jako je MRI volumetrie a vyšetření prostorové kognice. Má publikační aktivita probíhala průběžně již od prvního roku studia a gradovala v posledním roce postgraduální přípravy přijetím článku o rozeznávání emocí u pacientů s MCI, který jsem sepsala během posledních 2 let studia jako první autorka.

## 8 Články

---

### 8.1 Články k tématu - abstrakta

#### 8.1.1 Magnetic resonance analysis of amygdalar volume in Alzheimer's disease

(Hořínek D., 2007)

**Účel přehledu:** S rostoucí prevalencí ACH, vzrůstá potřeba pro lepší pochopení její patofyziologie. Účelem tohoto článku je podat přehled nedávných studií zkoumajících vztah mezi objemem amygdaly a klinickými příznaky u ACH. První část popisuje techniku MRI členění amygdaly, výhody a rizika různých segmentačních technik. V druhé části je popsán význam měření objemu amygdaly v klinické diagnostice ACH. Třetí část popisuje vztah mezi atrofií amygdaly a neuropsychologickými korelátami.

**Současné poznatky:** MRI volumetrie amygdaly je relevantní jako marker závažnosti progresu histopatologických změn u ACH. Asymetrie v amygdalární atrofii je užitečná pro rozeznání ACH a FTD. Neexistuje dostatek přímých důkazů vztahu mezi atrofií amygdaly a neuropsychiatrickými symptomy u ACH.

**Souhrn:** Přestože je časově náročná, manuální segmentace představuje zlatý standard v MRI volumetrii amygdaly. Patogeneze BPSD ACH je komplexní a jejich projevy se tudíž nedají připsat pouze atrofií amygdaly.

#### 8.1.2 Vztah atrofie amygdaly a dalších vybraných mozkových struktur k emocionální agnózii u Alzheimerovy choroby

(Bechyně K., 2008)

**Úvod:** Amygdala a další struktury limbického systému jsou odpovědné za analýzu signálů s emocionálním nábojem. Postižení limbického systému neurodegenerativním procesem může vést ke změně emocionálního vnímání nebo až emoční agnózii. Předkládaná práce hodnotí vztah mezi in vivo naměřenými objemy amygdaly, hipokampu, gyrus cinguli,

pólu temporálního laloku a emocionální agnosií u pacientů s ACH v porovnání s kontrolní populací.

**Materiál a metodika:** 26 pacientů s ACH a 17 členů kontrolní skupiny absolvovalo vyšetření MRI a neuropsychologické vyšetření včetně testu rozpoznávání emocí podle výrazu obličeje (FER). Metodou MRI volumetrie byly změřeny objemy amygdal, hipokampů, g. cinguli a pólů temporálních laloků.

**Výsledky:** Všechny naměřené regionální objemy a výsledky neuropsychologických testů byly u pacientů s ACH signifikantně sníženy oproti kontrolní skupině. Při srovnání regionálních objemů a výsledku FER signifikantně korelovaly: objem levé amygdaly a schopnost rozpoznávat radost ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,01$ ) a smutek ( $r = 0,49$ ,  $p < 0,05$ ), objem pravé amygdaly se schopností rozpoznávat strach ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,05$ ) a smutek ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,01$ ), objem obou hipokampů se schopností rozpoznávat hněv ( $r = 0,55$  pravý a  $r = 0,58$  levý,  $p < 0,01$ ).

**Závěr:** Zjištěný vztah mezi sníženým objemem amygdaly a sníženou schopností rozeznávat některé emoce u pacientů s ACH podporuje hypotézu, že porucha rozeznávání emocí z výrazu tváře je u ACH podmíněna amygdalární atrofií. Závěry bude třeba ověřit na větším souboru pacientů.

### 8.1.3 Human Analogue of the Morris Water Maze for Testing Subjects at Risk of Alzheimer's Disease

(Laczó J., 2010)

**Úvod:** Pacienti s ACH a aMCI mají problémy s prostorovou orientací.

**Cíl:** Otestovat hypotézu, že prostorová navigace je postižení brzy u pacientů s MCI, představující presymptomatickou fázi ACH.

**Metoda:** Testovali jsme pacienty s pravděpodobnou ACH ( $n = 21$ ) a skupinu pacientů s MCI dále rozdělenou podle Petersenových kritérií na SD-aMCI ( $n = 11$ ), MD-aMCI ( $n = 31$ ) a naMCI ( $n = 7$ ). Skupina aMCI byla také stratifikována na základě kritérií Duboise et al. do skupiny s paměťovým deficitem hipokampálního typu ( $n = 10$ ) a nonhipokampálního typu

( $n = 32$ ), a také v souladu s ApoE4 typizací na E4+ ( $n = 12$ ) a E4- ( $n = 30$ ). Tito pacienti a kontroly ( $n = 28$ ) byli testováni na BVA. V závislosti na subtestu, k orientaci využívali egocentrickou nebo allocentrickou (na hippocampu závislou) navigaci.

**Výsledky:** ACH a MD-aMCI skupiny byly poškozeny ve všech subtestech. SD-aMCI skupina byla narušena v subtestů testujícím allocentrickou navigaci. Skupina MCI s hipokampálním postižením paměti předváděla horší výkon než nonhipokampální skupina MCI a její výkon byl podobný jako ACH skupina. ApoE4 + skupina byla stejně špatná jako ACH skupina ve srovnání s E4- skupinou.

**Závěr:** aMCI pacienti představují velmi heterogenní populaci a vyšetření prostorové paměti může výrazně přispět k vyčlenění rizikové skupiny pacientů. ApoE4 pozitivní pacienti jsou více poškození než ApoE4 negativní pacienti.

#### 8.1.4 From Morris Water Maze to Computer Tests in the Prediction of Alzheimer's Disease

(Laczó J., 2012)

**Úvod:** Porucha prostorové navigace v testu hledání skrytého cíle (HGT) dokáže v BVA identifikovat pacienty s aMCI s deficitem paměti hipokampálního typu, což je známá riziková skupina pro konverzi do ACH.

**Cíl:** Porovnat výsledky z počítačové verze HGT proti reální verzi HGT.

**Metoda:** Celkem 42 pacientů s aMCI bylo dle kliniky a neuropsychologických testů rozděleno na pacienty s poruchou paměti hipokampálního typu (HaMCI,  $n = 10$ ) a pacienty s poruchou paměti nehipokampálního typu (NHaMCI,  $n = 32$ ). Výsledky byly porovnány s kontrolami ( $n = 28$ ) a ACH ( $n = 21$ ) skupinou.

**Výsledky:** Skupina HaMCI, třebaže je stupněm kognitivního postižení odpovídající skupině NHaMCI, předvedla horší výkon jak v počítačové tak v reální verzi HGT, výsledky obou verzí spolu silně korelovaly.

**Závěr:** Obě verze HGT mohou spolehlivě identifikovat HaMCI. Počítačová verze HGT může být užitečným, relativně levným screeningovým nástrojem pro včasnou detekci osob s vysokým rizikem vzniku ACH.

### 8.1.5 Recognition of facial emotional expression in amnesic mild cognitive impairment

(Varjassyová A., 2012)

**Úvod:** Cílem studie bylo prokázat deficit v rozeznávání emocí z výrazu tváře u pacientů s aMCI.

**Metoda:** Bylo vyšetřeno 50 starších pacientů splňujících vstupní kritéria, 10 z nich bylo vzápětí vyloučeno pro vyšší skóre v GDS-15 ( $GDS > 5$ ). 22 subjektů bylo dle platných diagnostických kritérií klasifikováno jako aMCI (z toho SD-aMCI,  $n = 10$ ; MD-aMCI,  $n = 12$ ); 18 subjektů bylo kognitivně nepostižených. Všichni podstoupili standardní neurologické a neuropsychologické vyšetření, test rozeznávání emocí z výrazu tváře (FER) a test identifikace známých tváří (FFI).

**Výsledky:** Ve skupině kontrol FFI negativně korelovalo s výsledkem testu Mini-Mental State Examination (MMSE) a pozitivně s výsledky testů exekutivních funkcí. Ve skupině pacientů s aMCI FER korelovala s výsledkem testů pozornosti a řečové fluence. Žádné jiné korelace nebyly signifikantní. V multinominální logistické regresi zahrnující věk, pohlaví a vzdělání, MD-aMCI ve FER skórovali signifikantně hůř než kontrolní skupina, ve FFI nebyl mezi skupinami signifikantní rozdíl (odds ratio (OR) 3,82; 95 % confidence interval (CI), 1,05–13,91;  $p = 0,042$ ). Tento výsledek nesouvisel s postižením paměti či celkových kognitivních funkcí. Ve skupině SD-aMCI jsme postižení ve FER či FFI nezaznamenali (OR 1,13; 95% CI, 0,36–3,57;  $p = 0,836$ ).

**Závěr:** Pacienti s MD-aMCI trpí poruchou rozeznávání emocí z výrazu tváře, funkce identifikace tváří zůstává nepostižená. Výsledky podporují myšlenku, že se jedná o dvě samostatné kognitivní funkce.

### 8.1.6 Vztah deprese a rozeznávání emocí z výrazu tváře u pacientů s mírnou kognitivní poruchou

(Kadlecová A., 2012)

**Úvod:** Poruchy chování u pacientů s rozvinutou ACH byly popsány v řadě studií. U pacientů s MCI je nejčastěji pozorovanou neuropsychiatrickou poruchou deprese, jejíž přítomnost zvyšuje riziko konverze MCI do demence. Pro vznik BPSD je důležitý limbický a fronto-subkortikální okruh mozku. Struktury zapojené v těchto okruzích se rovněž podílí na zpracování emocí.

**Cíl studie:** Zjistit vztah mezi poškozením rozeznávání emocí z výrazu tváře a mírou depresivity u pacientů s MCI.

**Metodika:** 34 pacientů s MCI a 23 kontrol bylo vyšetřeno standardní neuropsychologickou baterií (zaměřenou na paměť, exekutivní, vizuospeciální a jazykové funkce), GDS-15 a FER k rozeznání emoční agnózie (testované emoce: radost, hněv, strach, smutek, znechucení a údiv).

**Výsledky:** Pacienti s MCI hůře rozeznávali emoce z výrazu tváře v porovnání s kontrolní skupinou ( $p < 0,05$ ) a zároveň tato skupina byla signifikantně depresivnější, než kontroly ( $p < 0,05$ ). Mezi výsledkem v rozeznávání emocí jako celku a mírou depresivity korelace nalezena nebyla ( $r = 0,15$ ,  $p = 0,28$ ). Při rozboru jednotlivých emocí však deprese negativně korelovala s rozeznáváním radosti ( $r = -0,32$ ,  $p < 0,05$ ).

**Shrnutí:** Pacienti s MCI mají poruchu rozeznávání emocí z výrazu tváře a jsou depresivnější než kontroly. Úroveň deprese měla vliv pouze na rozeznávání radosti.

### 8.1.7 Interrater variabilita u hodnocení míry atrofie hipokampů pomocí Scheltensovy škály

(Kadlecová A., 2012)

**Úvod:** V poslední době se klade velký důraz na časnou diagnostiku ACH. Do nových diagnostických kritérií byly zařazeny nové diagnostické metody, které pomocí stanovení



strukturálních a metabolických změn mozku tuto časnou diagnostiku umožňují. Patří mezi ně i vyšetření objemu hipokampů. Scheltens et al. zavedli vizuální škálu na hodnocení atrofie hipokampů.

**Metoda:** Osmi hodnotiteli s různým stupněm erudice v užívání Scheltensovy vizuální škály bylo vyhodnoceno 70 MRI pacientů sledovaných v Kognitivním centru při Neurologické klinice FN Motol. Jednalo se o zdravé kontroly a pacienty sledované pro subjektivní obtíže s pamětí, MCI a demenci. Hodnotitelé byli nejdříve seznámeni se škálou, pak bylo provedeno tréninkové hodnocení 20 pacientů během týdne s následným rozbořením nálezů u každého z hodnotitelů a teprve pak zaslepené hodnocení snímků MRI v koronální rovině. Variabilita byla hodnocena pro všech osm hodnotitelů dohromady a poté ještě po jejich rozdělení na 4 zkušené a 4 nezkušené (před účastí v této studii neměli se škálou žádnou zkušenost).

**Výsledky:** Koeficient vnitřní korelace byl v našem souboru 0,727 mezi všemi hodnotiteli. Po rozdělení do dvou skupin (zkušený/nezkušený) se rozdíl mezi hodnotiteli ještě snížil.

**Závěr:** Scheltensova vizuální škála je jednoduše zvladatelný nástroj k hodnocení atrofie hipokampů i při malé erudici vyšetřovatele. Výsledná variabilita hodnocení je relativně malá a umožňuje doporučit tuto škálu pro rutinní klinické využití.

## 8.2 Podpůrné články

### 8.2.1 The MRI volumetry of the posterior fossa and its substructures in trigeminal neuralgia: a validated study

(Hořínek D., 2009)

**Úvod:** Naším cílem bylo zjistit, zda by anatomická konfigurace zadní jámy a jejích struktur mohla představovat predispoziční faktor pro vznik neurovaskulárního konfliktu (NVC) při neuralgii trigeminu (TN).

**Metoda:** Použili jsme MRI volumetrii u 18 pacientů s TN a 15 kontrol. Objem pontomesencephalické cisterny, objem Meckelovy dutiny trigeminalních nervů byl porovnán na postižené a nepostižené straně. Byla hodnocena spolehlivost měření.

**Výsledky:** Objem zadní jámy se ve sledované a kontrolní skupině nelišil a nebyl nalezen rozdíl mezi postiženou a nepostiženou stranou v objemu pontomesencephalické cisterny a Meckelovi kavity. Objem klinicky postižených trojklanných nervů byl významně snížen, ale s vyšší chybou měření.

**Závěr:** Nenašli jsme žádnou souvislost mezi klinikou NVC a velikostí zadní jámy a jejích substruktur. MRI volumetrie může ukázat atrofii postiženého trojklanného nervu při NVC.

### **8.3 Články k tématu – in extenso**

## 9 Diskuse

---

### 9.1 Je možná časná diagnostika demencí ještě před rozvojem syndromu demence?

ACH byla až doposud diagnostikována až ve fázi demence, kdy má pacient poruchu kognitivních funkcí a je nesoběstačný. V současnosti je možné nemoc pomocí biomarkerů diagnostikovat ještě před rozvojem demence. V budoucnu bude zřejmě možné diagnostikovat ACH dokonce bez kognitivních změn. Onemocnění má totiž typické patofyziologické a biochemické projevy, které předcházejí poruchy kognitivních funkcí jako je paměť nebo poruchy soběstačnosti a chování. Tyto biomarkery jsou již zahrnuty v nových diagnostických kritériích a neustále se vyvíjí nové metodiky k detekci presymptomatického stádia ACH.

Tato práce přináší výsledky využití metodiky MRI, prostorové kognice a vyšetření emocí z výrazu tváře. Publikované práce byly provedeny na pacientech s MCI.

Bylo prokázáno, že schopnost rozeznávat emoce z výrazu tváře je narušena již ve stádiu MCI. Navázali jsme tak na předchozí práce u pacientů s rozvinutou ACH. Náš výzkum ukazuje poškození schopnosti rozeznávat emoce z výrazu tváře, i když ke zhoršení schopnosti identifikovat tváře ještě v tomto stádiu onemocnění nedošlo. Dále jsme prokázali, že tento emoční deficit u pacientů v časných stádiích ACH souvisí s atrofií amygdaly. Bylo prokázáno, že pacienti v stádiu MCI, jsou více depresivní než kontrolní skupina, a tato depresivita negativně ovlivňuje schopnost rozeznávat radost z výrazu tváře. Dále jsme prokázali, že vyšetření prostorové kognice je proveditelné již ve stadiu MCI mírné demence a že pacienti s některými podtypy MCI mají stejný druh poškození prostorové navigace jako pacienti s ACH. Což souvisí s úbytkem neuronů v oblasti hipokampů. Tento úbytek jsme schopni zachytit pomocí volumetrických měření objemů hipokampu, a v klinické praxi jej lze relativně spolehlivě kvantifikovat pomocí vizuálních škál hodnotících atrofií hipokampu.

## 9.2 Je poškozené rozeznávání emocí z výrazu tváře přítomno již v stádiu MCI?

V jedné z našich prvních prací jsme shodně s předchozí literaturou prokázali poškození rozeznávání emocí z výrazu tváře u pacientů v ranném stádiu ACH a dále, že stupeň této emoční agnózie koreloval s atrofií amygdaly a hipokampu. Našli jsme rozdíly v lateralitě atrofie amygdaly a sníženou schopností rozpoznávat některé emoce: štěstí v případě levé, hněv v případě pravé amygdaly. Funkční vztah mezi levou amygdalou a rozpoznáváním štěstí byl demonstrován již v minulosti (Schneider F., 1997), (Canli T., 1999). Rozpoznání hněvu korelovalo s atrofií pravé i levé amygdaly a hipokampu.

V práci Rosena et al. byla snižená schopnost rozeznávání emocí z výrazu tváře sdružena s bilaterální atrofií amygdaly u nemocných s temporální variantou FTD (Rosen H.J., 2002). Podmínka oboustranné atrofie amygdaly byla splněna i v našem souboru.

Dále bylo prokázáno, že schopnost rozeznávat emoce z výrazu tváře je přítomna již u pacientů s MCI. Naše práce je první, která prokazuje tento deficit u MCI a srovnává ho se schopností rozeznávat známé tváře. Porucha rozeznávání emocí z tváře při zachovalé schopnosti rozeznávat familiaritu tváří, je vysvětlitelná více laterální lokalizací funkce pro familiaritu. Tento fakt vyplývá ze studií Bruce and Younga (Bruce V., 1986) a Haxbyho et al. (Haxby J. V., 2000), jenž poukazuje na to, že rozeznávání emocí a identifikace tváří, jsou dvě podkategorie analýzy obličeje a jsou zpracovávány různými strukturami a okruhy. Pacienti s MCI představují počáteční stádium ACH, která typicky začíná mediálně temporálně a na laterální oblast temporálního laloku se šíří až později. Tím pádem dochází u tohoto onemocnění primárně k poškození funkcí mesiotemporálních struktur, mezi které se řadí i amygdala, hipokampus a přilehlé korové oblasti, které mají v rozeznávání emocí významnou roli (Adolphs, 2002), oproti strukturám zapojeným v identifikaci tváří - laterální neokortex temporálního laloku a řečová centra, jenž jsou postiženy až v pozdějších stádiích ACH. Ve studiích s funkčním zobrazením fMRI bylo zjištěno, že pacienti s MCI jsou dokonce schopni využívat kompenzatorních okruhů, aby si zachovali schopnost identifikace tváře (Teipel S.J., 2007). Jedním z dalších výsledků této studie bylo zjištění, že pacienti s SD-aMCI oproti normám nevykazovali signifikantní poškození v rozeznávání emocí. To bylo detekovatelné až ve stádiu MDaMCI. Obdobný výsledek byl zjištěn i ve studii

Tenga et al. (Teng E., 2007). Což souvisí nejspíše s rozsahem neurodegenerativních změn, které jsou k vyvolání postižení funkce nutné.

### **9.3 Jsou pacienti ve stádiu MCI více depresivní?**

Naše výsledky prokazují, že pacienti, kteří mají MCI a jsou současně depresivní, hůře rozeznávají radost. V souvislosti s BPSD jsou zmiňovány dva systémy důležité pro jejich zprostředkování: limbický okruh a systém fronto-subkortikálních okruhů (Adolphs R., 2001). Neuroanatomický korelát deprese byl nejlépe prozkoumán u pacientů s těžkou depresivní poruchou. Zdá se, že významnou roli zde hraje poškození amygdaly (Cerullo M.A., 2012), ale také úbytek šedé hmoty hipokampů (Sheline Y.I., 2003). Bylo sepsáno mnoho prací, jenž se snažily blíže specifikovat neuroanatomický korelát deprese u ACH – pozorováno bylo snížení glukózového metabolismu v oblasti gyrus frontalis superior vpravo, v přední části levého gyrus cinguli, v dorzolaterální prefrontální oblasti (Holthoff V.A., 2005), (Hirono N., 1998) a v parietálním laloku (Shulz D.E., 2000). Tyto výsledky naznačují, že BPSD by mohly být výrazem kortikálního postižení u ACH.

V etiologii těchto poruch u MCI a ACH mohou hrát významnou roli i poruchy mediátorových systémů. Byl popsán pokles počtu buněk v locus ceruleus s odpovídající redukcí norepinefrinu v kůře (Zubenko G.S., 1992), a rovněž snížený reuptake serotoninu (Chen C.P., 1996), regulace serotoninové signální dráhy např. podávání serotonin reuptake inhibitorů (SSRI) způsobuje u myši i lidí redukcí amyloidové nálože (Cirrito J.R., 2011) a stejně tak SSRI podávané pacientům s depresí bránilo úbytku šedé hmoty hipokampů proti neléčeným depresivním pacientům (Sheline Y.I., 2003). Jednou z recentních hypotéz je, že deprese a s ní vázaná stresová reakce skrz glukokortikoidní hypersekreci, která byla pozorována u pacientů s depresí, způsobí díky zvýšené expresi glukokortikoidních receptorů v oblasti hipokampu zánik neuronů v této oblasti, a tím by mohla potencovat či spouštět neurodegenerativní změny (Leonard B.E., 2007).

### **9.4 Je MRI vhodná pro klinickou diagnostiku ACH?**

Jak již bylo řečeno v úvodu této práce, strukturální zobrazení CNS, pomocí CT nebo MRI mozku by mělo být provedené alespoň jednou u všech pacientů vyšetřovaných s podezřeními na ACH. Vyšetření zobrazovací metodou slouží k vyloučení léčitelných příčin

demence a k nalezení typických známek onemocnění. Vyšším stupněm využitelným hlavně ve vědeckém výzkumu (s postupným zdokonalováním softwarového i hardwarového vybavení) postupně i v klinice je volumetrické měření objemů mozkových struktur. A to v případě ACH, hlavně hipokampů. Bylo prokázáno, že MRI posouzení hipokampální atrofie koreluje s klinickou závažností ACH a se stupněm neuropatologických změn stanovených na postmortem preparátech (Jack C.R. Jr., 2002), (Gosche K.M., 2002). Bylo zjištěno, že hodnota objemu hipokampu má i prediktivní význam pro zařazení do jedné z vyšetřovaných skupin (nemocní s MCI, nedementní a dementní).

Volumetrické MRI studie prokázaly atrofii v oblasti hipokampu a amygdaly již šest let před rozvojem syndromu demence (den Heijer T., 2006). Významných rozdílů v objemech bylo dokonce dosaženo již při srovnání skupin ve stadiu Braak I a II (Braak H., 1991), tzn. potenciálně desítky let před počátkem choroby. Ztráta objemu hipokampu je výraznější a probíhá rychleji u nemocných s časnou ACH než u zdravých dobrovolníků a proto může mít stanovení hipokampálního objemu i svou prognostickou hodnotu.

Byly provedeny studie, které srovnávaly skupinu nemocných s ACH léčených inhibitory acetylcholin-esterázy a skupinu nemocných s ACH, která dostávala jen placebo. U nemocných, kteří byli léčeni, byla ztráta objemu hipokampu (stanovená manuálně) menší než u skupiny s placebem (Krishnan K.R., 2003). Toto by naznačovalo možné využití MRI volumetrie i jako nástroje pro hodnocení efektu terapie.

Bylo prokázáno, že MRI vizuální škály jsou v praxi vhodné pro hodnocení atrofie hipokampů. Jedná se o škálu vypracovanou týmem Scheltense (Scheltens P., 1995) pro relativně rychlé zhodnocení míry atrofie hipokampů, vhodné k využití v klinické praxi. Naším týmem byla zjištěna malá variabilita mezi hodnotiteli i při nízkém stupni erudice vyšetřujících, čímž by se tato škála mohla kvalifikovat jako užitečný nástroj v běžné praxi neurologů a gerontologů při stanovování diagnózy ACH, eventuálně i k sledování klinického průběhu onemocnění, viz výše. Existuje více vizuálních škál hodnotících atrofii vybraných oblastí mozku, celého objemu, či míry postischemických změn v oblastech CNS, jenž jsou pro dobrou diagnostiku neurodegenerativních onemocnění přínosem.

## 9.5 Je prostorová paměť vhodná k hodnocení rizikových osob ve stadiu MCI?

Jak jsme popsali v předchozím článku, již v brzkých stádiích ACH dochází k atrofii hipokampů. Hipokampus je zodpovědný za allocentrickou složku prostorové navigace. Naše výsledky při testování pacientů v BVA prokazují, že některé podskupiny MCI mají kvalitativně stejnou poruchu prostorové navigace jako pacienti s ACH, avšak je méně kvantitativně vyjádřena. Z naší práce vyplývá, že pacienti s ACH a MD-aMCI byly postiženi ve všech subtestech testů prostorové navigace. Pacienti v stádiu SD-aMCI byly postiženi pouze v subtestech testujících allocentrickou navigaci. Tyto výsledky odráží postup neurodegenerativních změn při ACH (Braak H., 1991). Po rozdělení pacientů s aMCI na skupinu HaMCI a NHaMCI dle Duboisových kritérií (Dubois B., 2010) jsme zjistili, že skupina HaMCI, předváděla horší výkon než NHaMCI skupina a její charakter chyb odpovídá chybám v ACH skupině. aMCI pacienti představují velmi heterogenní populaci a vyšetření prostorové paměti může výrazně prospět k vyčlenění rizikové skupiny pacientů. Náš tým provedl analogické testování i za pomoci počítačové verze a výsledky jsou porovnatelné s reální verzí testů v BVA, čímž se tento nástroj výrazně přiblížil užití v klinické praxi.



## ZÁVĚR A SHRNU TÍ

---

V současné době se vzhledem k stárnutí populace, a tím i zvyšování incidence neurodegenerativních chorob, obrací pozornost vědecké i klinické veřejnosti k diagnostice těchto onemocnění. Zvyšující se procento pacientů s demencí představuje pro společnost velkou socioekonomickou zátěž. Nejčastější příčinou demence ve věku nad 65 let je ACH. Vzhledem k tomu, že se jedná o chorobu nevléčitelnou, a efekt momentálně relativně finančně náročné terapie je největší v raných stádiích onemocnění, se velká část pozornosti věnuje metodám zachycujícím tato raná stádia. Byla vypracována nová diagnostická kritéria, která zahrnují metody zachycující typické metabolické, strukturální a funkční projevy ACH.

Tato disertační práce na základě publikovaných výsledků přispívá do diskuse poukazem na přítomnost postižení rozeznávání emocí z výrazu tváře již ve fázi MCI. Rovněž depresivita u pacientů může být přítomna již ve fázi MCI a ovlivňovat vnímání emocí. Obojí může přispívat ke zhoršení sociální komunikace pacientů a tím zhoršit kvalitu jejich života. Zobrazovací metody pak představují snadno dostupnou a v praxi dobře využitelnou metodu k zachycení typických strukturálních změn. Pomocí MRI volumetrie je možné měřit objem hipokampu, který bývá časně postižen u ACH. V běžné klinické praxi je vzhledem ke své jednoduchosti dobře použitelná vizuální škála hodnocení atrofie hipokampu. Je to snadno uchopitelný nástroj vyžadující pouze krátkou edukaci.

Dalším přínosem je průkaz časného poškození prostorové navigace ve fázi MCI, kdy někteří jedinci mají stejný druh poškození jako pacienti s ACH.

Všechny výše popsané metody nám mohou pomoci vyčlenit z heterogenní skupiny pacientů s MCI jedince s vysokým rizikem konverze do ACH.

Časná diagnostika má význam pro zahájení léčby. Očekává se, že nové postupy, jako je vakcinace, budou účinné právě v počátečních stádiích ještě před rozvojem demence.

---

## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

---

1. **Adolphs R. 2002.** Recognizing emotion from facial expressions: psychological and neurological mechanisms. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews* 1, 21-62. 2002.
2. —. **2001.** The neurobiology of social cognition. *urr Opin Neurobiol.* 11: 231–239., 2001.
3. **Albert M.S., DeKosky S.T., Dickson D., Dubois B., Feldman H.H., Fox N.C., et al. 2011.** The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 7:270–9, 2011.
4. **Anderson M. 1986.** Normal pressure hydrocephalus. *Br Med J (Clin Res Ed).* Oct 4;293(6551):837-8, 1986.
5. **APA. 2000.** *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text revision).* Washington, DC : Author, 2000.
6. —. **1994.** *Diagnostic and statistical manual of mental health disorders (4th ed).* Washington DC : Author, 1994.
7. **Apostolova L.G., Cummings J.L. 2008.** Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 25(2):115-26. Epub 2007 Dec 14. Review., 2008.
8. **Ball T., Derix J., Wentlandt J., et al. 2009.** Anatomical specificity of functional amygdala imaging of responses to stimuli with positive and negative emotional valence. *Journal of Neuroscience Methods;* 180, 57-70. 2009.
9. **Bechyně K., Varjassyová A., Lodinská D. et al. 2008.** Vztah atrofie amygdaly a dalších vybraných mozkových struktur k emocionální agnózii u Alzheimerovy choroby. *CSNN.* IF: 0,319 , 2008.
10. **Bliss T.V.P., Lynch M.A. 1988.** Long-term potentiation of synaptic transmission in the hippocampus: properties and mechanisms, In: Landfield PW, Deadwyler S. Long-term potentiation: From biophysics to behaviour. New York: Alan R. Liss, 1988.
11. **Braak H., Braak E. 1991.** Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 82:239-59., 1991.
12. **Bruce V., Young A. 1986.** Understanding face recognition. *British journal of psychology, Vol.77 (Pt 3),* 305-327. 1986.
13. **Brun A., Englund B, Gustafson L, et al. 1994.** Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *J Neurol Neurosurg-Psychiatry.* 57:416–8., 1994.
14. **Cadieux N.L., Greve K.W. 1997.** Emotion processing in Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society;* 3, 411-419. . 1997.
15. **Canli T. 1999.** Hemispheric asymmetry in the experience of emotion: a perspective from functional imaging. *Neuroscientist.* 5: 201-208, 1999.
16. **Cerullo M.A., Fleck D.E., Eliassen J.C., Smith M.S., Delbello M.P., Adler C.M. et al. 2012.** A longitudinal functional connectivity analysis of the amygdala in bipolar I disorder across mood states. *Bipolar Disord.* 14(2): 175-84., 2012.
17. **Cirrito J.R. 2011.** Serotonin signaling is associated with lower amyloid- $\beta$  levels and plaques in transgenic mice and humus. *PNAS.* 108(36): 14968-14973., 2011.
18. **Clark U.S., Nearing S., Cronin-Golomb A. 2008.** Specific impairments in the recognition of emotional facial expressions in Parkinson's disease. *Neuropsychologia;* 46, 2300-9. 2008.

19. **Cuénod C.A., Kaplan DB, Michot JL, Jehenson P, Leroy-Willig A, Forette F, Syrota A, Boller F. 1995.** Phospholipid abnormalities in early Alzheimer's disease. In vivo phosphorus 31 magnetic resonance spectroscopy. *Arch Neurol.* Jan;52(1):89-94., 1995.
20. **Cummings J.L., Darkins A, Mendez M, Hill MA, Benson DF. 1988.** Alzheimer's disease and Parkinson's disease: comparison of speech and language alterations. *Neurology.* May;38(5):680-4., 1988.
21. **Damasio A. R. 1995.** Toward a neurobiology of emotion and feeling: Operational concepts and hypotheses. *Neuroscientist.* 1, 19-25., 1995.
22. **Damasio H. 2001.** Neural basis of language disorders. In: Chapey R. Language intervention strategies in aphasia and related neurogenic communication disorders. *4th ed., New York, Lippincot Williams and Wilkins.* 4th ed., New York, Lippincot Williams and Wilkins, 2001.
23. **den Heijer T., Geerlings M.I., Hoebeek F.E., Hofman A., Koudstaal P.J., Breteler M.M. 2006.** Use of hippocampal and amygdalar volumes on magnetic resonance imaging to predict dementia in tively intact elderly people. *Arch Gen Psychiatry.* 63(1): 57-62., 2006.
24. **DSM-V, web page. 2012.** DSM-V. *DSM-V.* [Online] 2012. <http://www.dsm5.org/ProposedRevision/Pages/proposedrevision.aspx?rid=420>.
25. **Dubois B., Feldman H.H., Jacova C., Dekosky S.T., Barberger-Gateau P., Cummings J., et al. 2007.** Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 6:734-46., 2007.
26. **Dubois B., Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau, Delacourte, Frisoni, Fox, Galasko, Gauthier, Hampel, Jicha GA, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Sarazin M, de Souza, Stern, Visser PJ, Scheltens P. 2010.** Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* 9(11):1118-27, 2010.
27. **Ekman P., Friesen W.V. 1976.** *Pctures of facial affect.* Paolo Alto, California : Consulting Psychologists Press, 1976.
28. **Gibb W.R., Luthert PJ, Marsden CD. 1989.** Corticobasal degeneration. *Brain.* Oct;112 ( Pt 5):1171-92., 1989.
29. **Gosche K.M., Mortimer J.A., Smith C.D., Markesbery W.R., Snowdon D.A. 2002.** Hippocampal volume as an index of Alzheimer neuropathology: findings from the Nun Study. *Neurology.* 28;58:1476-82., 2002.
30. **Grabowski T.J., Anderson S.W., Cooper G.E. 2002.** Cardinal symptoms of disordered cognition. 8:41-127., 2002.
31. **Hampel H., Blennow K., Shaw L.M., Hoessler Y.C., Zetterberg H., Trojanowski J.Q. 2010.** Total and phosphorylated tau protein as biological markers of Alzheimer's disease. *Exp Gerontol.* 45(1):30-40., 2010.
32. **Hampel H., Shen Y., Walsh D.M., Aisen P., Shaw L.M., Zetterberg H., Trojanowski J.Q., Blennow K. 2010.** Biological markers of amyloid beta-related mechanisms in Alzheimer's disease. *Exp Neurol.* 223(2):334-46., 2010.
33. **Haxby J. V., Hoffman E. A., Gobbini M. I. 2000.** Haxby J. V., Hoffman The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn. Sci.* 4, 223-233. 2000.
34. **Hennenlotter A., Schroeder U., Erhard P., et al. 2004.** Neural correlates associated with impaired disgust processing in pre-symptomatic Huntington's disease. *Brain;* 127, 1446-1453. 2004.
35. **Hirono N., Mori E., Ishii K., Ikejiri Y., Imamura T., Shimomura T. et al. 1998.** Frontal lobe hypometabolism and depression in Alzheimer's disease. *Neurology.* 50(2): 380-3., 1998.

36. **Holthoff V.A., Beuthien-Baumann B., Kalbe E., Lüdecke S., Lenz O., Zündorf G. et al. 2005.** Regional cerebral metabolism in early Alzheimer's disease with clinically significant apathy or depression. *Biol Psychiatry*. 57(4): 412-21. , 2005.
37. **HORT J. 2011.** Nová guidelines pro diagnostiku a léčbu Alzheimerovy choroby. *Neurologie pro praxi [online]*. roč. 12, č. 4, s. 277–281, 2011.
38. **Hort J., Bartos A., Pirttilä T., Scheltens P. 2010.** Use of cerebrospinal fluid biomarkers in diagnosis of dementia across Europe. *Eur J Neurol*. 17(1):90-6. Epub 2009, 2010.
39. **Hort J., O'Brien J.T., Gainotti G., Pirttilä T., Popescu B.O., Rektorova I., Sorbi S., Scheltens P. 2010.** EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 17(10):1236-48., 2010.
40. **Hort J., Rusina R., et al. 2007.** *Paměť a její poruchy*. Praha : Jessenius Maxdorf, 2007.
41. **Hořínek D., Brezova V., Nimsky C., Varjassyova A . et al. 2009.** The MRI volumetry of the posterior fossa and its substructures in trigeminal neuralgia: a validated study. *Acta Neurochir*. IF: 1,47, 2009.
42. **Hořínek D., Varjassyová A., Hort J. 2007.** Magnetic resonance analysis of amygdalar volume in Alzheimer's disease. *Curr Opin Psychiatry*. Review, 2007.
43. **Höschl C., Libiger J., Švestka J. 2004.** *Psychiatrie*. Praha : Tigis, 2004.
44. **Chen C.P., Alder J.T., Bowen D.M., Esiri M.M., McDonald B., Hope T. et al. 1996.** Presynaptic serotonergic markers in community-acquired cases of Alzheimer's disease: correlations with depression and neuroleptic medication. *J Neurochem*. 66(4): 1592-8., 1996.
45. **Jack C.R. Jr., Dickson D.W., Parisi J.E. et al. 2002.** Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology*. 58:750-7., 2002.
46. **Jiráček R. 2009.** Farmakoterapie Alzheimerovy choroby. *Remedia*. 5: 342-45., 2009.
47. **Kadlecová A., Laczó J., Vyhnálek M. et al. 2012.** Interrater variability u hodnocení míry atrofie hipokampů pomocí Scheltensovy škály. *CSNN in press*. 2012.
48. —. 2012. Vztah deprese a rozeznávání emocí z výrazu tváře u pacientů s mírnou kognitivní poruchou. *CSNN in press*. IF za 2011, 2012.
49. **Katz M.J., Lipton R.B., Hall C.B., Zimmerman M.E., Sanders A.E., Verghese J., Dickson D.W., Derby C.A. 2011.** Age-specific and Sex-specific Prevalence and Incidence of Mild Cognitive Impairment, Dementia, and Alzheimer Dementia in Blacks and Whites: A Report From the Einstein Aging Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. Dec 7, 2011.
50. **Kim J.J., Rison R.A., Fanselow M.S. 1993.** Effects of amygdala, hippocampus, and periaqueductal gray lesions on short- and long-term contextual fear. *Behavioral Neuroscience*, 107:1093–1098. 1993.
51. **Koedam E.L., Lehmann M., van der Flier W.M., Scheltens P., Pijnenburg Y.A., Fox N. et al. 2011.** Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *Eur Radiol*. 21(12): 2618-2625., 2011.
52. **Koff E., Zaitchik D., Montepare J., et al. 1999.** Emotion processing in the visual and auditory domains by patients with Alzheimer's disease. *Journal of the International*. 1999.
53. **Koukolík F., Jiráček R. 1998.** *Alzheimerova choroba a jiné demence*. Praha : Grada, 1998.
54. **Krishnan K.R., Charles H.C., Doraiswamy P.M. et al. 2003.** Randomized, placebo-controlled trial of the effects of donepezil on neuronal markers and hippocampal volumes in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 160:2003-11., 2003.

55. **Laczó J., Andel R., Vyhnálek M., Varjassyová A. et al. 2010.** Human Analogue of the Morris Water Maze for Testing Subjects at Risk of Alzheimer's Disease. *Neurodegener Dis.* IF: 3,852, 2010.
56. **Laczó J., Andel R., Vyhnálek M., Vlcek K., Magerova H., Varjassyova A., Nedelska Z., Gazova I., Bojar M., Sheardova K., Hort J. 2012.** From morris water maze to computer tests in the prediction of Alzheimer's disease. *Neurodegener. Dis.* 10, 153–157., 2012.
57. **Leonard B.E. 2007.** Inflammation, depression and dementia: are they connected? *Neurochem Res.* 32(10): 1749-56., 2007.
58. **Litvan I. 1997.** The clinical and pathologic hallmarks of progressive supranuclear palsy. *Curr Opin Neurol.* Aug;10(4):346-50. Review., 1997.
59. **McKhann G., Drachman D., Folstein M., Katzman R., Price D., Stadlan E. 1984.** Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 34:939–44, 1984.
60. **McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H., Hyman B.T., Jack C.R. Jr., Kawas C.H., Klunk W.E., Koroshetz W.J., Manly J.J., Mayeux R., Mohs R.C., Morris J.C., Rossor M.N., Scheltens P., Carrillo M.C., Thies B., Weintraub S., Phelps C.H. 2011.** The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 7(3):263-9., 2011.
61. **Morris J.S., Ohman A., Dolan R.J. 1998.** Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala. *Nature;* 393:467–470. 1998.
62. **Nevšimalová S., Růžicka E., Tichý j., et al. 2005.** *Neurologie.* Praha : Galén, 2005.
63. **Nomura M., Ohira H., Haneda K., et al. 2004.** Functional association of the amygdala and ventral prefrontal cortex during cognitive evaluation of facial expressions primed by masked angry faces: an event-related fMRI study. *NeuroImage;* 21:352– 363. 2004.
64. **Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Tangalos E.G., Kokmen E. 1999.** Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 56(3):303-8. Erratum in: *Arch Neurol* 1999 Jun;56(6):760, 1999.
65. **Petrovický P., et al. 2008.** *Klinická neuroanatomie CNS s aplikovanou neurologií a neurochirurgií.* Triton : autor neznámý, 2008.
66. **Petrovický, P. 2002.** *Anatomie s topografií a klinickými aplikacemi III. Neuroanatomie, smyslová ústrojí a kůže.* místo neznámé : Osveta, 2002.
67. **Roman G.C., Tatemichi T., Erkinjuntti T., et al. 1993.** Vascular dementia—diagnostic criteria for research studies—report of the NINDS-AIREN international workshop. *Neurology.* 43:250–60., 1993.
68. **Rosen H.J., Perry R.J., Murphy J. et al. 2002.** Emotion comprehension in the temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain.* 125:2286-2295., 2002.
69. **Roudier M., Marcie P., Grancher A.S., et al. 1998.** Discrimination of facial identity and of emotions in Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences;* 154, 151-158. 1998.
70. **Ryding E. 1996.** SPECT measurements of brain function in dementia, a review. *Acta Neurol Scand Suppl.* 168:54-8. Review., 1996.
71. **Sheline Y.I., Gado M.H., Kraemer H.C. 2003.** Untreated Depression and Hippocampal Volume Loss. *Am J Psychiatry.* 160: 1516-1518., 2003.
72. **Shulz D.E., Sosnik R., Ego V., Haidarliu S., Ahissar E. 2000.** A neuronal analogue of state-dependent learning. *Nature.* 403(6769): 549-53., 2000.

73. **Scheltens P., Launer L.J., Barkhof F., Weinstein H.C., van Gool W.A. 1995.** Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: interobserver reliability. *J Neurol.* 242: 557–560., 1995.
74. **Schmidt R., Schmidt H., Fazekas F. 2000.** Vascular risk factors in dementia. *J Neurol.* 247(2):81-7., 2000.
75. **Schneider F., Grodd W., Weiss U., Klose U., Mayer K.R., Nagele T. et al. 1997.** Functional MRI reveals left amygdala activation during emotion. *Psychiatry Res.* 76: 75-82, 1997.
76. **Sorbi S., Hort J., Erkinjuntti T., Fladby T., Gainotti G., Gurvit H., Nacmias B., Pasquier F., Popescu B.O., Rektorova I., Religa D., Rusina R., Rossor M., Schmidt R., Stefanova E., Warren J.D., Scheltens P. 2012.** The EFNS Scientist Panel on Dementia and Cognitive Neurology. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurol.* 19(9):1159-1179., 2012.
77. **Sperling R.A., Aisen P.S., Beckett L.A., Bennett D.A., Craft S., Fagan A.M., et al. 2011.** Towards defining the preclinical stage of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 7:280–92, 2011.
78. **Spoletini I., Marra C., Di Iulio F., et al. 2008.** Facial emotion recognition deficit in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry;* 16, 389-398. 2008.
79. **Teipel S.J., Bokde A.L., Born C., Meindl T., Reiser M., Moller H.J., Hampel H. 2007.** Teipel SJ, Bokde AL Morphological substrate of face matching in healthy ageing and mild cognitive impairment: a combined MRI-fMRI study. *Brain* 130, 1745-1758. 2007.
80. **Teng E., Lu P.H., Cummings J.L. 2007.** Deficits in facial emotion processing in mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders;* 23, 271-279. 2007.
81. **Treit D., Pesold C., Rotzinger S. 1993.** Dissociating the anti-fear effects of septal and amygdaloid lesions using two pharmacologically validated models of rat anxiety. *Behavioral Neuroscience,* 107, 770–785. 1993.
82. **Varjassyová A., Hořínek D., Andel R. et al. 2012.** Recognition of facial emotional expression in amnesic mild cognitive impairment. *JAlzDis.* in press IF: za 2011 3,745, 2012.
83. **Weiss E.M., Kohler C.G., Vonbank J., et al. 2008.** Impairment in emotion recognition abilities in patients with mild cognitive impairment, early and moderate Alzheimer disease compared with healthy comparison subjects. *American Journal of Geriatric Psychiatry.* 2008.
84. **Zubenko G.S. 1992.** Biological correlates of clinical heterogeneity in primary dementia. *Neuropsychopharmacology.* 6(2): 77-93., 1992.

## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

| Zkratka       | Popis  |
|---------------|--|
| A             | Arteria  |
| ADL           | Aktivity denního života  |
| ACH           | Alzheimerova choroba   |
| aMCI          | Amnestická mírná kognitivní porucha  |
| APA           | Americká psychiatrická asociace  |
| ApoE          | Apolipoprotein E   |
| APP           | Amyloidový prekurzor proteinu  |
| A $\beta$     | Amyloid beta   |
| BPSD          | Behaviorální a psychické poruchy (neuropsychiatrické) příznaky u demence   |
| BVA           | Blue velvet aréna  |
| CA (CA1, CA3) | Cornu ammonis  |
| CDR           | Clinical Dementia Rating   |
| CERAD – BRSD  | Behavior Rating Scale for Dementia of the CERAD  |
| CI            | Confidence interval  |
| CJD           | Creutzfeldt-Jakobova choroba   |
| CMP           | Cévní mozková příhoda  |
| CNS           | Centrální nervový systém   |
| CSDD          | Cornell Scale for Depression in Dementia   |
| CT            | Počítačová tomografie  |
| DAD           | Disability Assessment for Dementia   |
| DSM-IV        | Kritéria Americké psychiatrické asociace - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (1994, revize 2000)                                     |
| DSM-V         | Kritéria Americké psychiatrické asociace - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (2013)  |
| EEG           | Elektroencefalografie  |
| EFNS          | European Federation of the Neurological  |
| FDG           | Fluorodeoxyglukóza   |
| FER           | Test rozeznávání emocí z výrazu tváře  |
| FFI           | Test identifikace známých tváří  |
| fMRI          | Funkční zobrazování magnetickou rezonancí  |
| FTD           | Frontotemporální demence   |
| G             | Gyrus  |
| GDS           | Geriatric Depression Scale   |
| HaMCI         | Amnestická mírná kognitivní porucha s poruchou paměti hipokampálního typu  |
| HGT           | Test hledání skrytého cíle   |
| LBD           | Lewy Body disease (demence s Lewyho tělísky)   |
| LTP           | Posttetanické potenciace - long term potentiation  |
| MCI           | Mírná kognitivní porucha   |
| MD-aMCI       | Amnestická mírná kognitivní porucha multiple domain  |
|               | Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů - International Classification of Diseases (ICD 10)                       |
| MKN-10        |  |
| MMSE          | Mini-Mental State Examination  |
| MRI           | Magnetická rezonance   |
| n             | Počet osob ve skupině  |
| naMCI         | Neamnestická mírná kognitivní porucha  |
| NHaMCI        | Amnestická mírná kognitivní porucha s poruchou paměti nehipokampálního typu  |
|               | Kritéria National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association                               |
| NINCDS-ADRDA  |  |
|               | Kritéria National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences |
| NINDS-AIREN   |  |
| NMDA          | N – metyl – D – aspartát   |
| NPI           | Neuropsychiatric Inventory   |
| NVC           | Neurovaskulární konflikt   |
| OR            | Odds ratio   |
| p             | P-value  |
| PET           | Pozitronová emisní tomografie  |
| PiB           | Substance Pittsburg B  |
| r             | Relativní četnost znaku  |
| S             | Sulkus   |
| sAPP $\alpha$ | Spinový amyloidový precursor proteinu alfa   |
| SD            | Směrodatná odchylka  |
| SD-aMCI       | Amnestická mírná kognitivní porucha single domain  |
| SPECT         | Jednofotónová emisní počítačová tomografie   |
| SSRI          | Serotonin reuptake inhibitory - inhibitory zpětného vychytávání serotoninu   |
| TN            | Neuralgie trigeminu  |
| TSH           | Tyreostimulační hormon   |
| VAD           | Vaskulární demence   |

## SEZNAM SCHÉMÁT

---

|              |   |    |
|--------------|---|----|
| Schéma č. 1: | Řez hipokampem.....   | 11 |
| Schéma č. 2: | Emoce: hněv, překvapení, radost, smutek, strach a znechucení.....               | 13 |
| Schéma č. 3: | Papežův okruh (M - corpus mamilare, H - hipokampus, E - entorhinální kůra)..... | 16 |
| Schéma č. 4: | Nové dělení amygdaly na jednotlivá podjádra v horizontálním řezu.....           | 17 |
| Schéma č. 5: | Schéma hipokampu.....   | 18 |
| Schéma č. 6: | Schéma analýzy obličeje dle Bruce a Haxbyho.....                                | 20 |
| Schéma č. 7: | Vznik $\beta$ -amyloidu.....  | 27 |
| Schéma č. 8: | Scheltensova škála atrofie.....   | 45 |