

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

2. lékařská fakulta

Studijní program: Neurovědy



MUDr. Hana Magerová

Časná diagnostika kognitivních poruch při neurodegenerativních
onemocněních mozku, zejména Alzheimerově chorobě

Early diagnostic of cognitive disorders in neurodegenerative diseases,
especially Alzheimer's disease

Disertační práce:

Vedoucí disertační práce: doc. MUDr. Martin Bojar, CSc.

Praha 2014

Prohlášení:

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

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

V Praze, 09. 06. 2014

Hana Magerová

Podpis

Poděkování:

V první řadě bych chtěla poděkovat svému školiteli doc. MUDr. Martinu Bojarovi, CSc. za jeho vedení, podporu, čas i prostor, které mi v průběhu celého postgraduálního studia věnoval.

Dále bych chtěla poděkovat svému školiteli specialistovi, doc. MUDr. Jakobovi Hortovi Ph.D. za jeho inspiraci, pomoc i zázemí vědeckého týmu, který pod jeho vedením vznikl a úspěšně se rozvíjí.

Můj vděk patří i prim. MUDr. Blance Žižkové, prim. MUDr. Alešovi Tomkovi Ph.D. a přednostovi Neurologické kliniky 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a Fakultní nemocnice v Motole doc. MUDr. Petrovi Marusičovi Ph.D. za to, že mi umožnili věnovat se vědecké činnosti a podporovali mě v ní.

Chtěla bych poděkovat i kolegyním a kolegům z Neurologické kliniky 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a Fakultní nemocnice v Motole, zejména MUDr. Janu Laczó Ph.D. a MUDr. Martinu Vyhnálkovi za podporu, pochopení a dlouholetou spolupráci.

V neposlední řadě bych chtěla poděkovat své rodině za zázemí a podporu, kterou mi po celou dobu studia poskytovali.

Identifikační záznam:

Pro tvorbu identifikačního záznamu se řiďte normami ČSN ISO 690 a ČSN ISO 690-2.

MAGEROVÁ, Hana. *Časná diagnostika kognitivních poruch při neurodegenerativních onemocněních mozku, zejména Alzheimerově chorobě [Early diagnostic of cognitive disorders in neurodegenerative diseases, especially Alzheimer's disease].*

Praha, 2014. 71 stran, 6 příloh. Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Neurologická klinika UK 2. LF a FN Motol. Vedoucí závěrečné práce doc.

MUDr. Martin Bojar, CSc.

Abstrakt:

Tématem práce je časná diagnostika a vzájemné odlišení nejčastějších neurodegenerativních onemocnění spojených s demencí. Pozornost je zaměřena zejména na Alzheimerovu chorobu (ACH). Cílem práce je nalezení vhodného markeru, který by byl pro onemocnění specifický a vyskytoval se již od nejčasnějších stádií nemoci. V úvodní kapitole jsou vysvětleny jednotlivé kognitivní funkce, které jsou v práci dále zmiňovány a dále jsou zde uvedeny dosud známé poznatky o etiopatogenezi, klinických projevech a nejnovějších diagnostických i terapeutických možnostech nejčastějších demencí. Vědecká část práce se soustředí na vyšetření čichové identifikace, prostorové navigace a rozpoznávání emocí z výrazu tváře jako možných časných markerů ACH. V závěru je uveden přínos práce k problematice časně diagnostiky demencí i doporučení pro další výzkum i praxi.

Klíčová slova: demence, mírná kognitivní porucha, Alzheimerova choroba, frontotemporální lobární degenerace, časná diagnóza, čichová identifikace, rozpoznávání emocí z výrazu tváře, prostorová navigace

Abstract:

The theme of the work is the early diagnosis and differentiation of most common neurodegenerative disorders leading to dementia. The attention is focused mainly on Alzheimer's disease (AD). The aim of the work is to find a disease-specific marker that is even present early in the course of the disease. The introduction chapter describes cognitive functions that are mentioned further in the thesis and the knowledge about etiopathogenesis, clinical symptoms as well as the latest diagnostic and therapeutic options of most common dementias. The scientific part of the thesis is dealing with odor identification, spatial navigation and facial emotion recognition assessment that represent possible early markers of AD. The final part of the thesis contains the contribution of the work to the issue of early diagnosis of dementias as well as suggestions for further research and clinical praxis.

Keywords: dementia, Mild Cognitive Impairment, Alzheimer's disease, Frontotemporal Lobar Degeneration, early diagnosis, odor identification, facial emotion recognition, spatial navigation

OBSAH

1	Úvod.....	9
1.1	Stárnutí populace.....	9
1.2	Kognitivní funkce.....	9
1.2.1	Paměť.....	9
1.2.2	Pozornost.....	11
1.2.3	Exekutivní funkce.....	12
1.2.4	Vizuospeciální funkce.....	12
1.2.5	Fatické funkce.....	12
1.2.6	Praktické funkce.....	14
1.2.7	Gnostické funkce.....	15
1.3	Emoce.....	16
1.3.1	Rozpoznávání emocí z výrazu tváře.....	16
1.4	Rozpoznávání tváří.....	17
1.5	Čich.....	18
1.5.1	Anatomie.....	18
1.5.2	Vyšetření čichu.....	19
1.5.3	Postižení čichu u demencí.....	20
1.6	Demence.....	21
1.7	Mírná kognitivní porucha.....	21
1.7.1	Koncept.....	21
1.7.2	Kritéria MCI.....	22
1.7.3	Klasifikace.....	23
1.7.4	MCI Alzheimerovského typu.....	23
1.8	Alzheimerova choroba.....	24
1.8.1	Etiopatogeneze.....	24
1.8.2	Klinické projevy.....	25
1.8.3	Původní a revidovaná NINCDS–ADRDA kritéria.....	26
1.8.3.1	Revidovaná NINCDS-ADRDA kritéria – Dubois (2007).....	26
1.8.3.2	Revidovaná NINCDS-ADRDA kritéria – McKhann (2011).....	27
1.8.4	Diagnostické nástroje a biomarkery.....	30
1.8.4.1	Krevní testy.....	30
1.8.4.2	CT a MRI.....	30
1.8.4.3	PET a SPECT.....	30
1.8.4.4	Mozkomíšni mok.....	31
1.8.4.5	Genetické testování.....	31

1.8.4.6	Vyšetření prostorové orientace.....	32
1.8.5	Léčba ACH.....	33
1.8.5.1	Inhibitory cholinesterázy	33
1.8.5.2	Memantin.....	34
1.8.5.3	Další léčebné postupy.....	34
1.9	Frontotemporální lobární degenerace.....	34
1.9.1	Etiopatogeneze	35
1.9.2	Kritéria.....	36
1.9.2.1	Behaviorální varianta frontotemporální demence	36
1.9.2.2	Primární nonfluentní afázie	38
1.9.2.3	Sémantická demence	38
1.9.3	Progresivní supranukleární obrna.....	40
1.9.4	Kortikobazální degenerace	40
1.10	Lewy body demence.....	41
1.11	Vaskulární demence	41
1.12	Normotenzní hydrocefalus	42
1.13	Další příčiny demence	43
2	Vědecká otázka a cíle práce	44
3	Hypotéza.....	44
4	Metodika.....	44
5	Způsob organizace sběru a získávání experimentálních dat.....	44
6	Využití a přínos výsledků.....	45
7	Časový harmonogram postupu experimentální práce	45
8	Články	46
8.1	Články k tématu - abstrakta.....	46
8.1.1	Odor identification in frontotemporal lobar degeneration subtypes.....	46
8.1.2	Přínos vyšetření čichu v časně diagnostice demencí neurodegenerativní etiologie	46
8.1.3	Olfactory identification in amnesic and non amnesic mild cognitive impairment and its neuropsychological correlates	47
8.1.4	Recognition of facial emotional expression in amnesic mild cognitive impairment....	48
8.1.5	Human Analogue of the Morris Water Maze for Testing Subjects at Risk of Alzheimer's Disease	48
8.1.6	From Morris Water Maze to Computer Tests in the Prediction of Alzheimer's Disease	49
8.2	Články k tématu – in extenso	50
9	Diskuse, závěr	51
9.1	K postižení čichu dochází i u demencí nealzheimerovské etiologie	51

9.2	Postižení čichu je u ACH i demencí nealzheimerovské etiologie přítomno již ve stádiu MCI	52
9.3	Postižení rozpoznávání emocí z výrazu tváře je u ACH přítomno rovněž ve stádiu MCI a souvisí s postižením dalších kognitivních domén	53
9.4	Porucha prostorové navigace je u ACH přítomna již ve stádiu MCI, časněji je postižena navigace allocentrická	54
10	Souhrn	55
11	Summary	55
12	Výchozí literatura	57
	PŘEHLED POUŽITÝCH ZKRATEK	70

1 Úvod

1.1 Stárnutí populace

Zlepšování socioekonomického zázemí, pokroky v oblasti medicíny, ale i pokles porodnosti vedou ke zvyšování mediánu věku (středního věku), tedy ke stárnutí populace. Tento vývoj je výraznější v ekonomicky vyspělých zemích, ale v posledních letech je pozorován i v zemích rozvojových. Do roku 2020 se předpokládá nárůst osob starších 60 let ve světové populaci ze současných 800 miliónů na 1 miliardu a do roku 2050 na téměř 2 miliardy osob, představujících 22% populace. V Evropě se předpokládá zastoupení této věkové skupiny v populaci až 37%. V České republice, která patří k sedmi zemím s nejstarší populací na světě, by podle údajů OSN měla přesáhnout 40% obyvatelstva České republiky. Rovněž se předpokládá do roku 2050 nárůst zastoupení osob starších 80 let z 1% na 4% celkové populace, tedy přibližně na 400 milionů. Prognóza zastoupení osob starších 60 a 80 let ve světové populaci navíc stále roste. OSN předpokládá prodloužení délky života do roku 2050 celosvětově o 10 let, což představuje až 82 let ve vyspělých zemích.

Vyšší věk je provázen vyšším výskytem poruch paměti a dalších kognitivních funkcí, čemuž odpovídá i předpokládaný nárůst prevalence demence na 114 milionů osob v roce 2050 oproti 25 milionům v roce 2000.

1.2 Kognitivní funkce

Kognitivní funkce jsou všechny děje, které nám umožňují rozpoznávat, pamatovat si, učit se a přizpůsobovat se neustále se měnícím podmínkám prostředí. Jedná se o vyšší kórové funkce, obvykle komplexní povahy. Integrují funkce různých částí mozku, jejichž lokalizace dosud nebyla v některých případech zcela objasněna. Mezi základní kognitivní domény patří paměť, pozornost, exekutivní, vizuospeciální, fatické, praktické a gnostické funkce.

1.2.1 Paměť

Paměť bývá definována jako schopnost uchování a znovu vyvolání minulé zkušenosti.

Podle typu uložené informace a toho, zda je informace přístupná vědomí, se paměť dělí na typ:

- deklarativní (explicitní) - k uložené informaci existuje vědomý přístup a lze ji slovně vyjádřit. Je závislá na hipokampu. Podle typu uložené informace se dále rozděluje na paměť:
 - sémantickou - uchovává znalosti a fakta
 - epizodickou - zahrnuje osobní zážitky a příběhy a jejich místní a časové souvislosti.
- nedeklarativní (procedurální, implicitní) - není přístupna vědomému vybavení a nelze ji slovně vyjádřit. Představuje fylogeneticky starší paměť. Zahrnuje senzomotorické učení, řečové stereotypy, učení se návykům či emoční paměť. Je nezávislá na hipokampu, důležité pro tento typ paměti jsou bazální ganglia, mozeček a neokortex.

Dělení a chápání paměti z časového hlediska není jednotné, jednotlivé typy se často terminologicky i funkčně překrývají. Klinicky se paměť nejčastěji dělí na paměť pracovní (okamžitou), krátkodobou (recentní) a dlouhodobou.

- pracovní paměť - umožňuje krátce, obvykle několik sekund, maximálně minut, uchovat verbální či prostorové informace, které v dané chvíli potřebujeme. Nevyžaduje aktivní učení. Typickým příkladem je vytáčení telefonního čísla, které po spojení hovoru zapomeneme. Pracovní paměť je v úzkém vztahu s pozorností a exekutivními funkcemi. Podle Baddeleyho (Baddeley A., 1992) integruje minimálně tři složky, kterými jsou fonologická smyčka, vizuospeciální záznamník a centrální exekutiva. Fonologická smyčka je funkcí perisylvijské jazykové oblasti dominantní hemisféry a slouží k dočasnému ukládání akustických informací, včetně řečových. Vizuospeciální záznamník závisející na nedominantní parieto-okcipitální oblasti zpracovává a krátkodobě uchovává zrakové představy. Centrální exekutiva závislá na dorzolaterální prefrontální kůře je společná pro všechny modalitativní vnímání a koordinuje pozornost. Neuropsychologickým testem testujícím pracovní paměť je například digit span (forward a backward) spočívající v dopředném a zpětném zopakování prodlužujících se číselných řad.
- krátkodobá paměť - bývá chápána jako funkce, která zahrnuje všechny děje do té doby, než je informace zapomenuta nebo uložena do paměti dlouhodobé. Tento proces trvá obvykle několik minut až hodin. Jejím podkladem je vznik přechodné, funkční

paměťové stopy. Je závislá na hipokampu. Terminologicky bývá někdy zaměňována za pracovní paměť; recentní paměť naopak bývá přiřazována k paměti dlouhodobé. Krátkodobou paměti testujeme například v testu tří slov v Mini-Mental State Examination (MMSE).

- dlouhodobá paměť – je schopnost vybavit si informace a prožitky z dávnější minulosti. Informace jsou uloženy v různých částech neokortexu, specifický typ informace vždy ve specifických oblastech – například tvary a barvy v temporálním laloku. Při vybavování je výsledná informace rekonstruována z částečných stop. Hipokampus je nezbytný při ukládání informace a stabilizaci paměťové stopy. Je bránou pro vstup informací do trvalé paměti, což může trvat dny, ale i roky. V tomto období je zapojení hipokampu nezbytné i pro vybavení informace. Proto při poškození meziotemporálních struktur, které je typické pro časná stádia Alzheimerovy choroby (ACH), bývá výrazněji narušeno vybavení recentních událostí, zatímco starší vzpomínky zůstávají relativně intaktní. Při ukládání informací do epizodické paměti je nutná i spoluúčast frontálních laloků. Frontální oblasti, zejména pravá, pak hrají stěžejní úlohu při vybavení informací – umožňují aktivně v mozku nalézt místo, kde je informace uložena. Pro rozlišení, zda se jedná o poruchu ukládání a záznamu informace či o poruchu vybavování se v neuropsychologickém vyšetření testuje účinnost nápovědy.

1.2.2 Pozornost

Pozornost je komplexní kognitivní funkce. Zajišťuje vnitřní kontrolu selekce podnětů, odfiltrování nevýznamných vnitřních podnětů jako jsou myšlenky a vzpomínky, stejně jako podnětů vnějších a volby správné odpovědi na stimulus. Umožňuje nám vykonávat více činností najednou. Je zprostředkována dorzálním parietálním kortexem, který je důležitý zejména pro dlouhodobou a selektivní pozornost, limbickým systémem, přední část cingulární kůry a zejména prefrontálním kortexem důležitým pro dělenou pozornost. Zásadní úlohu hraje i ascendentní retikulární aktivační systém (ARAS). Kromě toho zajišťují specializované kortikální oblasti koncentraci na specifické stimuly, jako jsou zvuky, tváře, vzpomínky či předměty (Corbetta M. et al., 1991). Porucha pozornosti se projeví zmateností, která je obvykle provázena dezorientací základními kvalitami a je hlavní složkou deliria. Existuje několik testů vyšetřujících pozornost. Příkladem je digit span, sedmičkový test, ale i dotaz na orientaci v čase a místě.

1.2.3 Exekutivní funkce

Jsou komplexní funkcí zprostředkovanou frontálním lalokem, převážně jeho laterální konvexitou a jejími spoji. Zahrnují schopnost iniciace a plánování - stanovení dílčích kroků nutných k dosažení cíle, rozhodování a řešení problému, schopnost abstraktního myšlení, kognitivní flexibility, inhibici nevhodného sociálního chování a schopnost měnit své konání na základě zpětnovazebných reakcí z okolí. Jsou nutné i pro správné vybavování informací z paměti. Při poruše exekutivních funkcí se rozvíjí tzv. dysexekutivní syndrom. Dysexekutivní syndrom je často diagnostikovatelný již při prvním kontaktu s pacientem, lze jej potvrdit celou řadou testů - například sada testů Frontal Assessment Battery.

1.2.4 Vizuospaciální funkce

Jsou funkcí zejména parietálního laloku nedominantní hemisféry, prokázána byla i souvislost mezi vizuokonstruktivními funkcemi a pravým gyrus temporalis inferior (Boxer A.L. et al., 2003, Förster S. et al., 2010), ale i meziotemporální oblasti (Förster S. et al., 2010). Vizuospaciální funkce umožňují dvoj- a trojrozměrně analyzovat a chápat zrakové informace a jejich prostorové vztahy. Umožňují nám se správně pohybovat v prostředí, orientovat se v abstraktním prostoru při tvorbě plánu cesty, vnímat vzdálenost a hloubku či reprodukovat geometrické tvary. Na rozdíl od paměti či exekutivních funkcí, jejichž postižení si pacient či jeho okolí brzy uvědomí, se porucha vizuospaciálních funkcí nemusí v běžných aktivitách projevit. Bez cíleného vyšetření proto může zůstat dlouho nepovšimnuta. Nejcitlivějším vyšetřením je malování kopie trojrozměrného obrázku (např. krychle), orientačně jsou vizuospaciální funkce testovány i při kopii pentagramu v MMSE, příkladem testu je i Reyova-Osterriethova komplexní figura či test hodin. Žádný z těchto testů ale nevyšetřuje vizuospaciální funkce selektivně, je nutné vždy odlišit postižení jiné domény (exekutivních funkcí, pozornosti, sémantické paměti a podobně), které může test ovlivnit.

1.2.5 Fatické funkce

Fatické funkce jsou soubor funkcí umožňující se vzájemně verbálně dorozumívat. Jsou výsledkem komplexní koordinované činnosti řady specializovaných oblastí mozku lokalizovaných u většiny osob v dominantní hemisféře, výrazněji u praváků. Perceptivní

oblasti umístěné zejména v Sylviově rýze a na planum temporale (Wernickeova oblast) umožňují správné porozumění řeči. Oblasti nezbytné pro správnou tvorbu řeči (expresi) jsou umístěny v precentrální oblasti a v dorzální části dolního frontálního gyru (Brocova oblast). Pro neporušené fatické funkce jsou nezbytné i spoje mezi jednotlivými oblastmi - fasciculus arcuatus, capsula externa, asociační vlákna mezi Brocovou oblastí a spodní částí precentrálního závitů a další. Za čtení a psaní zodpovídá zejména gyrus angularis a zadní částí gyrus frontalis.

Sledovanými parametry fatických funkcí jsou: artikulace, verbální fluence, gramatika, parafázie fonemické (záměny hlásek) a sémantické (nahrazování slov slovem podobného významu), tvorba neologismů, hledání slov, prozodie (řečová melodie), pojmenování (celková schopnost, efekty nápověd), porozumění (konverzaci, sémantickému významu slova, skladbě věty), opakování, čtení nahlas a porozumění a psaní.

Základními typy fatických poruch dle nejpoužívanější modifikované bostonské klasifikace afázií (Benson D.F., 1979) jsou:

Nonfluentní afázie:

- Brocova afázie - je nonfluentní porucha řeči s relativně zachovalým porozuměním. Typická je nespontánní, chudá a zpomalená slovní produkce s poruchou syntaxe a agramatismy. Vzniká při poškození Brocovy oblasti, frontálního a frontoparietálního operkula, inzuly, gyrus supramarginalis a subkortikálních oblastí frontálního laloku.
- transkortikální motorická afázie - je podobná Brocově afázii, je však zachováno opakování. Objevuje se při poškození struktur nacházejících se před či nad Brocovou areou a v blízkosti suplementární motorické arey.
- transkortikální smíšená (izolovaná) afázie - je vzácný typ poruchy řeči vznikající při izolaci řečové kůry od asociačních oblastí. Vyznačuje se nespontánní neplynulou řečí s poruchou pojmenování a porozumění, ale zachovalou schopností opakování.
- globální afázie - je postižení všech řečových funkcí vznikající při rozsáhlém poškození dominantní hemisféry.

Fluentní afázie:

- Wernickeova afázie - je fluentní fatická porucha s poruchou porozumění a tvorby slov. Řeč je plynulá až logoroická s četnými parafáziemi, neologismy, paragramatismy a

absenci významných slov. Vzniká při lézi Wernickeovy arey a s ní sousedících oblastí.

- transkortikální sensorická afázie - je podobná Wernickeově afázií, hlavním rozlišovacím znakem je zachovalá schopnost opakování. Příčinou jsou léze temporookcipitoparietálního pomezí.
- kondukční afázie - je charakterizována nepřiměřeným postižením opakování při zachovalé plynulosti spontánní řeči i porozumění. Bývají přítomny parafázie a obtíže při hledání slov a pojmenování předmětů. Vzniká při lézi temporoparietální operkulární kůry a přilehlé bílé hmoty.
- anomická afázie - je afázie s primární poruchou pojmenování. Nemá lokalizační hodnotu.

1.2.6 Praktické funkce

Jsou schopnosti plánovat, organizovat a provádět komplexní motorické úkony. Jsou v úzké souvislosti s nedeklarativní pamětí. Jejich porucha se nazývá apraxie a znamená neschopnost vykonávat naučené koordinované pohyby při neporušené hybnosti. Dělení apraxií i chápání jednotlivých pojmů je nejednotné, nejčastěji se dělí na tři základní podtypy:

- motorická apraxie - je zachován plán úkonu, ale porušeno provedení. Zahrnuje apraxii:
 - orofaciální - vzniká při lézích spodiny frontálního laloku a inzuly
 - končetinovou - vzniká při lézích suplementární motorické oblasti a bazálních ganglií. Je typickým příznakem časných stádií kortikobazální degenerace (CBD).
- ideomotorická apraxie - je porucha motorické složky paměti projevující se poruchou plánování i provedení plánu. Typická je neschopnost provést činnost na pokyn, ale neporušená schopnost ji provádět spontánně a často i opakovat po předvedení. Vzniká při lézích nedominantní hemisféry, zejména parietálního laloku.
- ideatorní apraxie - je porucha sensorické složky komplexní paměťové stopy, kdy je porušen plán, představa a koncept činnosti. Dochází tedy k rozpadu sledu jednotlivých složek pohybu. Vzniká při lézích temporálního laloku dominantní hemisféry a má blízký vztah k sémantické paměti.

Apraxie se dále podle typu vykonávané činnosti mohou dělit na apraxii chůze, oblékání, konstruktivní či řečovou apraxii a další.

1.2.7 Gnostické funkce

Představují vyšší syntézu smyslového vnímání, umožňují rozpoznávat předměty a další prvky zevního prostředí nebo vlastního těla. K jejich poruše (agnózii) dochází při ztrátě, porušení nebo nedostupnosti obrazu (paměťové stopy) příslušného objektu v asociační kůře.

Typy agnózie:

- zraková - vzniká při okcipitotemporálních lézích, obvykle oboustranných, šetřících primární zrakovou oblast. Pacient nerozpoznává předměty, není schopen číst. Patří zde:
 - prozopagnózie - porucha rozpoznávání tváří, která bude vzhledem k vědecké části této práce níže rozvedena podrobněji
 - zrakově-prostorová agnózie - porucha prostorové orientace a ztráta topografické paměti
 - asociační agnózie - porucha identifikace objektů
 - simultagnózie – neschopnost vnímat více objektů najednou a obraz jako celek
- sluchová - neschopnost rozpoznat smysl zvuků. Může se týkat řeči i neřečových zvuků:
 - řečová agnózie - vzniká při lézích Heschlových závitů a jejich okolí či spojů v dominantním temporálním laloku, nebo při současném poškození primární a asociační sluchové kůry obou hemisfér.
 - neřečové sluchové agnózie - jsou důsledkem léze asociačních sluchových oblast. Patří zde například amuzie.
- taktilní (astereognózie) - vzniká při lézích asociačních oblastí dominantního parietálního laloku a projevuje se neschopností rozpoznat předměty bez kontroly zraku či sluchu.
- komplexní:
 - anozognózie – porucha schopnosti si uvědomit vlastní onemocnění, která se rozvíjí zejména při lézích parietálního laloku nedominantní hemisféry.
 - neglect syndrom - opomíjení jedné, obvyklé levé poloviny prostoru objevující se nejčastěji při lézi parietálního laloku či talamu nedominantní hemisféry.

- autotopagnózie - neschopnost rozeznat části vlastního těla. Vzniká při posteroinferiorní lézi dominantního parietálního laloku.

1.3 Emoce

Jedná se o soubor specifických fyziologických odpovědí spouštěných určitými oblastmi mozku jako reakce na některé objekty či autogenní nebo alogenní situace. Podněty mohou být i nevědomé. Přestože jednotlivé složky emocí a dynamika reakce mohou být ovlivněny zkušenostmi a prostředím jedince, základ emočních reakcí je součástí genetické výbavy a výsledkem evoluce člověka.

Je uznáváno sedm základních emocí, přičemž se ale jejich počet může dle autora lišit až o 2 emoce (Ekman P., 1992, Plutchik R., 1991). Jedná se o štěstí, překvapení, strach, zlost, opovržení, znechucení a smutek, eventuálně zájem a zahanbení, které jsou geneticky podmíněné. Ostatní emoce jsou podskupinami nebo kombinacemi emocí základních. Například zlost zahrnuje zuřivost a nepříjemnost, anxiety se skládá ze strachu, zlosti, smutku, zájmu a zahanbení.

Oblastmi mozku důležitými pro utváření emocí jsou zejména amygdala, mozkový kmen, hypotalamus, přední mozek, inzula, ventromediální prefrontální kortex a cingulární kortex (Damasio A.R. et Damasio H., 1994).

Bylo vytvořeno několik teorií mechanismu emocí, například psychoevoluční, Izardova, talamická, kognitivní a další.

1.3.1 Rozpoznávání emocí z výrazu tváře

Výraz tváře a jeho správné rozpoznání je důležitou složkou mezilidské komunikace a sociálního chování. Výraz tváře při emotivně zabarvené situaci je univerzální reakcí, shodnou odpovědí na danou emoci v odlišných kulturách (Izard C.E., 1971). Mezikulturně se liší pouze kdy, komu a jakou emoci můžeme ukázat (Ekman P., 1971). Schopnost rozpoznávat emoce z výrazu tváře je vrozená.

Neuroanatomické studie prokázaly několik mozkových oblastí, které se rozpoznávání emocí z výrazu tváře účastní. Jedná se o oblasti neokortexu, zejména prefrontální, frontální a orbitofrontální kůru, okcipitotemporální junkci, cingulární kůru a pravostranný parietální kortex i subkortikální struktury jako jsou amygdala, bazální ganglia a inzula. Okcipitální a temporální neokortex iniciálně zjišťuje, zda je či není emoce ve výrazu tváře přítomna

(Adolphs R., 2002). Amygdala se účastní zejména rozpoznávání strachu (Adolphs R. et al., 1994), při bilaterálním poškození amygdaly však bylo prokázána i porucha rozpoznávání ostatních negativních emocí (Adolphs R., 2002). Orbitofrontální oblasti jsou důležité zejména při rozpoznávání zlosti (Blair R.J.R. et al., 1999), k jejich aktivaci dochází i při cílené aktivní snaze vyčíst emoci z výrazu tváře. Role amygdaly je naopak výraznější při pasivním rozpoznávání. (Narumoto J. et al., 2000). Amygdala i orbitofrontální kůra mají spoje do hipokampální formace i neokortexu, které umožňují vyhledávat informace o dané emoci a spoje do motorických oblastí, hypotalamu a jader mozkového kmene, které mohou spouštět emocionální reakci na pozorovaný výraz (Adolphs R., 2002). K aktivaci cingulární kůry dochází při rozpoznávání štěstí (Phillips M.L. et al., 1998), bazálních ganglií a inzuly při znechucení (Phillips M.L. et al., 1997). Účast uvedených struktur v rozpoznávání jednotlivých emocí se nicméně překrývá, není vázaná čistě jen na jednu oblast.

Přes počáteční rozporuplné výsledky studií je porucha rozpoznávání emocí z výrazu tváře považována za jeden z příznaků ACH (Albert M.S. et al., 1991, Hargrave R. et al., 2002). Postižení bylo prokázáno i u pacientů s frontotemporální lobární degenerací (FTLD) (Fernandez-Duque D. et Black S.E., 2005, Keane J. et al., 2002). Stále však nebyla jednoznačně zodpovězena otázka, zda se jedná o primární postižení rozpoznávání emocí z výrazu tváře, či je toto důsledkem poškození jiné funkce, zejména samotného rozpoznávání emocí nebo verbálního a prostorového zpracování.

1.4 Rozpoznávání tváří

Teorie Bruce a Younga (Bruce V. et Young A.W., 1986) oddělila proces rozpoznávání emocí z výrazu tváře od identifikace tváří do dvou odlišných funkčních systémů (Bruce V. et Young A.W., 1986). Tento funkční koncept byl podpořen modelem Haxbyho a jeho kolegů (Haxby J.V. et al., 2000), kteří definovali dva funkčně i neuroanatomicky odlišné systémy pro zrakovou analýzu tváří – pro charakteristiky měnlivé, dynamické, zahrnující výraz tváře a pro charakteristiky stacionární, kam spadá identifikace.

Identifikace tváří je funkcí zejména přední části okcipitotemporálního kortexu oboustranně, s možnou převahou pravostranné struktury (Landis T. et al., 1986). Opakovaně byla prokázána aktivace laterálního fusiformního gyru (Kanwisher N. et al., 1997, Haxby J.V. et al. 2002), která je při vnímání tváří výraznější než při vnímání jiných objektů, kterého se také účastní. Tato oblast byla proto také označena jako fusiform face area. Je nezbytná pro identifikaci jedinečnosti pozorované tváře. Zapojuje se tedy i při vnímání dosud neznámých

tváří. Rozpoznání známých tváří, pro které je nezbytná účast sémantické paměti, se účastní přední temporální oblasti, zejména přední část gyrus temporalis medialis. Tyto oblasti jsou nezbytné i pro percepci jmen známých osobností (Nakamura K. et al., 2000). Na identifikaci tváří se podílí také extrastriální vizuální kortex. Bránou do systému je tzv. okcipitální obličejová area identifikující sledovaný objekt jako obličej (Gauthier I. et al., 2000). Přestože i toto postižení bylo zjištěno u ACH, není považováno za jeho typický a časný projev.

1.5 Čich

V průběhu fylogeneze člověka došlo ke snížení významu čichových podnětů a redukcii čichových center, přesto čich stále plní důležitou funkci. Pomáhá nám vyhnout se zkaženým pokrmům, upozorní nás na unikající plyn, je součástí interakce mezi matkou a dítětem. Lépe vyvinuté čichové schopnosti mají ženy než muži. Ve stáří dochází fyziologicky ke snížení čichových funkcí, které se objevuje nejpozději po 50. roce věku a výrazně progreduje po 70. roce (Doty R.L. et al., 1984). Pozornost vědecké veřejnosti vzbudilo zjištění, že u některých chorob nervového systému dochází k patologickému snížení čichových schopností již v jejich velmi časných stádiích.

1.5.1 Anatomie

Receptorem pro čichové podněty a zároveň prvním neuronem čichové dráhy jsou neuroepitelové buňky v region olfactoria horní třetiny sliznice nosní dutiny. Jedná se o bipolární neurony s modifikovanou dendritickou částí obsahující 3-50 cilií. Axony těchto buněk vytvářejí fila olfactoria tvořící 1. hlavový nerv – nervus olfactorius, který prostupuje skrze lamina cribrosa ossis ethmoidalis a zanořuje se do bulbus olfactorius umístěném na spodině frontálního laloku. Olfaktorní bulby obsahují tzv. glomeruli olfactorii, v nichž dochází k přepojení axonů primárních čichových buněk na apikální dendrity mitrálních buněk, které představují druhý neuron čichové dráhy. Axony mitrálních buněk probíhají v tractus olfactorius a dále ve striae olfactoriae medialis et lateralis do primární čichové kůry. Primární čichová kůra zahrnuje meziotemporální oblasti a bázi frontálního laloku - piriformní kortex, amygdalu, uncus, prepiriformní a entorhinální oblasti. Přesné pojetí primárního čichového kortexu se ale u různých autorů liší. Z primárního čichového kortexu pokračují dráhy do orbitofrontální kůry, částečně přes nucleus mediodorsalis thalami. Část spojů

odbočuje do hipokampální formace a dalších limbických struktur, hypothalamu a neokortikálních asociačních oblastí.

Některé látky, jejichž typickým zástupcem je čpavek, mohou být vnímány i tak, že přímo podráždí nervus trigeminus.

1.5.2 Vyšetření čichu

Metody vyšetření čichu:

- elektrofyziologické - elektroolfaktogram, čichové evokované potenciály
- endoskopické - rhinoskopie
- strukturální a funkční - MRI, PET, SPECT
- psychofyzikální - vyšetření zpracování čichového podnětu

Pro svou dostupnost, existenci standardizovaných testů i částečnou, byť velmi omezenou schopnost funkční a topografické lokalizace postižení jsou u chorob nervového systému nejpoužívanější metody psychofyzikální testující jednotlivé úrovně zpracování čichového podnětu.

Úrovně zpracování čichového podnětu:

- čichová detekce - vnímání čichových podnětů kvantitativně vyjádřené čichovým prahem
- čichová diskriminace - rozlišení různých vůní a pachů
- čichová identifikace - přiřazení správného verbálního nebo nonverbálního označení čichového vjemu
- čichová paměť – paměť na vůně zapojující deklarativní i nedeklarativní paměťové mechanismy

Nejčastěji testovanou funkcí je čichová identifikace. Jednotlivé testy však pravděpodobně netestují selektivně pouze jednu funkci (např. čichovou identifikaci), ale odrážejí i stav ostatních funkcí (např. detekce a diskriminace) (Doty R.L.et al., 1994).

1.5.3 Postižení čichu u demencí

Porucha čichu je častým příznakem neurodegenerativních onemocnění. Poprvé byla popsána již před téměř čtyřiceti lety u Parkinsonovy nemoci (PN) (Ansari K.A. et Johnson A.J., 1975), u níž je také nejpodrobněji prostudována. Bylo zjištěno, že porucha čichu se u PN vyskytuje častěji než tremor (Doty R.L. et al., 1995).

Velká pozornost byla věnována poruše čichových funkcí u ACH, kde byla považována za jeden z možných markerů této nemoci. Porucha čichu se vyskytuje u 90% pacientů s ACH a to od nejčasnějších stádií, je tedy přítomna již ve stádiu MCI (Devanand D.P. et al., 2010, Gomez-Isla T. et al., 1996). Bylo prokázáno, že větší riziko přechodu z MCI do ACH je u pacientů, kteří mají objektivně prokázanou poruchu čichu, subjektivně si jí však nejsou vědomi (Devanand D.P. et al., 2000). Rovněž se ukázalo, že u zdravých osob s přítomností pro ACH rizikové apolipoprotein E (*APOE*) $\epsilon 4$ alely je vyšší výskyt poruch čichové identifikace než u osob, které tuto alelu nemají (Murphy C. et al., 1998). Přítomnost *APOE* $\epsilon 4$ alely u osob s hyposmií či anosmií dále pětinašobně zvyšuje riziko rozvoje kognitivního deficitu (Graves A.B. et al., 1999). Čichový deficit u pacientů s ACH je způsobený postižením zejména meziotemporálních oblastí mozku a pravděpodobně v menší míře i dalších struktur – olfaktorického bulbu, čichového nervu a čichového neuroepitelu (Kovacs T. et al., 1999, Reyes P.F. et al., 1993). Tíže čichového deficitu koreluje s progresí nemoci. Nejčasněji je pravděpodobně porušena čichová identifikace, nicméně již v časných stádiích dochází i k postižení čichové diskriminace a čichového prahu (Murphy C. et al., 1990, Koss E. et al., 1988, Serby M. et al., 1991).

U ostatních demencí je porucha čichu prostudována méně. Opakovaně byla prokázána u behaviorální varianty frontotemporální demence (bvFTD) a sémantické demence (SD) (Luzzi S. et al., 2007, Omar R. et al., 2013, Pardini M. et al., 2009, Piwnica-Worms K.E. et al., 2010), data u ostatních subtypů FTLTD jsou nedostatečná. Přítomnost čichového deficitu byla prokázána u demence s Lewyho tělísky (DLB) (McShane R.H. et al., 2001) i u vaskulární demence (VaD), kde však dosahovala různé tíže (Gray A.J. et al., 2001, Duff K. et al., 2002) odrážející postižení různých struktur u jednotlivých osob s VaD. Tyto poznatky ukazují, že přestože je porucha čichu časným příznakem ACH, není pravděpodobně markerem specifickým pouze pro ACH.

1.6 Demence

Demence je syndrom charakterizovaný poklesem kognitivních schopností pacienta takového stupně, že dochází ke ztrátě jeho soběstačnosti v běžných denních aktivitách. Demence je považovaná za třetí nejzávažnější příčinu invalidity po míšních lézích a terminálních stádiích malignit (Ferri C.P. et al., 2006). Diagnostický a statistický manuál Americké psychiatrické asociace ve 4. vydání (DSM – IV) demenci charakterizoval jako poškození paměti provázené nejméně jednou z kognitivních poruch, jimiž jsou afázie, apraxie, agnozie a postižení exekutivních funkcí ve srovnání s premorbidním stavem. Jedná se o poruchu takového stupně, že jsou narušeny každodenní aktivity. Nedávné 5. vydání manuálu (DSM – V) doporučuje vzhledem k možné stigmatizaci postižených osob používat název „závažné neurokognitivní onemocnění (major neurocognitive disorder, NCD)“, demence nadále zůstává alternativním pojmem. MKN – 10 charakterizuje demenci jako syndrom způsobený chorobou mozku, obvykle chronické nebo progresivní povahy, při níž dochází k narušení mnoha vyšších nervových kortikálních funkcí, vědomí není zastřeno.

Demence představuje závažný socioekonomický problém. Ve vyspělých zemích je dnes demencí postiženo 4-6% populace ve věku nad 65 let a 30% osob starších 80 let. V roce 2005 trpělo celosvětově demencí 24,3 miliónů osob s nárůstem o 4,6 miliónů nových případů ročně. Předpokládá se zdvojnásobení počtu osob trpících demencí každých 20 let, v roce 2020 by mělo být celosvětově 42,3 milionů takto postižených osob a v roce 2040 81,1 milionů. Nejvyšší prevalence demence je v západní Evropě a severní Americe, kde jí je postiženo 5,4% (respektive 6,4%) populace nad 60 let (Ferri C.P. et al., 2006).

1.7 Mírná kognitivní porucha

1.7.1 Koncept

Rozsáhlý výzkum a snaha o co nejčasnější diagnostiku kognitivních poruch, která by umožnila zahájení léčby ještě před rozvojem významného kognitivního deficitu, podmínil zavedení syndromu mírné kognitivní poruchy (Mild Cognitive Impairment – MCI) do klinické praxe. Koncept MCI byl poprvé navržen v roce 1991 Flickerem a jeho kolegy (Flicker C. et al., 1991) a skupinou pracovníků z Mayo Clinic (Smith G.E. et al., 1996, Petersen R.C. et al., 1999). Název i chápání této jednotky se vyvíjelo a měnilo.

MCI odpovídá počínajícímu, ale již abnormálnímu poklesu kognitivních schopností. Představuje přechodné stádium mezi fyziologickým, věku odpovídajícím poklesem kognitivních funkcí a syndromem demence. Ohraničení této přechodné zóny je na obou jejích koncích neostré. Pacienti s MCI mají poruchu jedné či více kognitivních funkcí, která ale dosud není natolik závažná, aby omezovala pacientovo vykonávání běžných denních aktivit. Osoby s MCI jsou tedy soběstačné, schopné fungovat adekvátně svému věku a nesplňují tak kritéria demence.

Ve skupině osob starších 60 let je prevalence MCI 10-20% (Plassman B.L. et al. 2008).

1.7.2 Kritéria MCI

Kritéria pro MCI, která byla definována v roce 1999 Petersenem (Petersen R.C. et al., 1999) a v roce 2004 revidována a rozšířena i na formy MCI s absencí paměťového deficitu (Petersen R.C., 2004), zahrnují:

- pokles v kognitivních schopnostech udávaný pacientem či jemu blízkou osobou
Toto kritérium napomáhá odlišit celoživotní neprogredující snížení kognitivních schopností (Levy R., 1994).
- postižení v jedné či více kognitivních doménách
Postižení se prokazuje neuropsychologickými testy a ve většině studií se udává jako pokles výkonu o více než 1,5 SD, nověji i o 1SD v porovnání se zdravými, věkově a vzděláním odpovídajícími osobami. Při retestování pacienta by měl být zjištěn pokles jeho výkonu.
- zachovalá nezávislost v běžných denních aktivitách
- absence demence

Ročně zprogreduje do demence 5-10% pacientů s MCI (Mitchell A.J. et Shiri-Feshki M., 2009). Na pracovištích zabývajících se poruchami paměti je to až 10-15%, zatímco v normální populaci je toto riziko 1-2% (Gauthier I. et al., 2006). Během šesti let zprogreduje do demence okolo 80% pacientů s MCI (Petersen R.C. et Morris J.C., 2003, Farias S.T. et al., 2009). Prediktorem vyššího rizika konverze do demence je tíže kognitivního postižení při vstupním vyšetření (Visser P.J. et al., 2009), nosičství $\epsilon 4$ alely pro apolipoprotein E (APOE) (Petersen R.C. et al., 2005), objem hipokampu v/pod 25 percentilu pro věk a pohlaví (Jack

C.R. et al., 2010), rozšíření komorového systému na MRI (Mc Evoy L.K. et al., 2009) či snížený metabolismus v temporálních a parietálních oblastech na 18-FDG-PET (Landau S.M. et al., 2010).

1.7.3 Klasifikace

Originální Mayo kritéria charakterizovala MCI jako jednotku s dominujícím postižením paměti. Později bylo zjištěno, že MCI může probíhat v odlišných formách zahrnujících i nepřítomnost poruchy paměti. Tuto skutečnost respektuje klasifikace MCI dle Petersena (Petersen R.C., 2004), jež dělí MCI na formu:

- amnestickou (aMCI) - charakterizovanou postižením paměti a eventuálně i dalších kognitivních funkcí
- neamnestickou (naMCI) - paměť zůstává intaktní a dochází k postižení jedné či více dalších kognitivních domén.

Podle počtu porušených domén se poté obě skupiny dále dělí na podskupinu:

- single-domain (SD-MCI) - dochází k postižení jen jedné kognitivní oblasti
- multi-domain (MD-MCI) - je postiženo více kognitivních domén

Tato klasifikace je důležitá i z hlediska další prognózy pacienta. Skupina aMCI je riziková pro konverzi do ACH, která se rozvine až u 15 procent těchto pacientů ročně (Gauthier I. et al., 2006). Oproti tomu pacienti s naMCI s dominujícím postižením například exekutivních či vizuospeciálních funkcí mají vyšší riziko přechodu do jiných typů demence – například DLB, FTLD nebo VaD. Výskyt aMCI v populaci je více než dvakrát častější než naMCI (Petersen R.C. et al., 2010)

1.7.4 MCI Alzheimerovského typu

S cílem identifikovat v klinicky i etiologicky heterogenní skupině pacientů s MCI jedince s počínající ACH a umožnit jim tak adekvátní časnou léčbu, stanovil v roce 2000 Dubois jednotku „MCI Alzheimerovského typu“ či „Prodromální Alzheimerovu chorobu“ (Dubois B., 2000). Tato jednotka je charakterizována amnestickým syndromem hipokampálního typu s velmi špatným spontánním vybavením informací i přes adekvátní a kontrolované zakódování a snížení celkové výbavnosti pro neúčinnosti nápovědy a poruchu

rekognice. Typická je přítomnost intruzí. Dalšími kritérii prodromální ACH jsou obtíže s pamětí udávané pacientem či jeho rodinou, pozvolný nástup příznaků, přetrvávání paměťové poruchy i při kontrolním vyšetření, dosud nerozvinutá demence a vyloučení jiných onemocnění způsobujících MCI.

1.8 Alzheimerova choroba

ACH je nejčastější příčinou demence, tvoří 70% všech jejích případů. Průměrná doba mezi rozvojem příznaků nemoci a smrtí je 8,5 let.

1.8.1 Etiopatogeneze

Etiopatogeneze ACH je stále předmětem výzkumu. Známými charakteristickými znaky ACH jsou extracelulární depozita beta amyloidu v neuritických (senilních) plakách, přítomnost intracelulárních neurofibrilárních klubek obsahujících hyperfosforylovaný tau-protein, cholinerní deficit, rozsáhlá ztráta zejména pyramidových buněk entorhinální kůry a hipokampu a synaptické změny šířící se mozkem v typické posloupnosti.

Součástí buněčné membrány neuronů je amyloidový prekurzorový protein (APP). Ten je za normálních okolností štěpen α -sekretázou na solubilní protein zvaný sAPP α , který má pravděpodobně neuroprotektivní úlohu a podílí se neuroplasticitě. β a následně γ -sekretázou je štěpen na amyloid β obsahující 39-43 aminokyselinových fragmentů, nejčastěji 40 a 42. Za normálních okolností převažuje amyloid β o 40 aminokyselinách (A β 40), který je solubilní. U ACH dochází k nadměrné tvorbě amyloidu β -42 (A β 42), který je nesolubilní, agreguje a hromadí se v extracelulárních prostorech zejména v oblasti kortexu, kde tvoří jádro tzv. neuritických plak. Neuritické plaky vyvolávají ve svém okolí sterilní zánět a způsobují odumírání neuronů. Amyloid β se zároveň ukládá v cévách, kde je zodpovědný za amyloidovou angiopatii (Hardy J.A. et Higgins G.A., 1992).

Současně dochází intracelulárně k hyperfosforylaci tau-proteinu, což znemožňuje jeho vazbu na mikrotubuly a plnění funkce ve stabilizaci cytoskeletu a transportním systému axonu. Hyperfosforylovaný tau-protein se hromadí v neuronech jako tzv. neurofibrilární klubka (tangles). Neurodegenerativní proces pravděpodobně začíná již 20-30 let před nástupem klinických příznaků (Wilcock G.K. et Esiri M.M., 1982). Ukládání neurofibrilárních klubek má typickou posloupnost umožňující rozdělit průběh ACH do šesti Braakových stádií (Braak H. et Braak E., 1991). Změny začínají v transentorhinální oblasti

(stádium I-II, transentorhinální stádium), které je pravděpodobně klinicky němé. Z transentorhinální oblasti se neurodegenerativní proces šíří do entorhinální kůry a některých částí hipokampální formace - zejména CA1 (stádium III-IV, limbické), kdy se objevují první klinické příznaky. Poté se proces šíří do neokortikálních oblastí (stádium V-VI, isokortikální), klinicky již probíhá rozvinutá ACH.

V sedmdesátých letech minulého století byl prokázán presynaptický deficit acetylcholinu (ACh) v bazálním telencefalu (nucleus Basalis Meynerti a septum verum) způsobený sníženou aktivitou enzymu cholinacetyltransferázy (ChAT) zodpovědného za syntézu ACh, ale i snížením zpětného vychytávání a uvolňování ACh do synaptické štěrby (Davies P. et al., 1976, Rylett R.J. et al, 1983, Nilsson L. et al, 1986). Bylo zjištěno, že deficit ACh výrazně koreluje s tíží kognitivního postižení (Perry E.K. et al., 1978). Tyto nálezy spolu se známou úlohou ACh v procesech učení a paměti vedly ke vzniku cholinergní hypotézy ACH.

V průběhu ACH dochází k defektu i dalších neurotransmiterových systémů (GABA, somatostatin, serotonin, apod.).

1.8.2 Klinické projevy

ACH je typickým příkladem kortikální demence. Nejčasnějším a dominujícím projevem ACH je anterográdní porucha deklarativní, zejména epizodické, paměti. Typický pro ACH je amnestický syndrom hipokampálního typu popsáný u prodromální ACH, který odpovídá časně degeneraci meziotemporálních oblastí mozku – hipokampální formace, parahipokampálního gyru a entorhinálního kortexu. Nejcitlivějším neuropsychologickým testem na detekci časných projevů ACH je testování oddáleného vybavení, které odliší osoby s počínající ACH od zdravých jedinců s přesností více než 90% (Welsh K.A. et al., 1991). Jedná se rovněž o spolehlivý prediktor ACH u pacientů s MCI (Devanand D.P. et al., 1997, Arnaiz E. et al., 2004)

Již od počátku onemocnění dochází k postižení i dalších kognitivních domén, které se ale až s progresí onemocnění stávají klinicky významné. Jedná se zejména o postižení exekutivních funkcí, pracovní paměti, fatických funkcí (zejména pojmenování, porozumění, psaní a čtení), praktických, vizuospeciálních a gnostických funkcí.

Přidávají se i behaviorální a psychiatrické příznaky jako apatie nebo naopak neklid, snížený zájem o předchozí aktivity, ale i bludy.

1.8.3 Původní a revidovaná NINCDS–ADRDA kritéria

Kritéria pro diagnózu ACH byla vytvořena v roce 1984 pracovní skupinou the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINDS) a the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) (McKhann G.M. et al., 1984). Pro diagnózu pravděpodobné ACH měla senzitivitu 81% a specificitu 70% (Knopman D.S. et al., 2001).

V roce 2007 byla revidována Duboisem (Dubois B. et al., 2007). Pro nutnost hipokampálního postižení paměti a použití biomarkerů byla tato kritéria často kritizována a nenašla v klinické praxi širšího využití. Jedná se o kritéria výzkumná.

V roce 2011 došlo k revizi kritérii původní skupinou NINCDS – ADRDA v čele s McKhannem (McKhann G.M. et al., 2011). Na základě těchto kritérií může být ACH stanovena jako (1) pravděpodobná, (2) možná a (3) pravděpodobná nebo možná s průkazem patofyziologického procesu ACH. První dvě kategorie jsou určeny pro klinické použití. Třetí kategorie se vzhledem k omezené dostupnosti, nejednotné standardizaci i stále probíhajícímu výzkumu biomarkerů doporučuje užívat pouze pro vědecké účely.

1.8.3.1 Revidovaná NINCDS-ADRDA kritéria – Dubois (2007)

Klinicky je stále možné diagnostikovat ACH pouze jako pravděpodobnou. Pro diagnózu pravděpodobné ACH je nutná přítomnost demence, splnění hlavního kritéria a přítomnost nejméně jednoho biomarkeru – splnění minimálně jednoho podpůrného znaku.

Hlavní diagnostické kritérium:

A. Přítomnost časného a významného postižení epizodické paměti, které zahrnuje následující rysy:

1. Pozvolné a progredující změny paměti udávané pacientem či informátorem a trvající déle než 6 měsíců.
2. Významné postižení epizodické paměti prokázané neuropsychologickými testy: porucha vybavování, která se významně nelepší a nenormalizuje nápovědou, i když byla informace správně zakódována a toto správné zakódování bylo potvrzeno kontrolou.
3. Porucha epizodické paměti může být izolovaná nebo asociovaná s dalšími kognitivními změnami na počátku nebo v průběhu ACH.

Podpůrné znaky:

B. Přítomnost atrofie mediální části temporálního laloku

- snížení objemu hipokampu, entorhinálního kortexu, amygdaly na MRI mozku hodnocené kvalitativně vizuálním škálováním nebo kvantitativně volumetrií (v obou případech s nutností definovaných věkově odpovídajících norem)

C. Abnormální biomarkery z mozkomíšního moku:

- nízká koncentrace A β 42, zvýšené koncentrace celkového tau proteinu, nebo vzestup koncentrace fosforylovaného tau proteinu, nebo kombinace všech tří nálezů
- jiné dobře ověřené markery, které budou v budoucnosti objeveny

D. Specifický nález funkčního zobrazení metodou PET:

- snížený metabolismus glukózy bilaterálně temporoparietálně
- jiné metody PET s dobře validovanými ligandy (včetně těch, které budou objeveny) jako Pittsburská substance B (PIB) nebo 2,6-disubstituovaný derivát naftalenu (FDDNP)

E. Průkaz autozomálně dominantní mutace typické pro ACH u přímých příbuzných.

Vylučující kritéria:

Anamnéza:

- náhlý vznik příznaků
- časný rozvoj poruchy chůze, záchvatů či změn chování

Klinické rysy:

- ložiskové neurologické příznaky jako hemiparéza, sensorické poruchy či výpadky zorného pole
- časně extrapyramidové příznaky

Jiné onemocnění schopné vyvolat poruchy paměti a odvozené symptomy:

- jiné demence než ACH, těžká deprese, cerebrovaskulární onemocnění, toxické a metabolické poruchy, abnormality mediálních temporálních struktur na MRI, které jsou vysvětlitelné infekční nebo vaskulární lézí, normotenzní hydrocefalus

1.8.3.2 Revidovaná NINCDS-ADRDA kritéria – McKhann (2011)

Diagnóza demence může být na základě těchto kritérií stanovena, pokud jsou přítomny kognitivní nebo psychiatrické příznaky a:

1. Omezují vykonávání práce nebo běžných činností; a
2. Představují pokles z předchozí úrovně fungování; a
3. Nejsou vysvětlitelné přítomnosti deliria nebo psychiatrického onemocnění;
4. Kognitivní postižení je diagnostikované současně na základě (1) anamnézy získané od pacienta a informátora a (B) objektivizované neuropsychologickým vyšetření (dostačující jsou i screeningové testy).
5. Kognitivní nebo psychiatrické postižení zahrnuje minimálně dvě následující oblasti:
 - A. zhoršená schopnost nabývat a uchovávat nové informace s následujícími příznaky: opakování dotazů nebo konverzace, hledání osobních věcí, zapomínání událostí a schůzek, ztrácení se na známých místech.
 - B. porucha chápání a řešení komplexních úloh, špatný úsudek – příznaky zahrnují: špatné vyhodnocení bezpečnostních rizik, neschopnost spravovat finance, poruchu rozhodování, neschopnost naplánovat komplexní nebo posloupné aktivity
 - C. postižení vizuospaciálních funkcí s následujícími příznaky: neschopnost rozpoznat obličeje nebo běžné předměty, najít předměty v blízkosti i při neporušeném zraku, používat jednoduché nástroje a zařízení, nebo se správně obléknout
 - D. postižení jazykových funkcí (řeči, čtení, psaní) zahrnující obtížně hledání správných slov při běžné řeči, chyby při mluvení, čtení a psaní
 - E. změny osobnosti, chování a vystupování zahrnující netypické kolísání nálady jako je agitace, snížení motivace a iniciativy, apatie, sociální odtažení, snížení zájmu o dříve vykonávané aktivity, ztráta empatie, kompulzivní nebo obsesivní chování a společensky nevhodné chování

Pravděpodobná ACH – základní klinická kritéria:

1. Splnění kritérii pro demenci a přítomnost následujících charakteristik:
 - A. plíživý začátek - příznaky se rozvíjí pozvolna měsíce až roky, ne náhle během hodin nebo dnů;
 - B. jasná anamnéza zhoršování kognitivních schopností – referovaná nebo pozorovaná; a
 - C. nejčasněji a nejvíce vyjádřené kognitivní postižení dokumentované anamnézou i vyšetřením se týká jedné z následujících kategorií:
 - porucha paměti – je nejčastějším příznakem ACH. Postižení by mělo zahrnovat poruchu učení a vybavení nedávno nabytých informací. Dále by

mělo být prokázáno postižení minimálně jedné další kognitivní domény, jak bylo popsáno v předchozím textu

- nepaměťové příznaky:
 - jazykové: zejména hledání slov. Mělo by být přítomno i postižení dalších kognitivních domén.
 - vizuospaciální: porucha rozpoznávání předmětů, tváří, simultagnózie, alexie. Mělo by být přítomno i postižení dalších kognitivních domén.
 - exekutivní: porušené uvažování, rozhodování a řešení problémů. Mělo by být přítomno i postižení dalších kognitivních domén.

D. Diagnóza pravděpodobné ACH by neměla být použita, pokud:

- je současně přítomno závažné cerebrovaskulární onemocnění – cévní mozková příhoda časově související s počátkem zhoršování kognitivních schopností, přítomnost vícečetných nebo rozsáhlých cévních změn, závažné hyperintenzity v bílé hmotě.
- příznaky typické pro jiné demence: DLB, bvFTD, SD, PNFA
- průkaz jiné současné aktivní neurologické choroby nebo neneurologických onemocnění či užívaných léků, které mohou kognici ovlivnit.

Jistotu diagnózy u pacientů, kteří splnili kritéria pro pravděpodobnou ACH, zvyšuje přítomnost s ACH spojené genetické mutace – geny pro APP, presenilin 1 (PS1) nebo presenilin 2 (PS2). Nosičství *APOE* ε4 není natolik specifické, aby umožnilo zařazení do této kategorie.

Možná ACH:

Diagnózu ACH je možno stanovit pouze jako možnou, pokud pacient splnil kritéria pro pravděpodobnou ACH, ale je přítomen některý z následujících nálezů nebo údajů:

- náhlý vznik kognitivního deficitu nebo nedostatečné množství anamnestických dat či objektivní dokumentace svědčící o pozvolném rozvoji.
- přítomnost jiného onemocnění nebo medikace, které by mohly kognitivní deficit způsobit.

Pravděpodobná ACH s průkazem patofyziologického procesu ACH:

Tuto diagnózu můžeme stanovit u pacientů, kteří splnili základní kritéria pro ACH a zároveň jsme prokázali přítomnost některého biomarkeru v mozkomíšním moku nebo zobrazovací metodou.

1.8.4 Diagnostické nástroje a biomarkery

1.8.4.1 Krevní testy

Doporučovanými screeningovými parametry, sloužícími k vyloučení sekundární příčiny demence, jsou: kyselina listová, vitamín B12, tyreotropin, kalcium, glukóza, krevní obraz, ledvinné a jaterní parametry. U rizikových pacientů je vhodné doplnit i screening na syfilis, boreliózu a HIV (Hort J. et al., 2010).

1.8.4.2 CT a MRI

CT mozku slouží spíše k vyloučení sekundárních příčin demence (nádory, hematom, vaskulární změny, normotenzní hydrocefalus). Může potvrdit mozkovou atrofii.

Pro svou vyšší senzitivitu i specifitu je pro diagnostiku ACH i ostatních demencí vhodnější MRI. Nálezem podporujícím diagnózu ACH je atrofie meziotemporálních oblastí, zejména hipokampů, která se vyskytuje až u 96% pacientů s ACH, dle stádia nemoci. Atrofii můžeme hodnotit kvalitativně pomocí vizuálních škál - například Scheltensovy (Scheltens P. et al., 1992) nebo kvantitativně volumetrií, kterou lze provádět manuálně nebo pomocí automatického softwaru. Senzitivita a specifita MRI volumetrie pro detekci středně pokročilé ACH je 85% a 88% (Scheltens P. et al., 2002). Perspektivní jsou další MRI techniky jako je MRI traktografie, MRI spektroskopie nebo funkční MRI.

1.8.4.3 PET a SPECT

Umožňují detekovat poruchu perfúze a metabolismu, které jsou přítomny dříve než atrofie na strukturálním zobrazovacím vyšetření, pravděpodobně již v prodromálních stádiích ACH (Huang C. et al., 2006). Nejpoužívanější je redukce glukózového metabolismu detekovaná pomocí radiofarmaka 18-fluorodeoxyglukózy na PET (18F-FDG-PET) oboustranně temporoparietálně (Patwardhan M.B. et al., 2004). Udávaná senzitivita 18F-FDG-PET je 93%, specifita 63% (Silverman D.H. et Alavi A., 2005). Nejspecifičtější,

vzhledem k ceně ale zatím jen omezeně rozšířené, je PET vyšetření s použitím tzv. Pittsburské substance B (PIB), které umožňuje in vivo detekci amyloidu v mozku (Klunk W.E. et al., 2004).

1.8.4.4 Mozkomíšní mok

Vyšetření mozkomíšního moku dříve sloužilo k vyloučení sekundární příčiny demence jako je zánět, vaskulitida nebo demyelinizace. V posledních letech narůstá význam stanovování pro ACH specifických biomarkerů v mozkomíšním moku. Problémem těchto vyšetření je ale zatím jejich omezená dostupnost, ale i variabilita měření a referenčních hodnot mezi jednotlivými laboratořemi.

V současnosti se jedná o izoformy beta amyloidu - zejména A β 42, celkový tau (t-tau) a fosforylovaný tau (p-tau). Pro ACH svědčí snížená hladina A β 42, která je vysvětlována zejména jeho zvýšenou adhezí v neuritických plakách, zvýšená hladina t-tau odpovídající rozpadu neuronů nebo p-tau, nebo kombinace všech tří nálezů. Snížená hladina A β 42 má specificitu 90% a senzitivitu 85% odlišit pacienty s ACH od zdravých kontrol. V případě t-tau je specificita 90% a senzitivita 80% a v případě p-tau je specificita 92% a senzitivita 80%. (Blennow K. et al., 2003). Při současném vyhodnocení všech tří markerů se zvýšila specificita na 83-100% a senzitivita na 85-94%.

1.8.4.5 Genetické testování

50% procent familiárních forem ACH s časným nástupem, typicky do věku 60 let, je vyvoláno mutacemi ve třech genech – v genu pro APP na 21. chromozomu, PS1 na 14. chromozomu a PS2 na 1. chromozomu (Chen Q. et Schubert D., 2002).

1.8.4.5.1 Apolipoprotein E

Hlavním genetickým faktorem spojeným se zvýšeným rizikem rozvoje ACH je přítomnost *APOE* ϵ 4 alely. ApoE protein je plasmatický protein důležitý pro lipidový metabolismus (Mahley R.W., 1988), v CNS je produkován zejména astrocyty a účastní se transportu cholesterolu do neuronů (Ignatius M.J. et al., 1986).

APOE gen je lokalizován na dlouhém raménku 19 chromozomu a má 3 alely: ϵ 2, ϵ 3 a ϵ 4. 80% familiárních forem a 64% sporadických má alespoň jednu *APOE* ϵ 4 alelu, naproti tomu ve zdravé populaci se tato alela objevuje jen v 31%. Riziko rozvoje ACH roste s počtem

APOE ε4 alel (Corder E.H. et al., 1993). Přesný mechanismus vlivu na vznik ACH není dosud znám, pravděpodobná je interakce s beta amyloidem. Přítomnost *APOE* ε4 alely v genotypu má informativní, nikoliv prediktivní hodnotu.

1.8.4.6 Vyšetření prostorové orientace

Jedním z časných příznaků ACH je porucha orientace v prostoru (Mapstone M. et al., 2003, Monacelli A.M., 2003). Nejprve bývá postiženo učení se novým prostorovým vztahům, pacient se ztrácí v méně známém prostředí, například při procházkách městem nebo nakupování. Omezuje-li svůj pohyb na bydliště a jeho okolí, může proto toto postižení zůstat dlouho nepoznáno. Při další progresi onemocnění však selhává i prostorová orientace v prostředí dobře známém, včetně vlastního bytu. Při orientaci v prostoru můžeme pozici cílového místa určovat vzhledem k vlastní poloze (egocentrická navigace) či vzhledem k jinému orientačnímu bodu (allocentrická navigace).

1.8.4.6.1 Allocentrická navigace

Je orientace podle vnějších orientačních bodů a prostorových vztahů, u lidí zpravidla zrakových, ale i sluchových či čichových. Je příkladem deklarativní paměti. Podstatou allocentrické navigace je vytváření kognitivních map, které představují vnitřní reprezentaci prostoru – obsahují informace o vzájemných prostorových vztazích mezi orientačními body v prostředí a poloze subjektu (Tolman E.C., 1948). Kognitivní mapy umožňují plánování nejvýhodnější trasy k dosažení cíle a to i v případě, že daná trajektorie ještě nebyla použita (Péruch P. et al., 2000, Maguire E.A. et al., 1996). Tento druh prostorové navigace je závislý na hipokampu, zejména pravém a proto se předpokládá jeho poškození již v nejčasnějších stádiích ACH (Burgess N. et al., 1999, Hartley T. et al., 2003).

1.8.4.6.2 Egocentrická navigace

Je orientace v prostoru vzhledem k vlastní poloze těla - výchozímu bodu trajektorie za použití informací z proprioreceptorů na trupu i končetinách a informací z vestibulárního ústrojí. Využívá informace o vzdálenostech a úhlech ve vztahu k vlastní poloze těla. Tento typ orientace umožňuje se pohybovat ve tmě. Egocentrická orientace funguje nezávisle na

hipokampu, je funkcí parietálního kortexu a nucleus caudatus (Maguire E.A. et al., 1998, Hartley T. et al. 2003).

1.8.4.6.3 Morrisovo vodní bludiště

Bylo vytvořeno v roce 1981 Morrisem (Morris R.G.M., 1981) jako nástroj pro testování prostorové navigace a paměti u potkanů. Jedná se o kruhový bazének naplněný zakalenou vodou s plošinkou (ostrůvkem) uprostřed jednoho z kvadrantů. Potkan, který je vypuštěn do vody, je nucen plavat tak dlouho, dokud nenajde ostrůvek, na kterém si odpočine. Ten může být viditelný nad vodou či skrytý pod vodou, potkan rovněž může využívat orientačních bodů v okolí. Pokusem bylo dokázáno, že potkani jsou schopni vytvářet na hipokampu závislé kognitivní mapy.

1.8.4.6.4 Blue Velvet Arena (BVA)

Je lidská varianta Morrisova vodního bludiště, která byla vytvořena v Laboratoři neurofyzologie paměti Akademií věd České republiky (Stepankova K. et al., 2003). Jedná se o kruhový otáčecí disk o průměru 2,8 metru, obklopený a zastřešený oponou z modrého sametu. Nad středem je umístěna kamera snímající trajektorii testovaných osob. Zařízení umožňuje testovat allocentrickou i egocentrickou navigaci. Vyvíjené počítačová verze umožňuje širší používání tohoto vyšetření. Běžné neuropsychologické baterie neobsahují testy, které by prostorovou orientaci a paměť selektivně a cíleně testovaly.

1.8.5 Léčba ACH

Dostupná léčba ACH je zatím pouze symptomatická, základními léky jsou inhibitory cholinesterázy a memantin.

1.8.5.1 Inhibitory cholinesterázy

Inhibitory cholinesterázy (ChEI) – donepezil, rivastigmin a galantamin jsou léky první linie ACH. Blokováním enzymu cholinesterázy zvyšují množství ACh v synaptických štěrbinách. Efekt ChEI na kognitivní funkce, soběstačnost pacienta i celkový outcome byl opakovaně prokázán placebo-kontrolovanými studiemi u lehké až středně pokročilé ACH (Birks J. et Harvey R.J., 2006). Malé množství dat srovnávajících efekt těchto tří léků

neumožňuje prokázat lepší účinek některého z nich. Léky bývají dobře tolerovány, nejčastějšími nežádoucími účinky jsou gastrointestinální obtíže. Intolerance obvykle nebývá zkřížená pro všechny léky skupiny. Opatrnosti je třeba u pacientů se supraventrikulární bradykardií.

1.8.5.2 Memantin

Jedná se o nekompetitivního antagonistu N-metyl-D-aspartátových (NMDA) receptorů. Memantin blokuje chronickou hyperaktivaci těchto receptorů, která se pravděpodobně podílí na klinických příznacích i etiopatogenezi ACH. Účinek na kognitivní funkce byl prokázán ve všech stádiích ACH, efekt na aktivity běžného denního života, chování a celkový outcome pouze u středně pokročilých a pokročilých stádií (Burns A. et O'Brien J., 2006). Memantin bývá dobře tolerovaný. Prospěšnost současné léčby ChEI a memantinem nebyla dosud jednoznačně prokázána.

1.8.5.3 Další léčebné postupy

Studie s vitamínem E, Ginkgo bilobou, piracetamem, selegilinem, nesteroidními antirevmatiky a dalšími látkami neprokázaly jejich přesvědčivý efekt. V současné době probíhají klinické studie s léky ovlivňující patogenezi ACH (tzv. disease modifying drugs) jako je imunizace proti beta-amyloidu. Nadějně se rovněž jeví kognitivní trénink a rehabilitace. Součástí léčby ACH je i ovlivňování neuropsychiatrických symptomů.

1.9 Frontotemporální lobární degenerace

FTLD postihuje mladší jedince než ACH, obvyklý začátek nemoci je ve věku 45-65 let. Ve věkové skupině do 65 let je druhou nejčastější příčinou demence po ACH. Jedná se o klinicky i etiopatogeneticky různorodou skupinu onemocnění postihující převážně frontální a/nebo temporální laloky a klinicky se projevující zejména poruchou chování a/nebo řeči. Stejně jako ACH, je i FTLD kortikální demencí. Behaviorální varianta frontotemporální demence (bvFTD), zvaná též frontální varianta či pouze frontotemporální demence, je charakterizovaná dominující poruchou chování, změnami osobnosti a postižením exekutivních funkcí. Tvoří 5-10% všech demencí. Jazyková varianta, rovněž nazývána primární progresivní afázie (PPA) se dále dělí na primární nonfluentní afázii (PNFA) a

sémantickou demenci (SD). PNFA je charakterizována progredující expresivní fatickou poruchou, SD dominující poruchou pojmenování a porozumění, ale i vizuálního poznávání předmětů a tváří (Neary et al., 1998). Někteří autoři rozlišují ještě třetí podtyp PPA, tzv. logopenickou progresivní afázi (LPA), pro kterou je typická pomalá řeč v důsledku obtížného hledání správných slov a poruchy syntaxe (Gorno-Tempini M.L. et al., 2004, Mesulam M. et al., 2009). V nedávné době byly do skupiny FTLD zařazeny i dva parkinsonské syndromy spojené s demencí – progresivní supranukleární paralýza (PSP) a kortikobazální degenerace (CBD) (McKhann G.M. et al., 2011). Jejich připojení do FTLD rodiny odráží společný histopatologický podklad - hromadění hyperfosforylovaný tau-proteinu. FTLD může být rovněž doprovázeno onemocněním motoneuronu (motor neuron disease – MND) (Neary D. et al., 1990).

1.9.1 Etiopatogeneze

Chápání patogenetické podstaty FTLD se velmi rychle vyvíjí a mění. Současný koncept (Mackenzie I.R. et al., 2010) rozděluje FTLD dle klíčového proteinu ukládaného do specifických inkluzí na tauopatie vzniklé hyperfosforylací tau-proteinu obdobně jako u ACH a ubikvitinopatie. Nedávno byla tato klasifikace doplněna o protein TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43), který hraje klíčovou roli u non-tau FTLD i u FTLD spojené s MND (FTLD-MND). Tauopatie (FTLD-tau) tvoří 45% případů FTLD, 45–50% případů FTLD je asociováno s ubiquitin-pozitivními, TDP-43-pozitivními inkluzemi (FTLD-TDP), 5-10% je ubiquitin-pozitivní, TDP-43-negativní a 5–10 % FTLD případů je ubiquitin-pozitivní, TDP-43-negativní, FUS-pozitivní - spojeno s mutací genu kódujícím fused in sarcoma (FUS) protein (Cairns N.J. et al., 2007, Rohrer J.D. et al., 2001, Snowden J.S. et al., 2011).

Až 25% případů FTLD tvoří hereditární formy. Častou mutací je mutace *tau* genu (Poorkaj P. et al., 1998, Baker M. et al., 2006) a *progranulín* genu (Cruts M. et al., 2006). Nově byla objevena genová mutace na 9. chromozomu (*C9orf72* gen), která je pravděpodobně příčinou asi 12% familiárních forem FLTD (Dejesus-Hernandez M. et al., 2011, Renton A.E. et al., 2011).

Neurodegenerativní proces u bvFTD postihuje nejprve frontální kortikální a paralimbické oblasti, obvykle symetricky (Frisoni G.B. et al., 1999, Seeley W.W. et al. 2008), v pokročilých stádiích se šíří do zadních temporálních a parietálních oblastí (Schroeter M.L. et al., 2008). Změny u PPA (zejména PNFA) jsou asymetrické s převažujícím postižením

dominantní hemisféry. V případě PNFA je maximum změn lokalizováno na konvexitě inzuly a v zadní části frontálního laloku (Josephs K.A. et al., 2006, Nestor P.J. et al., 2003), u SD je postižena zejména přední část temporálního laloku a struktury limbické oblasti (Gorno-Tempini M.L. et al., 2004, Schroeter M.L. et al., 2007). S progresí SD se přidávají další struktury obou temporálních laloků, inzuly a ventromediální část frontálního laloku (Brambati S.M. et al., 2009), zatímco u PNFA dochází k postižení frontálního, horní části temporálních a přední části parietálních laloků. (Turner R.S. et al., 1996). PSP bylo považováno za onemocnění především hlubších mozkových struktur postihující bazální ganglia, mozkový kmen, diencefalon, mozeček a subkortikální oblasti (Litvan I. et al., 1996). V poslední době ale přibývají důkazy, že součástí nemoci je i postižení kortikálních oblastí, zejména frontálního a temporálního laloku (Rohrer J.D. et al., 2010, Giordano A. et al., 2013).

1.9.2 Kritéria

Kritéria pro diagnózu FTLD (bvFTD, SD a PNFA) byla vytvořena v roce 1998 (Neary D. et al., 1998). Pro stanovení diagnózy je vždy nutné splnění všech hlavní kritérií.

1.9.2.1 Behaviorální varianta frontotemporální demence

Hlavní kritéria:

- plíživý začátek a pozvolná progresse
- časná deteriorace sociálního chování
- časně změny chování a neschopnost jeho regulace
- časně emoční oploštění
- časná ztráta náhledu

Podpůrná kritéria:

- chování - pokles péče o osobní hygienu, mentální rigidita, roztěkanost, poruchy příjmu potravy, perseverace a stereotypní chování, utilizační chování
- řeč - porucha spontaneity, stereotypní řeč, echolálie, perseverace, mutismus
- fyzikální nálezy - primitivní reflexy, inkontinence, akinézie, rigidita, tremor, hypotenze nebo nestabilní krevní tlak

- výsledky vyšetření - neuropsychologické: významné postižení v testech zaměřených na frontální lalok, absence těžší amnézie, afázie nebo vizuospaciálního postižení; normální nález na EEG; dominující postižení frontálních a/nebo předních temporálních struktur na strukturálních nebo funkčních zobrazovacích metodách.

Pro nízkou senzitivitu Nearyho kritérií (36-78.9%), vypracovalo v roce 2011 konsorcium „the International Behavioural Variant Frontotemporal Dementia Criteria Consortium (FTDC)“ nové kritéria pro bvFTD (Rascovsky K. et al., 2011):

K diagnóze možné bvFTD je nutné splnění minimálně tří těchto kritérií.

- časná desinhibice chování
- časný rozvoj apatie
- časná ztráta empatie
- časný rozvoj perseverace, stereotypního, kompulsivního nebo rituálního chování
- změny v příjmu potravy
- neuropsychologický profil zahrnující poruchu exekutivních funkcí s relativním ušetřením paměti a vizuospaciálních funkcí

Pro diagnózu pravděpodobné bvFTD musí být kromě splnění kritérií pro možnou bvFTD, splněno následující:

- významný pokles soběstačnosti udávaný pečovatelem či prokázaný pomocí dotazníků Clinical Dementia Rating Scale nebo Functional Activities Questionnaire scores
- nálezy na zobrazovacích metodách konzistentní s bvFTD (přítomnost 1 z následujících):
 - atrofie frontálního laloku a/nebo přední části temporálního laloku na MRI nebo CT
 - hypoperfúze nebo snížený metabolismus frontálního a/nebo přední části temporálního laloku detekovaný pomocí PET nebo SPECT vyšetření.

Definitivní diagnóza bvFTD musí být potvrzena histopatologicky nebo geneticky.

1.9.2.2 Primární nonfluentní afázie

Hlavní kritéria:

- plíživý začátek a pozvolná progresse
- nonfluentní spontánní řeč s přítomností minimálně jednoho z následujících - agramatismy, fonemické parafázie, anomie

Podpůrná kritéria:

- řeč - koktání, orální apraxie, porucha opakování, alexie, agrafie, perseverace, v časně fázi zachované rozpoznání významu slov, pozdní mutismus
- chování - v časně fázi zachování sociálních schopností a dovedností, v pozdějších stádiích změny obdobné projevům u bvFTD
- fyzikální nálezy - pozdní kontralaterální primitivní frontální reflexy, akineze, rigidita, tremor
- vyšetření – neuropsychologické: nonfluentní afázie s absencí závažnější poruchy paměti a vizospaciálního postižení; normální nález nebo lehké asymetrické zpomalení na EEG; asymetrické postižení dominantní (obvykle levé) hemisféry na strukturálních nebo funkčních zobrazovacích metodách

1.9.2.3 Sémantická demence

Hlavní kritéria:

- plíživý začátek a pozvolná progresse
- poruchy řeči charakterizované fluentní neobsažnou mluvou, ztráta významu slov projevující se poruchou pojmenování, sémantickými parafáziemi *a/nebo*
- zrková agnózie - prozopagnózie *a/nebo* asociační agnózie
- zachovaná schopnost obkreslit jednoduchý obrázek, neporušená základní percepce
- intaktní opakování jednotlivých slov
- neporušená schopnost číst nahlas a psát podle diktátu jednoduchá slova

Podpůrná kritéria:

- řeč - mluvení bez přestávek, idiosynkratické používání slov, absence fonemických parafrází, porucha čtení a psaní liší-li se psaný tvar slova od vyslovovaného, zachovalá schopnost počítat
- chování - ztráta empatie, zaujatost, parsinomie (abnormální zabývání se penězi)
- fyzikální nálezy - absence nebo pozdní rozvoj primitivních reflexů, akinézie, rigidita, tremor
- vyšetření – neuropsychologické: těžká sémantická porucha projevující se poruchou porozumění a pojmenování a/nebo poznáváním tváří a předmětů, zachování fonetiky a větné skladby, zachovalé prostorové funkce, výrazněji neporušena percepce a paměť; normální EEG; převažující symetrické či asymetrické postižení předních částí temporálních laloků na strukturálních nebo funkčních zobrazovacích metodách

Podpůrné znaky pro diagnózu FTLD:

- nástup nemoci před 65 rokem
- pozitivní rodinná anamnéza u příbuzného 1. stupně
- poruchy polykání, svalová slabost a fascikulace (odpovídající současnému MND)

Vylučující kritéria:

- náhlý začátek a skokový průběh, úraz hlavy v počátku obtíží, časná těžká amnézie, postižení prostorové orientace, logoklonie, myoklonus, centrální parézy, mozečková ataxie, choreoatetóza, převažující postcentrální nález či víceložiskové postižení na zobrazovacích metodách, laboratorně prokázané metabolické nebo zánětlivé onemocnění

Relativními vylučující kritéria:

- chronický alkoholismus, nekorigovaná hypertenze a anamnéza cévního onemocnění - například ischemická choroba srdeční nebo klaudikace

1.9.3 Progresivní supranukleární obrna

Progresivní supranukleární obrna (PSP) se označuje rovněž jako syndrom Steeleho, Richardsona a Olszewského. Typický pro PSP je nástup nemoci ve věku nad 40 let a její postupná progrese. Charakteristickým projevem je paréza vertikálního pohledu, typicky směrem dolů s časnějším postižením volního pohybu či zpomalení vertikálních sakád a posturální instabilita s pády zejména směrem dozadu (retropulze). Výrazně bývá vyjádřen extrapyramidový akineto-hypertonický syndrom s axiální převahou rigidity s hyperextenzí šíje, časně se rozvíjí dysfagie a dysartrie a kognitivní postižení zahrnující zejména apatii, poruchu abstraktního myšlení, snížení verbální fluence, stereotypie, perseverační tendence a bradypsychismus. Typická je malá nebo žádná odpověď na levodopu. Tyto projevy odrážejí i NINDS-SPSP kritéria (Litvan I. et al., 1996). Obdobně jako u předchozích typů demencí rozlišují diagnózu možnou, pravděpodobnou a definitivní. Definitivní diagnóza je možná až post mortem průkazem tau-pozitivních inkluzí. Klinická diagnostika může být doplněna typickými nálezy na MRI s atrofií mezencefala („příznak kolibříka“).

Poslední výzkumy ukazují, že PSP je heterogenní skupinou, co se klinických projevů i lokalizace patologických změn týče. Bylo prokázáno, že existují formy etiopatogeneticky odpovídající PSP s klinickými projevy typickými pro PN, včetně dobré odpovědi na levodopu (Williams D.R. et al., 2005). Zároveň přibývají důkazy, že pacienti s PSP mohou mít kortikální atrofii zejména frontálně a temporálně způsobující výraznější kognitivní deficit (Giordano A. et al., 2013, Rohrer J.D. et al., 2010).

1.9.4 Kortikobazální degenerace

Kortikobazální degenerace (CBD) je druhým parkinsonským syndromem, který je pro přítomnost tau-pozitivních inkluzí řazen do rodiny FTLD. CBD je klinicky charakterizována rozvojem hybného či kognitivního postižení, v průběhu 2-3 let se obvykle vyvinou příznaky oba, které odpovídají dominujícímu postižení bazálních ganglií a parietálního laloku. Obdobně jako u PSP je typická absence reakce na levodopu. Typická je rigidita, často iniciálně pouze na jedné končetině, třes je méně častý. Bývá apraxie, příznak „cizí ruky“, myoklonus. Z kognitivního postižení se objevují zejména poruchy fatických a exekutivních funkcí a změny chování a osobnosti. Jedná se o vzácné onemocnění.

1.10 Lewy body demence

Lewy body demence (LBD) zahrnuje dvě jednotky – demenci s Lewyho tělísky (DLB) a demenci u Parkinsonovy nemoci (PND). LBD je klinicky charakterizována přítomností parkinsonismu a demence, k rozlišení obou jednotek je stěžejní časové hledisko. Objeví-li se demence před nebo do jednoho roku po rozvoji hybných symptomů parkinsonismu, hovoříme o DLB. Nastoupí-li demence později, typicky až v pozdějších stádiích nemoci, jedná se o PND. Prevalence demence u pacientů s PN je více než 80% (Hely M.A. et al., 2008). Obě nemoci se liší také v dalších charakteristikách. DLB začíná obvykle ve vyšším věku, mívá rychlejší průběh, parkinsonské projevy mohou být vyjádřeny jen minimálně, stejně jako efekt levodopy. Hlavním symptomem DLB jsou halucinace, zejména zrakové, které jsou u PND vedlejším příznakem. Pro obě jednotky je patognomická porucha paměti s efektem nápovědy a porucha pozornosti, exekutivních a vizuospeciálních funkcí. Kognitivní schopnosti jsou typicky kolísající. Charakteristické je rovněž abnormální chování v REM spánku a výrazná senzitivita na neuroleptika. Objevují se i změny osobnosti a chování (Emre M. et al., 2007; McKeith I.G. et al., 2005).

Etiopatogeneticky patří LBD do skupiny synukleinopatií. Alfa-synuklein je protein, který se za normálních okolností účastní synaptického transportu a dalších procesů. Za patologických okolností mění svou konformaci na nedegradovatelnou bílkovinu, která spolu s dalšími proteiny (např. ubiquitinem a proteinem p62) tvoří intracelulární inkluze, tzv. Lewyho tělíska. Nachází se zejména v mozковém kmeni, bazálních gangliích, limbickém systému a mozkové kůře, s určitými odlišnostmi mezi oběma subjednotkami (Lennox G. et al., 1989, McKeith I.G. et al., 2005).

1.11 Vaskulární demence

VaD je charakterizována postižením paměti a minimálně dvou dalších kognitivních domén, které vedou k omezení v běžných denních aktivitách. Součástí diagnostických NINDS-AIREN kritérií pro VaD (Román G.C. et al., 1995) je dále:

- přítomnost dalších neurologických ložiskových příznaků
- přítomnost vaskulárních změn na zobrazovacích metodách (CT nebo MRI)
- rozvoj demence do 3 měsíců po prokázáném iktu či náhlé zhoršení kognitivních funkcí nebo kolísavá, postupná progresse kognitivní deteriorace

VaD zahrnuje tři patogeneticky i klinicky odlišné jednotky:

- CMP v kognitivně strategické oblasti - ischemie či krvácení, které se klinicky projeví poruchou funkce postižené mozkové struktury
- multiinfarktová demence (MID) - následek opakovaných drobných mozkových příhod. Pro MID je charakteristické skokové zhoršování kognitivních funkcí až do obrazu těžké kortiko-subkortikální demence a přítomnost dalších ložiskových neurologických příznaků. Obdobně jako u předchozího typu se postižení jednotlivých kognitivních domén liší podle lokalizace vaskulárních změn.
- subkortikální ischemická leukoencefalopatie - onemocnění vznikající na podkladě poškození malých cév. Je prototypem subkortikální demence s dominujícím dysexekutivním syndromem. Objevují se i další neurologické příznaky, typická je přítomnost parkinsonismu dolního typu. Průběh je plíživý, mohou se však objevovat drobná skoková zhoršení.

K odlišení VaD a demence neurodegenerativní etiologie slouží Hachinského ischemická škála se senzitivitou 89% a specificitou 89,3% odlišení VaD od ACH (Moroney J.T. et al., 1997). V souvislosti se zlepšující se diagnostikou demencí neurodegenerativní etiologie klesá prevalence VaD, jež nyní představuje přibližně 10% demencí u pacientů nad 65 let.

1.12 Normotenční hydrocefalus

Normotenční hydrocefalus (NPH) je typem komunikujícího hydrocefalu. Je charakterizovaný rozšířením komorového systému bez známek zvýšeného intrakraniálního tlaku. Klinicky se manifestuje typickou trias: demence, porucha chůze a močová inkontinence (Adams R.D. et al., 1965). Demence je u NPH subkortikálního typu s poruchou exekutivních funkcí, bradypsichismem, apatií, poruchou pozornosti a paměti zejména ve výbavnosti. Onemocnění je řešitelné zavedením ventrikuloperitoneálního shuntu, z uvedené trias má však na demenci nejmenší vliv. Zlepšení kognitivních schopností po jeho implantaci v literatuře kolísá mezi 30–80%.

1.13 Další příčiny demence

Demence může být způsobená také dalšími onemocněními:

- metabolické poruchy - Wilsonova choroba a další geneticky podmíněná onemocnění, hypotyreóza, porucha funkce nadledvin, uremická a jaterní encefalopatie, vitamínové deficiency – zejména B12
- intoxikace - alkoholová demence, průmyslové intoxikace, farmakologicky navozené demence - tricyklická antidepresiva, anticholinergní antiparkinsonika, benzodiazepiny, cytostatika, některá neuroleptika 1. generace a spasmolytika
- infekce - HIV, syfilis, Lymeská borelióza, nádory
- traumata
- prionová onemocnění – například Creutzfeldtova-Jakobova choroba

Spolu s NPH tvoří tzv. sekundární demence.

2 Vědecká otázka a cíle práce

Cílem vědecké práce bylo nalézt markery, který by umožnily:

- nalézt v heterogenní skupině pacientů s MCI jedince se zvýšeným rizikem konverze do demence
- odlišit osoby s počínající ACH od jedinců v časných stádiích demencí jiné etiologie

3 Hypotéza

Hypotézy, které byly stanoveny a testovány, jsou následující:

Čichová identifikace:

- K poruše čichových funkcí dochází i u demencí nealzheimerovské etiologie.
- Postižení čichové identifikace je u demencí ACH i nealzheimerovské etiologie přítomno již ve stádiu MCI.

Rozpoznávání emocí z výrazu tváře:

- Postižení rozpoznávání emocí z výrazu tváře je u ACH přítomno již ve stádiu MCI.
- Toto postižení souvisí s poruchou kognitivních funkcí.
- Rozpoznávání tváří v časných stádiích ACH postiženo není.

Prostorová navigace:

- Porucha prostorové navigace, zejména na hipokampu závislé allocentrické složky, je u ACH přítomna již 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

Sběr dat probíhal v Kognitivním centru při Neurologické klinice 2. LF UK a FN Motol. Bylo vyšetřeno 75 pacientů s aMCI, 32 s naMCI, 26 s ACH, 9 s bvFTD, 13 s PPA, 8 s

PSP a 28 zdravých kontrol. Část pacientů s PSP ($n = 4$) byla vyšetřena na 1. neurologické klinice Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně. Výzkum byl schválen etickou komisí a všechny osoby zařazené do projektu podepsaly informovaný souhlas. Soubor zdravých, věkově odpovídajících kontrolních osob byl tvořen příbuznými pacientů, zaměstnanců, frekventantů University třetího věku na 2. LF UK a osob získaných na základě inzerce v médiích. U všech osob byla odebrána podrobná anamnéza a podstoupily neurologické vyšetření, laboratorní screening k vyloučení sekundárních příčin demence, zobrazení mozku metodou MRI nebo CT a podrobné neuropsychologické vyšetření. U části pacientů byla rovněž provedena lumbální funkce s odebráním markerů neurodegenerace. V rámci výzkumu pacienti dále podstoupili vyšetření čichové identifikace testem Motol Hospital Smell Test (MHST) a část pacientů i testem University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT), testy rozpoznávání emocí z výrazu tváře s použitím obrázků ze série Ekmana a Friesena, vyšetření rozpoznávání známých tváří, vyšetření prostorové orientace a paměti v BVA a počítačovou verzi těchto testů.

6 Využití a přínos výsledků

Získaná data rozšiřují rychle narůstající znalostí o klinických projevech ACH a dalších demencí a možnostech jejich časně a diferenciální diagnostiky.

7 Časový harmonogram postupu experimentální práce

V rámci vědecké práce jsem se začlenila do rozvíjejícího se týmu vedeného doc. MUDr. Jakubem Hortem Ph.D. V prvním roce studia jsem si osvojovala metodiku vědecké práce a zároveň se věnovala vyšetřování pacientů neuropsychologicky, vyšetřování čichové identifikace testem MHST a testování rozpoznávání emocí z výrazů tváře a identifikace známých tváří. Zároveň jsem se seznamovala s problematikou BVA. V těchto vyšetřeních jsem pokračovala i v dalších letech mého postgraduálního studia. V druhém roce studia se nám díky podpoře grantu GAUK podařilo získat mezinárodně uznávaný test UPSIT a dále vyšetřovat čichovou identifikaci i tímto testem. V roce 2008 jsem publikovala review a následně i svou první originální práci týkající se postižení čichu u demencí různých etiologií. Dále jsem se věnovala vyšetřování pacientů, vyhodnocování výsledků a přípravě publikací

završenou přijatým článkem o čichové identifikaci u různých subtypů FTLD v posledním roce studia.

8 Články

8.1 Články k tématu - abstrakta

8.1.1 Odor identification in frontotemporal lobar degeneration subtypes

(Magerova H., 2014)

Úvod: Postižení čichové identifikace je známým příznakem několika neurodegenerativních onemocnění. Přestože jsou u FTLD postiženy struktury nezbytné pro zpracování čichového podnětu, existuje jen minimální množství dat o čichu u těchto pacientů.

Metodika: Vyšetřili jsme 9 pacientů s bvFTD, 13 s PPA - z toho 7 s PNFA a 6 s SD a 8 PSP pacientů testem čichové identifikace MHST vyvinutém na naší klinice. Tento test obsahuje 18 vůní a probíhá metodou multiple-choice.

Výsledky: Ve srovnání s kontrolní skupinou (n=15) jsme zjistili významné postižení čichové identifikace u všech subtypů FTLD ($p < .05$). Rozdíly mezi jednotlivými podskupinami nebyly významné. Neprokázáli jsme žádnou korelaci mezi výsledky čichové identifikace a neuropsychologickými testy.

Závěr: Naše data naznačují, že porucha čichové identifikace je častým příznakem FTLD a je způsobena spíše poškozením čichových struktur než kognitivním postižením.

8.1.2 Přínos vyšetření čichu v časně diagnostice demencí neurodegenerativní etiologie

(Magerová H., 2008)

Úvod: Cílem předkládané práce je zjistit míru a prognostický význam postižení čichu u nejčastěji se vyskytujících demencí neurodegenerativní etiologie a u pacientů v prodromálních stádiích těchto onemocnění. Zároveň předkládáme námi vyvinutý nový test čichové identifikace – The Motol Hospital Smell Test (MHST).

Metodika: Do souboru bylo zařazeno 138 osob. Na základě neuropsychologického vyšetření a vyšetření mozku magnetickou rezonancí byli rozčleněni do skupin: ACH, FTLD, aMCI a

naMCI, subjektivní porucha paměti (SMC) a kontrolní skupina. K vyšetření čichové identifikace byl užit MHST a UPSIT.

Výsledky: Čichová identifikace byla v porovnání s kontrolní skupinou postižena u ACH ($p < 0,001$), FTLD ($p < 0,001$) a aMCI ($p < 0,01$). Nalezený rozdíl mezi naMCI a kontrolní skupinou nebyl statisticky signifikantní ($p > 0,05$). Skupina SMC skórovala na úrovni kontrol. Výsledky MHST korelovaly s UPSIT ($r = 0,68$, $p < 0,0005$).

Závěry: Lehčí postižení čichu u aMCI oproti ACH a neporušená čichová identifikace u naMCI jsou ve shodě s hypotézou, že aMCI představuje prodromální stadium ACH, zatímco naMCI konvertuje typicky v jiné druhy demence. Výsledky získané pomocí MHST a UPSIT dokazují, že specifická a senzitivita testů pro stanovení poruchy čichové identifikace je srovnatelná.

8.1.3 Olfactory identification in amnesic and non amnesic mild cognitive impairment and its neuropsychological correlates

(Vyhnalek M., 2014)

Úvod: Porucha čichové identifikace je typickým nálezem u aMCI, kde je považována za důsledek rozvíjející se ACH. Naopak málo informací je známo o čichové identifikaci u naMCI. Cílem studie bylo (a) porovnat tíži čichového deficitu u pacientů s aMCI, naMCI, ACH a zdravých osob a (b) zjistit vztah mezi čichovou identifikací a postižením kognitivních funkcí u aMCI a naMCI.

Metodika: Testem MHST jsme vyšetřili 75 pacientů s aMCI, 32 s naMCI, 26 pacientů s ACH a 27 zdravých osob. Všechny osoby podstoupily podrobné neuropsychologické vyšetření.

Výsledky: Po korekci na věk a pohlaví se pacienti s aMCI a naMCI v čichové identifikaci se nelišili. Obě skupiny skórovaly hůře než kontrolní skupina ($p < 0,001$), ale lépe než pacienti s ACH ($p < 0,001$). U pacientů s aMCI bylo vyšší skóre v MMSE, testech verbální i nonverbální paměti a vizuospeciálních funkcí spojeno s lepším výsledkem čichové identifikace. Naopak u pacientů s naMCI jsme neprokázali souvislost s žádným z neuropsychologických testů.

Závěr: Čichová identifikace je ve stejné tíži postižena u pacientů s aMCI i naMCI. Čichový deficit je úměrný kognitivnímu postižení u pacientů s aMCI ale ne u pacientů s naMCI.

8.1.4 Recognition of facial emotional expression in amnesic mild cognitive impairment

(Varjassyová A., 2012)

Úvod: Testovali jsme hypotézu, že pacienti s aMCI mají poruchu rozpoznávání emocí z výrazu tváře.

Metodika: Bylo vyšetřeno celkem 50 osob splňujících vstupní kritéria, 10 bylo následně ze studie vyřazeno z důvodu zisku více než 5 bodů v dotazníku deprese (Geriatric Depression Scale). 22 pacientů splnilo kritéria pro aMCI, z toho bylo 10 pacientů s SD-aMCI a 12 s MD-aMCI. 18 osob nemělo kognitivní postižení. Všechny osoby zařazené do studie podstoupily neurologické a neuropsychologické vyšetření a vyšetření rozpoznávání emocí z výrazu tváře a identifikace známých tváří.

Výsledky: V kontrolní skupině jsme prokázali negativní korelaci mezi identifikací známých tváří a MMSE a pozitivní korelaci mezi výsledky testů identifikace známých tváří a exekutivních funkcí. Ve skupině pacientů s aMCI byla zjištěna korelace mezi testem rozpoznávání emocí z výrazu tváře a pozornosti a psychomotorickým tempem. Jiné korelace jsme neprokázali. V multinominální logistické regresi zahrnující věk, pohlaví a vzdělání zvyšovalo riziko diagnózy MD-aMCI horší skóre v testu rozpoznávání emocí z výrazu tváře, nikoliv v testu identifikace tváří (odds ratio [OR], 3.82; 95% interval spolehlivosti [CI], 1.05–13.91; $p = 0.042$). Tato spojitost nebyla vysvětlitelná postižením paměti či globálním kognitivním deficitem. Nezjistili jsme souvislost mezi postižením rozpoznávání emocí z výrazu tváře či identifikace známých tváří a SD-aMCI. (OR, 1.13; 95% CI, 0.36–3.57; $p = 0.836$).

Závěr: Výsledky ukazují, že MD-aMCI může být klinicky doprovázeno postižením rozpoznávání emocí z výrazu tváře při zachovalé identifikaci známých tváří. Výsledky podporují teorii, že se jedná o dvě samostatné kognitivní funkce.

8.1.5 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 porušenou prostorovou orientaci. Cílem studie bylo ověřit hypotézu, zda porucha prostorová navigace je časným příznakem u MCI pacientů, kteří představují počáteční stádium ACH.

Metodika: Do studie byli zařazeni pacienti s pravděpodobnou ACH (n = 21) a s MCI. Pacienti s MCI byli rozděleni dle Petersenových kritérií do skupiny SD-aMCI (n = 11), MD-aMCI (n = 31) a naMCI (n = 7). Skupina aMCI byla dále rozdělena podle Duboise na základě účinnosti nápovědy na výbavnost (cued recall) na podskupinu pacientů s poruchou paměti hipokampálního typu (HaMCI, n = 10) a nehipokampálního typu (NHaMCI, n = 32) a také dle přítomnosti *APOE* $\epsilon 4$ alely na podskupinu $\epsilon 4+$ (n = 12) a $\epsilon 4-$ (n = 30). Všichni pacienti a kontrolní skupina (n = 28) byli vyšetřeni v BVA. Součástí vyšetření byly subtesty zaměřené na egocentrickou a allocentrickou (na hipokampu závislou) navigaci.

Výsledky: Skupiny pacientů s ACH a MD-aMCI byly postiženy ve všech subtestech. Skupina pacientů s SD-aMCI byla postižena v subtestech zaměřených na allocentrickou navigaci. Výsledky pacientů s HaMCI se nelišily od pacientů s ACH a byly významně horší ve srovnání s pacienty s NHaMCI. Ve srovnání s $\epsilon 4-$ skupinou byla $\epsilon 4+$ skupina postižena stejně jako ACH.

Závěr: Pacienti s aMCI představují velmi heterogenní populaci. Vyšetření prostorové paměti a výbavnosti paměti po nápovědě může pomoci tyto pacienty klasifikovat. Pacienti s alelou *APOE* $\epsilon 4+$ mají výraznější deficit prostorové paměti než pacienti bez této alely.

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

(Laczó J., 2012)

Úvod: Vyšetření prostorové navigace v BVA testem hledání skrytého cíle (HGT, Hidden Goal Task) dokáže identifikovat pacienty s HaMCI. Postižení paměti hipokampálního typu je charakteristickým znakem ACH. Cílem této studie bylo porovnat výsledky reálné a počítačové verze HGT.

Metodika: Do studie bylo zařazeno 42 pacientů s aMCI, kteří byli dle klinických a neuropsychologických nálezů rozděleni do skupiny HaMCI (n = 10) a NHaMCI (n = 32). Výsledky byly porovnány s kontrolní skupinou (n = 28) a skupinou pacientů s ACH (n = 21).

Výsledky: Pacienti s HaMCI se tíží celkového kognitivního deficitu nelišili od pacientů s NHaMCI. Skupina pacientů s HaMCI však skórovala výrazně hůře v počítačové i reálné verzi HGT. Výsledky obou těchto verzí spolu silně korelovaly.

Závěr: Obě verze HGT mohou spolehlivě identifikovat pacienty s významným hipokampálním postižením. Počítačová verze HGT může být užitečným a relativně levným screeningovým nástrojem pro časnou detekci jedinců s vysokým rizikem rozvoje ACH.

8.2 Články k tématu – in extenso

9 Diskuse, závěr

9.1 K postižení čichu dochází i u demencí nealzheimerovské etiologie

Postižení čichu a zejména čichové identifikace u ACH již od velmi časných stádií nemoci je typickým nálezem a bylo prokázáno řadou autorů (Devanand D.P. et al., 2010, Gomez-Isla T. et al., 1996). Naproti tomu málo dat, často velmi rozporuplných, je k dispozici o čichových funkcích u jiných typů demence.

Lokalizace čichové dráhy a čichových center zejména ve frontálních a temporálních oblastech, které jsou nejvýrazněji poškozeny u FTLD, svědčí pro možný výskyt poruchy čichu u této nemoci. Na FTLD a jeho subtypy jsme proto v rámci našeho výzkumu soustředili maximální pozornost. Prokázali jsme poruchu čichové identifikace u celé nosologické jednotky i jejích testovaných podskupin (bvFTD, SD, PNFA, PSP). Předchozí studie prokázaly poruchu čichové identifikace u bvFTD a SD (Luzzi S. et al., 2007, Omar R. et al., 2013, Pardini M. et al., 2009, Piwnica-Worms K.E. et al., 2010). U ostatních podskupin jsou data neúplná nebo nejednotná.

Studie týkající se PNFA obsahovaly velmi malé soubory (Omar R. et al., 2013, McLaughlin N.C. et al., 2008, Olofsson J.K. et al., 2013), v některých případech se jednalo pouze o kazuistiky (Rami L. et al., 2007). Tato studie neprokázala poruchu čichové identifikace u jednoho vyšetřeného pacienta, který nicméně získal v UPSIT testu 19 bodů ze 40 a blížil se tak abnormálnímu výsledku. Naše data se shodují s nálezy jiných autorů (Omar R. et al., 2013, McLaughlin N.C. et al., 2008) popisujících postižení čichové identifikace u pacientů s PNFA. Recentní studie (Olofsson J.K. et al., 2013) zjistila izolované poškození pojmenování vůní. Schopnost přiřadit vůni správný název, pokud vyšetření probíhalo metodou multiple-choice i pojmenování předmětů bylo u těchto pacientů neporušeno. Autoři práce však použili test čichové identifikace obsahující pouze 8 vůní a i v této studii se výsledky blížily hranici pro deficit čichové identifikace. Vysvětlením těchto nesourodých výsledků je, že u PNFA dochází k poškození pouze asociačních čichových struktur (Olofsson J.K. et al., 2013) a rozsáhlejší léze je podmínkou ke klinicky manifestnímu čichovému deficitu.

Rozporuplné výsledky byly zjištěny i u PSP. Prvotní studie prokázaly intaktní čichové funkce u tohoto onemocnění, což bylo považováno za možný marker odlišení PN od atypických parkinsonských syndromů (Doty R.L. et al., 1993, Wenning G.K. et al., 1995).

Další studie ale přinesly opačné výsledky (Müller A. et al., 2002, Silveira-Moriyama L. et al., 2010). Je možné, že nekonstantní postižení čichu u PSP je důsledkem nestejnoměrného postižení kortikální struktur u těchto pacientů. Této hypotéze odpovídá i silná korelace mezi postižením čichové identifikace a kognitivních funkcí, která byla prokázána předchozí studii (Silveira-Moriyama L. et al., 2010) a je podporována našimi daty. Průměrné MMSE u PSP pacientů v naší studii bylo 23 bodů.

Přestože je zřejmé, že struktury postižené u FTLD jsou důležité pro čichové funkce, nebyla stále jednoznačně zodpovězena otázka, do jaké míry se na čichovém deficitu u toho onemocnění podílí i poškození kognitivních funkcí. Absence korelace mezi výsledky testů čichové identifikace a vyšetřeními testujícími jednotlivé kognitivní domény v naší studii podporuje hypotézu, že deficit čichové identifikace je důsledkem přímého postižení čichových struktur a nikoliv kognitivního postižení. Tento závěr je podpořen i výsledky naší druhé studie, kde jsme neprokázali korelaci mezi čichovou identifikací a kognitivními funkcemi u pacientů s naMCI, z nichž pravděpodobně pacienti s FTLD vycházejí. Naproti tomu u pacientů s aMCI představujících spíše časně stádium ACH jsme tuto spojitost prokázali.

Naše studie potvrdila hypotézu, že postižení čichové identifikace není projevem specifickým pouze pro ACH, ale vyskytuje se i u demencí jiné etiologie.

9.2 Postižení čichu je u ACH i demencí nealzheimerovské etiologie přítomno již ve stádiu MCI

Postižení čichové identifikace je typickým nálezem u aMCI (Djordjevic J. et al., 2008, Lehrner J. et al., 2009), která nejčastěji představuje časně stádium ACH. Skupina aMCI byla zařazena do dvou našich prací týkajících se čichové identifikace, v obou studiích bylo toto postižení potvrzeno. Výraznější postižení čichové identifikace jsme prokázali u pacientů s MD-aMCI než u pacientů s SD-aMCI. Tento nález odpovídá hypotézám, že (a) MD-aMCI je pokročilejší stádium postižení s rozsáhlejším poškozením mozkových struktur a vyšším rizikem konverze do ACH (Manly J.J. et al., 2008) a (b) tíže čichového deficitu se zhoršuje s progresí ACH (Murphy C. et al., 1990).

Čichovou identifikaci u pacientů s naMCI jsme hodnotili ve dvou studiích. První práce z roku 2008 neprokázala deficit čichové identifikace oproti kontrolní skupině. Ve druhé práci z roku 2014 s rozšířeným souborem pacientů s naMCI jsme toto postižení prokázali. Tíže čichového deficitu u pacientů s naMCI se nelišila od skupiny aMCI. Tyto výsledky obdobně

jako rozporuplné výsledky předchozích studií (Lehrner J. et al., 2009, Westervelt H.J. et al., 2008, Devanand D.P. et al., 2010) pravděpodobně odrážejí heterogenitu skupiny naMCI, která zahrnuje pacienty v počátečních stádiích demencí různé etiologie (DLB, FTLD, VaD a další) s různě vyjádřenou přítomností, dobou vzniku i tíží čichového postižení. Získaná data nicméně ukazují, že postižení čichu není specifické pro časná stádia ACH, ale již ve stádiu MCI může být přítomno i u jiných typů demencí.

Intaktní čichovou identifikaci jsme prokázali u pacientů se SMC, tedy u pacientů, kteří mají subjektivní pocit zhoršování paměti, přitom však nesplňují kritéria pro MCI či demenci. Výsledky ukazují, že vyšetření čichové identifikace může pomoci odlišit tyto pacienty s nižším rizikem rozvoje ACH od výrazně rizikovějších pacientů s aMCI.

9.3 Postižení rozpoznávání emocí z výrazu tváře je u ACH přítomno rovněž ve stádiu MCI a souvisí s postižením dalších kognitivních domén

Porucha rozpoznávání emocí z výrazu tváře je dnes považována za jeden z doprovodných příznaků ACH. Příčinou tohoto postižení u ACH je pravděpodobně atrofie meziotemporálních struktur, zejména amygdaly (Adolphs R., 2002).

Existuje málo studií zabývajících se postižením rozpoznávání emocí z výrazu tváře u pacientů s MCI. Studie, které postižení rozpoznávání emocí z tváře neprokázaly, byly zatíženy výraznými limitacemi vycházejícími z malého počtu subjektů s aMCI (Bediou B. et al., 2009) či tím, že hlavní cíl studie byl zcela jiný (Henry J.D. et al., 2009). První robustnější studie Tenga a kolegů (Teng E. et al., 2007) zjistila přítomnost poruchy rozpoznávání emocí z výrazu tváře u pacientů s MD-aMCI, ale nikoliv u pacientů s SD-aMCI. Naše výsledky byly ve shodě s touto studií a svědčí pro možné postižení rozpoznávání emocí z výrazu tváře již v predementním stádiu ACH, přestože pravděpodobně až u pokročilejších stádií s rozsáhlejší mozkovou atrofií než například v případě deficitu čichové identifikace. Schopnost rozpoznávat familiaritu tváří u našich pacientů porušena nebyla. Tento nálezkoresponduje s teorií, že rozpoznávání emocí a identifikace tváří jsou dvě funkčně i neuroanatomicky oddělné podkategorie analýzy obličeje (Bruce V. et Young A.W., 1986, Haxby J.V. et al., 2000). Postižení identifikace tváří není časným projevem ACH.

Obdobně jako v případě čichové identifikace panují nejasnosti, zda je porucha rozpoznávání emocí z výrazu tváře primárním deficitem, nebo zda je ovlivněna postižením jiných kognitivních funkcí. V naší studii jsme prokázali korelaci s psychomotorickým

tempem a pozorností, což naznačuje možnou souvislost poruchy rozpoznávání emocí z výrazu tváře a kognitivním postižením.

9.4 Porucha prostorové navigace je u ACH přítomna již ve stádiu MCI, časněji je postižena navigace allocentrická

Porucha orientace v prostoru, která se projevuje nejprve v prostředí pro pacienta méně známém, je jedním z časných klinických projevů ACH (Mapstone M. et al., 2003, Monacelli A.M., 2003). Jak již bylo uvedeno v úvodu této práce, navigace v prostoru má dvě složky - allocentrickou, která je závislá na hipokampu a egocentrickou, která je funkcí parietálního kortexu a nucleus caudatus. Časně postižení hipokampu při ACH, které je přítomno již od druhého Braakova stádia (Braak H. et Braak E., 1991), svědčí pro možné časně postižení zejména allocentrické složky prostorové navigace.

V naší práci jsme testovali obě složky navigace u pacientů s ACH, naMCI a aMCI dále rozdělených podle kritérií Petersena (Petersen R.C. et al., 2004) a konceptu Duboise (Dubois B. et Albert M.L., 2004). Prokázali jsme postižení obou složek prostorové navigace u pacientů s ACH a MD-aMCI, ale pouze allocentrické složky u pacientů s SD-aMCI. Tento nálezn podporuje hypotézu, že porucha allocentrické navigace se objevuje ve velmi časných stádiích ACH a dříve než porucha egocentrické složky. Výraznější deficit prostorové navigace u pacientů s HaMCI odpovídá poškození hipokampu a je ve shodě s konceptem Duboise, že právě ve skupině těchto pacientů je nejvíce jedinců v počátečním stádiu ACH.

Uvedená data spolu s nálezem intaktní prostorové orientace u pacientů s naMCI podporují hypotézu, že porucha prostorová navigace a zejména její allocentrické složky je časným příznakem ACH a vyšetřování těchto funkcí může pomoci odhalit v heterogenní skupině pacientů s MCI jedince s vysokým rizikem konverze do ACH. Tento závěr je podporován i nálezem výraznějšího deficitu prostorové navigace u nosičů *APOE* ϵ 4 alely. Longitudinální studie jsou ale nezbytné k ověření této hypotézy.

Prostorovou navigaci jsme testovali i počítačovými testy HGT a prokázali jsme silnou korelaci mezi výsledky získanými vyšetřením v reálném a virtuálním prostředí. Toto zjištění by mohlo vést k vyšetřování prostorové navigace v klinické praxi v širším měřítku.

10 Souhrn

V souvislosti se stárnutím populace vzrůstá prevalence demencí, které se stávají závažným socioekonomickým problémem. Roste proto snaha o nalezení časných markerů těchto onemocnění, které by umožnily stanovení diagnózy ještě před rozvojem demence, tedy ve stádiu MCI. Pozornost se soustředí zejména na ACH, která je nejčastější příčinou demence a zároveň nejlépe ovlivnitelná v současnosti dostupnými léky.

Předkládaná práce rozšiřuje dosud známé poznatky v této oblasti. Naše data ukazují, že porucha identifikace čichových vjemů není příznakem specifickým pro ACH, ale objevuje se i u jiných demencí, kde může být rovněž přítomna již od časných stádií. Vyšetření čichové identifikace ale může pomoci odlišit pacienty s MCI (zejména aMCI) od jedinců se SMC, tedy pacienty rizikové pro rozvoj demence od osob méně rizikových. Vyšetření prostorové navigace a zejména její allocentrické složky, která je funkcí u ACH typicky velmi časně poškozeného hipokampu, se zdá být vhodným markerem ACH. Počítačová verze testů allocentrické navigace by pak mohla umožnit toto vyšetřování i v širší klinické praxi. Také postižení rozpoznávání emocí z výrazu tváře může být časným markerem ACH, nicméně pravděpodobně neumožní detekovat velmi časná stádia této nemoci.

11 Summary

The ageing of population leads to increase prevalence of dementias that are becoming a serious socio economic problem. These cause a growing effort for finding an early marker of these diseases that allows making diagnosis before developing dementia, already in the stage of MCI. The attention is focused mainly to AD that represents the most common type of dementia and is the most affected by currently available drugs.

The present thesis contributes to the existing literature in this field. Our data suggest that odor identification impairment is not a symptom specific for AD but it occurs as well in other dementias where it also can be found since the earlis stages of the disease. On the other hand, odor identification assessment may help to distinguish patients with MCI (especially aMCI), who are at high risk for developing AD from less risk SMC patients. The investigation of spatial orientation and especially on hippocampus-dependent allocentric navigation seems to be a suitable marker for AD. The computer version of allocentric navigation tasks may enable to use this assessment in wider clinical practice. Also facial emotion recognition may

be an early marker of AD; however, it probably does not allow to detect the very early stages of the disease.

12 Výchozí literatura

1. Adams RD, Fisher CM, Hakim S, et al. Symptomatic occult hydrocephalus with normal cerebrospinal-fluid pressure: a treatable syndrome. *New England Journal of Medicine* 1965;273(3):117-126.
2. Adolphs R, Tranel D, Damasio H, et al. Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature* 1994;372(6507):669-672.
3. Adolphs R. Neural systems for recognizing emotion. *Current opinion in neurobiology* 2002;12(2):169-177.
4. Adolphs R. Recognizing emotion from facial expressions: Psychological and neurological mechanisms. *Behav Cogn Neurosci Rev* 2002;1(1):21-62.
5. Albert MS, Cohen C, Koff E. Perception of affect in patients with dementia of the Alzheimer type. *Archives of Neurology* 1991;48(8):791-795.
6. Ansari KA, Johnson AJ. Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *Chronic Dis* 1975;28:493–497.
7. Arnaiz E, Almkvist O, Ivnik RJ et al. Mild cognitive impairment: a cross-national comparison. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1275–80.
8. Baddeley, A. Working memory. *Science* 1992;255(5044):556-559.
9. Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, et al. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature* 2006;442:916–919.
10. Bediou B, Ryff I, Mercier B, et al. Impaired social cognition in mild Alzheimer disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology* 2009;22(2):130-140.
11. Benson, D.F. Aphasia, Alexia, and Agraphia. *New York: Churchill Livingstone* 1979
12. Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;1.
13. Blair RJR, Morris JS, Frith CD, et al. Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain* 1999;122(5):883-893.
14. Blennow K, Hampel H. Cerebrospinal fluid markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003;2:605-613.

15. Boxer AL, Kramer JH, Du AT, et al. Focal right inferotemporal atrophy in AD with disproportionate visual constructive impairment. *Neurology* 2003;61(11):1485-1491.
16. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-259.
17. Brambati SM, Rankin KP, Narvid J, et al. Atrophy progression in semantic dementia with asymmetric temporal involvement: a tensor-based morphometry study. *Neurobiol Aging* 2009;30:103-111.
18. Bruce V, Young AW. Understanding face recognition. *Br. J. Psychol* 1986;77:305–327.
19. Burgess N, Jeffery KJ, O’Keefe J. The hippocampal and parietal foundations of spatial cognition. *Oxford, England: Oxford University Press* 1999.
20. Burns A, O’Brien J. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology* 2006;20(6):732-755.
21. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, et al. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol* 2007;114:5–22.
22. Corbetta M, Miezin FM, Dobmeyer S, et al. Selective and divided attention during visual discriminations of shape, color, and speed: functional anatomy by positron emission tomography. *The Journal of Neuroscience* 1991;11(8):2383-2402.
23. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993;261(5123):921-923.
24. Cruts M, Gijssels I, van der Zee J, et al. Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature* 2006;442:920–924.
25. Damasio AR, Damasio H. Cortical systems for retrieval of concrete knowledge: The convergence zone framework. *Large-scale neuronal theories of the brain* 1994;61-74.
26. Davies P, Maloney AJF. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer’s disease. *Lancet* 1976; 308(8000):1403.

27. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 2011;72:245–256.
28. Devanand DP, Folz M, Gorlyn M, et al. Questionable dementia: clinical course and predictors of outcome. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:321–328.
29. Devanand DP, Michaels-Marston KS, Liu X, et al.: Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1399-1405.
30. Devanand DP, Tabert MH, Cuasay K, et al. Olfactory identification deficits and MCI in a multi-ethnic elderly community sample. *Neurobiol Aging* 2010;31(9):1593-1600.
31. Djordjevic J, Jones-Gotman M, De Sousa K, et al. Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2008;29(5):693-706.
32. Doty RL, Bromley SM, Stern MB. Olfactory testing as an aid in the diagnosis of Parkinson's disease: development of optimal discrimination criteria. *Neurodegeneration* 1995;4:93–97.
33. Doty RL, Golbe LI, McKeown DA, et al. Olfactory testing differentiates between progressive supranuclear palsy and idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:962-965.
34. Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, et al. Smell identification ability: changes with age. *Science* 1984;226(4681):1441-1443.
35. Doty RL, Smith R, McKeown DA, et al. Tests of human olfactory function: principal components analysis suggests that most measure a common source of variance. *Percept. Psychophys* 1994; 56:701–707.
36. Dubois B, Albert ML. Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease?. *The Lancet Neurology* 2004;3(4):246-248.
37. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria. *The Lancet Neurology* 2007;6(8):734-746.
38. Dubois B. Prodromal Alzheimer's disease: a more useful concept than mild cognitive impairment? *Current Opinion in Neurology* 2000;13:367–369.

39. Duff K, McCaffrey RJ, Solomon GS. The Pocket Smell Test Successfully Discriminating Probable Alzheimer's Dementia From Vascular Dementia and Major Depression. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 2002;14(2):197-201.
40. Ekman P. An argument for basic emotions. *Cognition & Emotion* 1992;6(3-4):169-200.
41. Ekman P. Universals and cultural differences in facial expressions of emotion. *Nebraska symposium on motivation*. University of Nebraska Press, 1971.
42. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2007;22(12):1689-1707.
43. Farias ST, Mungas D, Reed BR, et al. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic-vs community-based cohorts. *Archives of neurology* 2009;66(9):1151-1157.
44. Fernandez-Duque D, Black SE. Impaired recognition of negative facial emotions in patients with frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* 2005;43(11):1673-1687.
45. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet* 2006;366(9503):2112-2117.
46. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictor of dementia. *Neurology* 1991;41:1006–1009.
47. Förster S, Teipel S, Zach C, et al. FDG-PET mapping the brain substrates of visuo-constructive processing in Alzheimer's disease. *Journal of psychiatric research* 2010;44(7):462-469.
48. Frisoni GB, Laakso MP, Beltramello A, et al. Hippocampal and entorhinal cortex atrophy in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999;52:91-100.
49. Gauthier I, Tarr MJ, Moylan J, et al. The fusiform “face area” is part of a network that processes faces at the individual level. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2000;12(3):495–504.
50. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al. Mild cognitive impairment. *The Lancet* 2006;367(9518):1262-1270.

51. Giordano A, Tessitore A, Corbo D, et al. Clinical and cognitive correlations of regional gray matter atrophy in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:590-594.
52. Gomez-Isla T, Price JL, McKeel DW, et al. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci* 1996;16:4491-4500.
53. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2004;55:335-346.
54. Graves AB, Bowen JD, Rajaram L, et al. Impaired olfaction as a marker for cognitive decline: interaction with apolipoprotein $\epsilon 4$ status. *Neurology* 1999;53:1480-1487.
55. Gray AJ, Staples V, Murren K, et al. Olfactory identification is impaired in clinic-based patients with vascular dementia and senile dementia of Alzheimer type. *International journal of geriatric psychiatry* 2001;16(5):513-517.
56. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992.
57. Hargrave R, Maddock RJ, Stone V. Impaired recognition of facial expressions of emotion in Alzheimer's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 2002;14(1): 64-71.
58. Hartley T, Maguire EA, Spiers HJ, et al. The well-worn route and the path less travelled: distinct neural bases of route following and way-finding in humans. *Neuron* 2003;37(5):877-888.
59. Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI. Human neural systems for face recognition and social communication. *Biological psychiatry* 2002;51(1):59-67.
60. Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI. The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn. Sci* 2000;4:223-233.
61. Hely MA, Reid WG, Adena MA, et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders* 2008;23(6):837-844.
62. Henry JD, Thompson C, Ruffman T, et al. Threat perception in mild cognitive impairment and early dementia. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences* 2009;64(5):603-607.
63. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology* 2010;17(10):1236-1248.

64. Huang C, Eidelberg D, Habeck C, et al. Imaging markers of mild cognitive impairment: multivariate analysis of CBF SPECT. *Neurobiol Aging* 2006;28:1062–1069.
65. Hyman BT, Trojanowski JQ. Editorial on consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working Group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 1997;56(10):1095-1097.
66. Chen Q, Schubert D. Presenilin interacting proteins. *Expert Rev Mol Med* 2002;22:4.
67. Ignatius MJ, Gebicke-Härter PJ, Skene JH, et al. Expression of apolipoprotein E during nerve degeneration and regeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1986;83(4):1125-1129.
68. Izard CE. The face of emotion. 1971
69. Jack CR, Wiste HJ, Vemuri P, et al. Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain* 2010;133(11):3336-3348.
70. Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, et al. Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. *Brain* 2006;129:1385-1398.
71. Kanwisher N, McDermott J, Chun MM. The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *The Journal of Neuroscience* 1997; 17(11):4302-4311.
72. Keane J, Calder AJ, Hodges JR, et al. Face and emotion processing in frontal variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* 2002;40(6):655-665.
73. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Annals of neurology* 2004;55(3):306-319.
74. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). *Neurology* 2001;56:1143–1153.
75. Koss E, Weiffenbach JM, Haxby JV, et al. Olfactory detection and identification performance are dissociated in early Alzheimer's disease. *Neurology* 1988;38:1228-1232.
76. Kovacs T, Cairns NJ, Lantos PL. Beta-amyloid deposition and neurofibrillary tangle formation in the olfactory bulb in ageing and Alzheimer's disease. *Neuropathology and applied neurobiology* 1999;25(6):481-491.

77. Landau SM, Harvey D, Madison CM, et al. Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology* 2010;75(3):230-238.
78. Landis T, Cummings JL, Christen L, et al. Are unilateral right posterior cerebral lesions sufficient to cause prosopagnosia? Clinical and radiological findings in six additional cases. *Cortex* 1986;22:243–252.
79. Lehrner J, Pusswald G, Gleiss A, et al. Odor identification and self-reported olfactory functioning in patients with subtypes of mild cognitive impairment. *Clin Neuropsychol* 2009;23(5):818-830.
80. Lennox G, Lowe J, Morrell R, et al. Anti-ubiquitin immunocytochemistry is more sensitive than conventional techniques in the detection of diffuse Lewy body disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:67-71.
81. Levy R. Aging-associated cognitive decline. *Int Psychogeriatr* 1994;6:63-68.
82. Litvan I, Agid Y, Calne D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996;47:1-9.
83. Luzzi S, Snowden JS, Neary D, et al. Distinct patterns of olfactory impairment in Alzheimer's disease, semantic dementia, frontotemporal dementia, and corticobasal degeneration. *Neuropsychologia* 2007;45:1823-1831.
84. Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol* 2010;119:1-4.
85. Maguire EA, Burgess N, Donnett JG, et al. Knowing where and getting there: a human navigation network. *Science* 1998;280(5365):921-924.
86. Maguire EA, Burke T, Phillips J, et al. Topographical disorientation following unilateral temporal lobe lesions in humans. *Neuropsychologia* 1996;34:993-1001.
87. Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 1988;240(4852):622-630.
88. Manly JJ, Tang MX, Schupf N, et al. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Ann Neurol* 2008;63(4):494-506.
89. Mapstone M, Steffenella TM, Duffy CJ. A visuospatial variant of mild cognitive impairment: getting lost between aging and AD. *Neurology* 2003;60:802–808.

90. McEvoy LK, Fennema-Notestine C, Roddey JC, et al. Alzheimer disease: quantitative structural neuroimaging for detection and prediction of clinical and structural changes in mild cognitive impairment. *Radiology* 2009;251(1):195.
91. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies Third report of the DLB consortium. *Neurology* 2005;65(12):1863-1872.
92. McKhann GM, Albert MS, Grossman M, et al. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Arch Neurol* 2001;58:1803-1809.
93. McKhann GM, Drachman DA, 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.
94. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2011;7(3):263-269.
95. McLaughlin NC, Westervelt HJ. Odor identification deficits in frontotemporal dementia: a preliminary study. *Arch Clin Neuropsychol* 2008;23:119-123
96. McShane RH, Nagy Z, Esiri MM, et al. Anosmia in dementia is associated with Lewy bodies rather than Alzheimer's pathology. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2001;70(6):739-743.
97. Mesulam M, Wieneke C, Rogalski E, et al. Quantitative template for subtyping primary progressive aphasia. *Arch Neurol* 2009;66:1545-1551.
98. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia—meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2009;119(4):252-265.
99. Monacelli AM, Cushman LA, Kavcic V, et al. Spatial disorientation in Alzheimer's disease: the remembrance of things passed. *Neurology* 2003;61:1491–1497.
100. Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, et al. Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. *Neurology* 1997;49(4):1096-1105.
101. Morris RGM. Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learn Motiv* 1981;12:239-261.

102. Müller A, Müngersdorf M, Reichmann H, et al. Olfactory_function_in_Parkinsonian syndromes. *J Clin Neurosci* 2002;9:521-524.
103. Murphy C, Bacon AW, Bondi MW, et al. Apolipoprotein E status is associated with odor identification deficits in nondemented older person, *Ann NY Acad Sci* 1998;855:744-750.
104. Murphy C, Gilmore MM, Seery CS, et al. Olfactory thresholds are associated with degree of dementia in Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging* 1990;11(4):465-469.
105. Nakamura K, Kawashima R, Sato N, et al. Functional delineation of the human occipito-temporal areas related to face and scene processing: A PET study. *Brain* 2000;123:1903–1912.
106. Narumoto J, Yamada H, Iidaka T, et al. Brain regions involved in verbal or non-verbal aspects of facial emotion recognition. *Neuroreport* 2000;11(11):2571-2574.
107. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51:1546-54.
108. Neary D, Snowden JS, Mann DMA, et al. Frontal lobe dementia and motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:23-32.
109. Nestor PJ, Graham NL, Fryer TD, et al.. Progressive non-fluent aphasia is associated with hypometabolism centered on the left anterior insula. *Brain* 2003;126:2406-2418.
110. Nilsson L, Nordberg A, Hardy J, et al. Physostigmine restore 3H-acetylcholine efflux from Alzheimer brain slices to normal level. *Journal of neural transmission* 1986;67(3-4):275-285.
111. Olofsson JK, Rogalski E, Harrison T, et al. A cortical pathway to olfactory naming: evidence from primary progressive aphasia. *Brain* 2013;136(4):1245-1259.
112. Omar R, Mahoney CJ, Buckley AH, et al. Flavour identification in frontotemporal lobar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:88-93.
113. Pardini M, Huey ED, Cavanagh AL, et al. Olfactory function in corticobasal syndrome and frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 2009;66:92-96.
114. Patwardhan MB, McCrory DC, Matchar DB, et al. Alzheimer disease: operating characteristics of PET—a meta-analysis. *Radiology* 2004;231:73–80.
115. Perry EK, Tomlinson BE, Blessed G, et al. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *BMJ* 1978;2:1457–1459.

116. Péruch P, Gaunet F, Thinus-Blanc C, et al. Understanding and learning virtual spaces. *Cognitive mapping: Past, present and future* 2000;4.
117. Petersen RC, Morris JC. Clinical features. In: Petersen RC, editor. *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease*. New York: Oxford University Press, Inc., 2003; 15-40.
118. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, et al. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology* 2010;75(10):889-897.
119. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology* 1999;56(3):303-308.
120. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *New England Journal of Medicine* 2005;352(23):2379-2388.
121. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine* 2004;256(3):183-194.
122. Phillips ML, Bullmore ET, Howard R, et al. Investigation of facial recognition memory and happy and sad facial expression perception: an fMRI study. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 1998;83(3):127-138.
123. Phillips ML, Young AW, Senior C, et al. A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature* 1997;389(6650):495-498.
124. Piwnica-Worms KE, Omar R, Hailstone JC, et al. Flavour processing in semantic dementia. *Cortex* 2010;46:761-768.
125. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med* 2008;148:427-434.
126. Plutchik R. *The emotions*. University Press of America 1991.
127. Poorkaj P, Bird TD, Wijsman E, et al. Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia, *Ann Neurol* 1998;43:815–825.
128. Rami L, Loy CT, Hailstone J, et al. Odour identification in frontotemporal lobar degeneration. *J Neurol* 2007;254:431-435.
129. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of Diagnostic Criteria in Autopsy-Confirmed Patients with Behavioral Variant Frontotemporal Dementia (bvFTD):

First Report of the International bvFTD Criteria Consortium (FTDC). *Neurology* 2011;76:A262–263.

130. Renton AE, Majounie E, Waite A, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-Linked ALS-FTD. *Neuron* 2011;72:257–268.

131. Reyes PF, Deems DA, Suarez MG. Olfactory-related changes in Alzheimer's disease: a quantitative neuropathologic study. *Brain research bulletin* 1993;32(1):1-5.

132. Rohrer JD, Lashley T, Schott JM, et al. Clinical and neuroanatomical signatures of tissue pathology in frontotemporal lobar degeneration. *Brain* 2011;134:2565–2581.

133. Rohrer JD, Paviour D, Bronstein AM, et al. Progressive supranuclear palsy syndrome presenting as progressive nonfluent aphasia: a neuropsychological and neuroimaging analysis. *Mov Disord* 2010;25:179-188.

134. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia Diagnostic criteria for research studies: Report of the NINDS-AIREN International Workshop*. *Neurology* 1993;43(2):250-250.

135. Rylett RJ, Ball MJ, Colhoun EH. Evidence for high affinity choline transport in synaptosomes prepared from hippocampus and neocortex of patients with Alzheimer's disease. *Brain research* 1983;289(1):169-175.

136. Seeley WW, Crawford R, Rascofsky K, et al. Frontal paralimbic network atrophy in very mild behavioral variant frontotemporal dementia. *Arch Neurol*. 2008;65:249-255.

137. Serby M, Larson P, Kalkstein D. The nature and course of olfactory deficits in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1991;148:357-360.

138. Scheltens P, Fox N, Barkhof F, et al. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *Lancet Neurol* 2002;1:13-21.

139. Scheltens P, Leys D, Barkhof F 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;55:967–972.

140. Schroeter ML, Raczka K, Neumann J, et al.. Towards a nosology for frontotemporal lobar degenerations – a meta-analysis involving 267 subjects. *Neuroimage* 2007;36:497-510.

141. Schroeter ML, Raczka K, Neumann J, et al. Neural networks in frontotemporal dementia – a meta-analysis. *Neurobiol Aging* 2008;29:418-426.

142. Silveira-Moriyama L, Hughes G, Church A, et al. Hyposmia in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2010;25:570-577.
143. Silverman DH, Alavi A. PET imaging in the assessment of normal and impaired cognitive function. *Radiol Clin North Am* 2005;43:67-77.
144. Smith GE, Petersen RC, Parisi JE, et al. Definition, course and outcome of mild cognitive impairment. *Ageing Neuropsychol Cogn* 1996;3:141-147.
145. Snowden JS, Thompson JC, Stopford CL, et al. The clinical diagnosis of early-onset dementias: diagnostic accuracy and clinicopathological relationships, *Brain* 2011;134:2478-2492.
146. Stepankova K, Pastalkova E, Kalova E, et al. A battery of tests for quantitative examination of idiothetic and allothetic place navigation modes in humans. *Behav Brain Res* 2003;147(1-2):95-105.
147. Teng E, Lu PH, Cummings JL. Deficits in facial emotion processing in mild cognitive impairment. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2007;23(4):271-279.
148. Tolman EC. Cognitive maps in rats and men. *Psychol Rev* 1948;56:144-155.
149. Turner RS, Kenyon LC, Trojanowski JQ, Gonatas N, Grossman M. Clinical, neuroimaging, and pathologic features of progressive nonfluent aphasia. *Ann Neurol* 1996;39:166-173.
150. Visser PJ, Verhey F, Knol DL, et al. Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *The Lancet Neurology* 2009;8(7):619-627.
151. Welsh KA, Butters N, Hughes J, et al. Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Arch Neurol* 1991;48:278-281.
152. Wenning GK, Shephard B, Hawkes C, Petrukevitch A, Lees A, Quinn N. Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurol Scand* 1995;91:247-250.
153. Westervelt H J, Bruce JM, Coon WG, et al. Odor identification in mild cognitive impairment subtypes. *J Clin Exp Neuropsychol* 2008;30(2):151-156.
154. Westervelt H.J., Stern RA, Remont G: Odor Identification Deficits in Diffuse Lewy Body Disease, *Cognitive and Behavioral Neurolog*, 2003;16:93-99.

155. Wilcock GK, Esiri MM. Plaques, tangles and dementia. A quantitative study. *J Neurol Sci* 1982;57:407-417.
156. Williams DR, de Silva R, Paviour DC, et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain* 2005;128(6):1247-1258.

PŘEHLED POUŽITÝCH ZKRATEK

α -sAPP	Alfa-Secretase-Cleaved Soluble APP
ACh	acetylcholin
ACH	Alzheimerova choroba
aMCI	amnestická mírná kognitivní porucha
ApoE	apolipoprotein E (protein)
APOE	gen pro apolipoprotein E
APP	amyloidový prekurzorový protein
A β	beta amyloid
BVA	Blue Velvet Arena
bvFTD	behaviorální varianta frontotemporální demence
CBD	kortikobazální degenerace
DLB	demence s Lewyho tělísky
DSM	diagnostický a statistický manuál Americké psychiatrické asociace
FDDNP	2,6-disubstituovaný derivát naftalenu
FDG	fluorodeoxyglukóza
FTLD	frontotemporální lobární degenerace
HaMCI	amnestická mírná kognitivní porucha hipokampálního typu
HGT	test skrytého cíle (z anglického Hidden Goal Task)
ChAT	cholinacetyltransferáza
ChEI	inhibitory cholinesterázy
LBD	Lewy body demence
MCI	mírná kognitivní porucha (Mild Cognitive Impairment)
MD-MCI	mírná kognitivní porucha multidoménová
NHaMCI	amnestická mírná kognitivní porucha nehipokampálního typu
MID	multiinfarktová demence
MMSE	Mini Mental State Examination
MND	onemocnění motoneuronu (Motor Neuron Disease)
MRI	magnetická rezonance (Magnetic Resonance Imaging)
naMCI	neamnestická mírná kognitivní porucha
NCD	závažné neurokognitivní onemocnění (Major Neurocognitive Disorder)

NINCDS–ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association
NMDA	N-metyl-D-aspartát
NPH	normotenzní hydrocefalus (Normal Pressure Hydrocephalus)
PET	pozitronová emisní tomografie
PIB	Pittsburghská substance B (Pittsburgh Compound B)
PN	Parkinsonova nemoc
PND	demence u Parkinsonovy nemoci
PNFA	primární nonfluentní afázie
PPA	primární progresivní afázie
PS-1	presenilin 1
PS-2	presenilin 2
PSP	progresivní supranukleární paralýza
p-tau	fosforylovaný tau protein
SD	sémantická demence
SD-MCI	mírná kognitivní porucha jednodoménová (single-domain)
SMC	subjektivní obtíže s pamětí (Subjective Memory Complaints)
SPECT	jednofotonová emisní výpočetní tomografie (Single Photon Emission Computerized Tomography)
t-tau	celkový tau protein
VaD	vaskulární demence