



**Univerzita Karlova v Praze**

**3. lékařská fakulta**

Autoreferát dizertační práce

**Volumetrie a lateralita struktur CNS  
v experimentu na zvířeti a u člověka  
(ve zdraví a nemoci)**

**Bc. MUDr. Jana Mrzilková**

Praha, 2015

## **Doktorské studijní programy v biomedicině**

*Univerzita Karlova v Praze  
a Akademie věd České republiky*

Studijní program, studijní obor: Neurovědy

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Školící pracoviště: Ústav anatomie 3. LF UK

Autor: Bc. MUDr. Jana Mrzilková

Školitel: Doc. MUDr. Petr Zach, CSc.

Konzultant: Doc. MUDr. Aleš Bartoš, Ph.D.

Oponenti:

.....  
.....

Autoreferát byl rozeslán dne: .....

Obhajoba se koná dne: ..... v ..... hod.  
kde .....  
.....

S dizertační prací je možno se seznámit na děkanátu  
3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

## **Obsah**

1 Úvod .....	6
2 Hypotézy a cíl práce .....	7
3 Materiál a metodika .....	9
4 Výsledky .....	12
5 Diskuze .....	15
6 Závěr .....	18
7 Použitá literatura .....	20
8 Seznam publikací autora .....	23

## Souhrn

Práce sestává z části provedené na laboratorním potkanovi a z části provedené na snímcích z magnetické rezonance a autoptické tkáni CNS u pacientů s Alzheimerovou nemocí a skupiny kontrol. V první části jsme sledovali volumetricky i dalšími stereologickými postupy morfologické, pravo-levé asymetrie struktur CNS, hrubé známky neurodegenerace a změny počtu neuronů a reakci chuťové averze (hipokampus, prefrontální kůra, nucleus parabrachialis a amygdalární komplex). Měření probíhalo v normě a za chronického stresu (který je jednou z možných příčin rozvoje Alzheimerovy nemoci) vyvolaného podáváním kortikosteronu. Zjistili jsme, že postižení je stranově specifické (vpravo) a je vázáno spíše na subcelulární změny, než na snížení absolutního počtu neuronů. V druhé části jsme pak sledovali změny šedé hmoty CNS (automatickou segmentací i manuálně) a změny bílé hmoty CNS (traktografie) u pacientů s Alzheimerovou nemocí a u kontrol na magnetické rezonanci. Na autoptické tkáni jsme sledovali jak morfologické, stranově symetrické změny u planum temporale, tak neurohistologické změny v jeho III. vrstvě neuronů. Zjistili jsme, že zmenšení objemu hipokampu není doprovázeno zmenšením objemu mozečku nebo pontu a že reorientace snímků není nutná pro stereologii. Dále jsme zjistili možnost využití III. vrstvy planum temporale pro post mortem diagnostiku Alzheimerovy nemoci. Traktograficky jsme u bílé hmoty zjistili úbytek vláken ve fornix, corpus callosum a gyrus cinguli s výjimkou zadní části kalosního tělesa.

## **Abstract**

Our work is composed of part done on laboratory rat, part done on magnetic resonance images and autoptic CNS tissue in patients with Alzheimer's disease (AD) and control group. In the first part we observed volumetrically and stereologically morphological, right-left asymmetries of structures of CNS, gross marks of neurodegeneration and changes in the number of neurons and conditioned taste aversion (hippocampus, prefrontal cortex, parabrachial nucleus, amygdalar complex). We measured under normal conditions and under chronic stress induced by corticosterone. Chronic stress is possible candidate for AD development in humans. We found that structural lesion is side specific (on the right) and it is bound rather to subcellular level and not to absolute neuronal numbers changes. In the second part we examined changes in the grey matter of the CNS (by automatic segmentation and manually) and changes in the white matter of the CNS (tractography) in patients with AD and in controls on magnetic resonance. In the autoptic tissue we focused on asymmetrical morphological changes in the planum temporale and neurohistological changes in its third neuronal layer. We found out that decrease of the hippocampal volume is not accompanied by cerebellar or pontine volume and that reorientation of images is not necessary for stereology. Next we found that third layer of the planum temporale cortex could be used for post mortem diagnostics of the AD. Tractography revealed decrease of number of white matter fibers in fornix, corpus callosum and gyrus cinguli except for posterior part of the callosal body.

## 1 Úvod

Úbytek šedé či bílé hmoty CNS je předmětem zájmu i multidisciplinárního výzkumu biologických, lékařských a technicky zaměřených oborů, zejména v souvislosti s psychiatrickými onemocněními, jako je např. skupina demencí. Málo pozornosti je však věnováno stranovosti těchto úbytků hmoty, neboli asymetrii, nebo také lateralitě. Přitom lateralita hemisfér, jader a bílé hmoty mozku je přítomna nejenom u člověka a vyšších savců, ale také u obojživelníků, plazů, ptáků a bezobratlých živočichů. Termíny asymetrie, lateralita nebo lateralizace jsou v literatuře používány jako synonyma, ačkoliv asymetrie je většinou používána pro morfologický popis, zatímco lateralita nebo lateralizace více pro funkci.

V naší práci jsme studovali objemové změny a asymetrii zejména hipokampu jak u laboratorního potkana, tak u člověka, se zaměřením na nalezení rozdílu mezi pravou a levou stranou volumetricky. U laboratorního potkana jsme asymetrii studovali jak u kontrol, tak u farmakologického modelu chronického stresu, u kterého je řadu let známo zmenšení objemu hipokampu. U dospělého člověka jsme in vivo sledovali změny ve velikosti hipokampu, pontu a mozečku u kontrol a u pacientů s klinicky diagnostikovanou Alzheimerovou demencí, u které je v literatuře také popisováno zmenšení objemu hipokampu. Na autoptické tkáni jsme pak sledovali u zemřelých pacientů s klinicky i post mortem ověřenou diagnózou Alzheimerovy nemoci asymetrii planum temporale, struktury CNS s výraznou pravo-levou asymetrií, které se využívá k nepřímému určování levorukosti nebo pravorukosti. Ze snímků z magnetické

rezonance jsme pak prováděli virtuální rekonstrukce CNS pomocí software FreeSurfer s cílem zmapování úbytku šedé i bílé hmoty na dalších strukturách CNS (korové oblasti, podkorové oblasti, bílá hmota hemisfér a mozečku apod.) a jejich případnou asymetrii. Nakonec jsme prováděli programem MedINRIA traktografie bílé hmoty s cílem zjištění úbytku v pravé či levé hemisféře v návaznosti na Alzheimerovu nemoc. Na získání vzorků mozkové tkáně se podílely tyto instituce: vzorky tkáně mozku člověka z Ústavu patologie v Psychiatrickém centru Praha a z Patologického oddělení Nemocnice na Bulovce, magnetické rezonance mozku z IKEM Praha a Neurologické kliniky 3. LF UK a FNKV a vzorky mozkové tkáně laboratorních potkanů z Fyziologického ústavu AV ČR v Krči.

## **2 Hypotézy a cíl práce**

Vycházeli jsme ze situace, kdy dlouhodobě a opakovaně zvýšená hladina stresových hormonů může způsobit nevratné změny ve velikosti citlivých struktur CNS (hipokampus, prefrontální kůra, gasální ganglia apod.). Pakliže by vliv stresových hormonů měl efekt zvýšeně pouze na pravou nebo levou strukturu CNS (např. hipokampus) mohlo by to znamenat, že tento efekt má lateralizovaný charakter a postihne tedy např. dominantní strukturu z hlediska její funkce (např. u hipokampu pokud bychom uvažovali o dominanci pravého či levého ve vztahu k rukovosti, nebo řečového centra). Na počátku Alzheimerovy demence může stát chronicky zvýšená hladina stresových hormonů (kromě dalších hypotéz o

vzniku AD jako je cholinerní hypotéza, amyloidní hypotéza a další), protože je prokázáno, že vede k neurodegeneraci. Dále nás zajímalo, jestli je známé zmenšení objemu hipokampu v případě AD následováno podobným zmenšením Varolova mostu či mozečku, tedy struktur, u kterých by se to dalo předpokládat vzhledem k jejich zapojení a účasti na kognitivních a motorických funkcích. Mezi dalšími strukturami nás zajímala oblast v sousedství hipokampu – planum temporale na horní části spánkového laloku, která má pravo-levý vztah k rukovosti a to dokonce i ve vztahu k pohlaví. Zde jsme předpokládali, že asymetrické změny velikosti planum temporale by mohly sloužit jako další morfologicko-diagnostický nástroj u Alzheimerovy demence. Poté se náš zájem obrátil na další struktury CNS kde jsme předpokládali změny u AD, jako je nucleus acumbens, amygdala, mozkový kmen jako celek, kůra mozečku, velikosti hemisfér mozečku, basální ganglia a další. Náš předpoklad byl podobný jako u předchozích struktur – očekávali jsme asymetrické zmenšení oproti kontrolám více méně u všech sledovaných struktur. Další hypotézou bylo snížení objemu, případně změna průběhu či tvaru, vláken fornixu a commissura anterior (zejména části spojující oba spánkové laloky), corpus callosum a gyrus cinguli. Zde jsme očekávali snížení objemu a počtu vláken bílé hmoty a dalších charakteristik axonů (neuspořádanost vláken, kontinuita mikrofilament a kvalita myelinu) mezi skupinou AD pacientů a skupinou kontrolní a to opět jak symetricky, tak asymetricky v obou hemisférách CNS. Poslední zkoumanou hypotézou byl vztah mezi úbytkem počtu neuronů v korových i podkorových oblastech CNS a snížením neuspořádanosti



a objemu či počtu vláken bílé hmoty propojujících tyto oblasti postižené degenerací.

### **3 Materiál a metodika**

*Metodiky používané při práci s mozkem laboratorního potkana*

*Volumetrie CNS u potkana*

Mozky potkanů kmene Long Evans byly perfundovány intrakardiálně 10% pufrovaným roztokem paraformaldehydu, vyjmuty z lebky a uloženy do roztoku 5% sacharózy do klesnutí. Následně byly zamrazeny kryosprejem (Bamed, ČR) a uloženy do -70 °C do zpracování. Na zmrazovacím mikrotomu Leica CM 1850 byly pořízeny sériové řezy o tloušťce 20 μm a nataženy na podložní sklíčka potažená 10% roztokem želatiny. Po zaschnutí byly řezy obarveny kresylvioletí dle Nissla a uchovány pro další analýzu. Velikost hipokampů byla stanovena pomocí světelného mikroskopu Leica. Objemy granulární vrstvy a pyramidové vrstvy neuronů v rozmezí polí CA1 - CA3 a subiculum (bez podoblastí presubiculum a parasubiculum) byly stanoveny podle Cavalieriho principu (Gundersen a kol., 1988). Velikost celého mozku laboratorního potkana byla stanovena z řezů mozku pod světelným mikroskopem (bez bulbus olfactorius, chiasma opticum a cerebellum – mozkový kmen byl odříznut těsně nad colliculi superiores), které byly převedeny do standardního PC, kde byly plochy každého řezu ručně ohraničeny a změřeny pomocí volně distribuovaného software Image J

(<http://rsbweb.nih.gov/ij/>). V případě chybějících nebo poškozených řezů (< 8 řezů v průměru na každý mozek) byla chybějící data kalkulována jako průměrná plocha z předchozího a následného řezu.

#### *Metodiky používané při práci s mozkem člověka*

Všichni pacienti s diagnosou AD splňovali kritéria NINCDS-ADRDA (McKhann a kol., 1984). Pacienti i věkově odpovídající normální senioři byli testováni následujícími neuropsychologickými testy: Mini-Mental State Examination (MMSE), Mattis Dementia Rating Scale, Trail Making Test version A a B, Disability Assessment in Dementia, 7-Minute Screen, test verbální fluence a Edinburgh Handedness Inventory. Podle vylepšené verze vědeckých kritérií pro diagnostiku AD (Dubois a kol., 2007), jsme přidali skóre mediální temporální atrofie (Scheltens a kol., 1992), zvláště pro levou a pravou hemisféru.

#### *Magnetická resonance*

1.5T Siemens přístroj - MR snímky byly pořízeny na 1.5T Siemens Vision MR skeneru se standardní hlavicí.  
3T Siemens přístroj - 3T MR skener (Siemens Magnetom Trio, Erlangen, Germany) pomocí 12 kanálů, phased-array head.

#### *Autopsie mozkové tkáně*

Vzorky mozkové tkáně byly získávány v průběhu let 2008-2010 z Patologického oddělení Nemocnice na Bulovce a původního Ústavu patologie PCP. Celé mozky po zvážení byly umístěny do 10% roztoku paraformaldehydu s 5% roztokem alkoholu. Po 30 denní

fixaci byly z mozků odděleny sledované struktury (planum temporale, hipokampus) a dále zpracovány.

#### *Volumetrie CNS*

Objem hipokampu, Varolova mostu a mozečku byl měřen volumetricky ze snímků magnetické rezonance. Snímky z magnetické rezonance byly nejprve převedeny do jednoho souboru pomocí volně distribuovaného programu MRicro. Dále byly převedeny ve frontální rovině do stereologického volně distribuovaného programu Image J, ve kterém byly měřeny plochy, jejichž součtem byl stanoven objem struktury.

#### *Použití polysiloxanové pryskyřice pro měření plochy planum temporale*

Pokryli jsme celý povrch PT vzorků tekutou fází kondenzační polysiloxanové pryskyřice (STOMAFLEX CRÈME (SC)). SC během pěti minut zpolymerizovala a vytvořila tenkou otiskovou vrstvu (masku) na vzorcích. V místě otisků zářezů mezi gyri jsme masky rozdělili do více částí tak, abychom dostali několik vzorků téměř ideálního 2D povrchu. Všechny 2D vzorky z jednoho PT jsme umístili mezi skleněná podložní sklíčka 50x50 mm. Vzorky řezů jsme pak digitalizovali pomocí kamery Olympus 5050. Volumetrickou analýzu jsme provedli pomocí Image J software.

#### *FreeSurfer (FS) analýza*

DICOM MR snímky z MRI skeneru kontrol i AD pacientů byly převedeny do FS programu do formátu \*.mgz souborů pomocí příkazu mri\_convert. Datové výstupní volumetrické soubory pro statistickou analýzu byly použity z adresáře /stats (aseg.stats, lh aparcs.stats,

atd.) z programu FS a převedeny do software Statistica 10.

#### *Traktografie bílé hmoty (MedINRIA, SPM8)*

Oblasti zájmu byly manuálně ohraničeny (fornix a commissura anterior) v sagitální a axiální projekci na normalizovaném obrazu z MR. Corpus callosum i gyrus cinguli byly parcelovány v programu DTI studio na 5 podčástí v případě corpus callosum (CC anterior, CC mid-anterior, CC centralis, CC mid-posterior a CC posterior) (Witelson 1989) a 2 podčásti gyrus cinguli (GC anterior a GC posterior). Program následně vyhodnotil délku, počet a objem vláken bílé hmoty, frakční anizotropii (FA), axiální koeficient (AX), radiální koeficient (RD), a stav myelinu.

## **4 Výsledky**

### *Shrnutí využití a výsledků u člověka*

Post mortem studie i in vivo MR studie na člověku rozšiřují možnosti stávajících zobrazovacích diagnostických postupů v mnoha směrech.

### *Volumetrická analýza struktur mozku člověka na MR*

Analýza ukázala, že statisticky významné změny pacientů s AD jsou zejména v pravém hipokampu, ale ne v mozečku nebo v pontu. Pro diagnostické účely tedy doporučujeme pouze měření hipokampu.

### *Kvantifikace volumetrických změn hipokampu bez reorientace MR snímků*

Reorientace hipokampální dlouhé osy do standardně užívaných rovin není nutná pro kvantifikaci úbytku hmoty hipokampu (reorientace do osy commissura anterior a commissura posterior a reorientace do dlouhé osy hipokampu) a je tedy možné pracovat s nativním MR snímkem hipokampu.

*Planum temporale a jeho asymetrie*

Celková velikost této struktury a šířka její korové oblasti je dalším vhodným markerem pro stanovování kvantitativní morfoloické postihnutí pacientů s AD v porovnání s kontrolami.

*Změny ve velikosti pyramidových neuronů ze III. vrstvy PT*

Porovnání pacientů s AD a kontrolami ukázalo: a) absenci rozdílu v délce neuronů v přechodu PT do gyrus temporalis superior, b) významně menší délku neuronů u AD skupiny v přechodu do insulární kůry vlevo, c) významně menší délka neuronů v přechodu do Heschlových gyrů u AD vpravo i vlevo a d) významně menší délka neuronů u AD skupiny v přechodu do Sylviovy rýhy vpravo.

*Rekonstrukce struktur CNS pomocí FS u podkorových a korových struktur*

V případě AD skupiny jsme zjistili významnou asymetrii (vpravo méně než vlevo) v počtu korových defektů koncového mozku, v objemu postranní komory (vpravo menší než vlevo) a u amygdalárního komplexu (vpravo větší než vlevo). U kontrolní skupiny jsme zjistili významnou asymetrii (vpravo větší než vlevo) v objemu

bílé hmoty mozečku a nevýznamnou asymetrii (vpravo větší než vlevo) objemu mozečkové kůry.

*Traktografie bílé hmoty fornixu, commissura anterior, corpus callosum a gyrus cinguli*

Měření počtu bílých vláken ukázalo jejich statisticky významný úbytek pouze v pravém fornixu u pacientů s AD. Dále, u pacientů s AD v porovnání s kontrolami byl snížen počet vláken u všech podčástí corpus callosum (mimo CC mid-posterior). U gyrus cinguli a jeho podčástí počet vláken mezi oběma skupinami neklesl. V ostatních charakteristikách jako je FA, AX a RD byl signifikantně významný rozdíl ve všech částech corpus callosum i gyrus cinguli u pacientů s AD v porovnání s kontrolami.

*Shrnutí využití a výsledků u laboratorního potkana*

*Volumetrie hipokampu u laboratorního potkana ve stresu*  
Zjistili jsme významné změny objemu a zvláště asymetrii podčástí hipokampu mezi kontrolami a skupinou s podávanými kortikoidy. Levý hipokampus měl signifikantně větší objem než pravý u skupiny s kortikoidy nikoliv u kontrol. U kontrolní skupiny byl naopak objem pravého hipokampu větší než levého.

*Podávání kortikoidů a CTA*

Také v tomto modelu jsme nepozorovali morfologické změny na neuronech (nucleus parabrachialis, amygdalárního komplexu a mediální frontální kůry), jejich subcelulární degeneraci, nebo snižování jejich

celkového počtu a to ani na úrovni glie či extracelulárního prostoru.

## 5 Diskuze

### *Planum temporale a změny jeho velikosti u AD*

Nová volumetrická metoda potažení povrchu mozku polysiloxanovou pryskyřicí je založena na vlastnosti této pryskyřice, která, pokud je v tekuté fázi, může kopírovat povrch planum temporale, včetně zářezů, zakřivení a dalších nerovností. Po zatvrdnutí pak vytváří gumový odlitek povrchu. Otisky pryskyřice by bylo možné teoreticky použít také u dalších korových oblastí CNS, jejichž plocha je post mortem jinak obtížně měřitelná.

### *Změny ve velikosti neuronů ve III. korové vrstvě PT u AD a kontrol*

Zadní část PT tedy může být další oblastí specificky postiženou AD, kromě již zavedených gyrus collateralis, entorhinální kůry, hipokampu a mozkového kmene. Vzhledem k účasti auditorní kůry ve zpracování řečové informace, zmenšení velikosti pyramidových neuronů ze III. vrstvy může souviset s vokalizačními potížemi u pacientů s AD v kombinaci s postižením deklarativní paměti. To by ale mělo platit pouze u populace s pravostranným řečovým a sluchovým centrem, jelikož jsme nenalezli zmenšení objemu neuronů na straně levé.

*Volumetrická analýza hipokampu, pontu a mozečku u AD a kontrol na MR*

Ve shodě s literaturou jsme potvrdili významné objemové zmenšení pouze pravého hipokampu u AD skupiny. Pro další studie se zdá být vhodné provádět manuální volumetrická měření hipokampu, zejména pak z hlediska odlišení AD versus MCI (Teipel a kol., 2010).

*Evaluace pozice hipokampu na MRI pro kliniku a experiment*

Celkově jsme nezjistili žádný významný rozdíl mezi plochou hipokampu (AC-PC vs nat), měřenou na MR snímcích ve frontální rovině (v místě přechodu alveu do těla hipokampu).

*Vliv chronického stresu na hipokampus u laboratorního potkana*

Permanentní zmenšení objemu pravého hipokampu u skupiny s podávaným kortikosteronem může být vysvětleno neuroplasticitou (zmenšení objemu cytoplasmy neuronu, ztrátou synapsí apod.) nebo změnami na subcelulární úrovni. Např. funkční asymetrie vysoce afinitního vychytávání cholinu (HACU) bylo nalezeno pouze v levém hipokampu u Wistar potkanů a to pouze u dospělých samců, ale ne u samic (Křištofiková a kol., 2004).

*Vliv chronického podávání kortikoidů na CTA (reakci podmíněné chuťové averze)*

Nenalezli jsme signifikantní zvýšení/snížení počtu neuronů a hrubé známky neurodegenerace v prefrontální kůře, amygdale a hipokampu na řezech mozku



laboratorního potkana. Takovýto nález je ve shodě s prací Tata a kol. (2006), kde jsou popsány subcelulární změny po aplikaci kortikoidů. Dřívější studie ale byly schopné detekovat i hrubé morfologické změny těl neuronů a dendritů (např. Sapolsky a kol. 1985).

#### *Automatická analýza objemu struktur CNS na FS*

Oboustranné zmenšení objemu nucleus accumbens jsme pozorovali u AD skupiny, podobně jako Pievani a kol., (2013) a pouze mírné zmenšení objemu nucleus caudatus na straně pravé.

Předpokládáme, že asymetrie změn objemu amygdalárního komplexu doprovází objemovou ztrátu a pravostrannou asymetrii hipokampu u AD pacientů (Mrzílková a kol., 2012).

#### *Traktografie komisurálních vláken u AD pacientů*

Pomocí traktografického zobrazení komisur a jejich kvantifikace jsme zjistili, že nedochází k úbytku vláken v commisura anterior, a tak předpokládáme, že k difúznímu úbytku neuronů v jí propojených oblastech (spánkový lalok) také nedochází. Počet vláken pravého a levého fornixu propojujících hipokampus s dalšími strukturami CNS signifikantně klesá jen na pravé straně, a to přičítáme lateralizovanému úbytku neuronů mezi pravým a levým hippokampem (Mrzílková a kol., 2012).

Všechny podčásti corpus callosum (mimo CC mid-posterior) a gyrus cinguli mají snížený počet vláken u pacientů s AD v porovnání s kontrolami. V ostatních charakteristikách jako je FA, AX a RD byl rozdíl ve všech částech corpus callosum i gyrus cinguli u pacientů

s AD v porovnání s kontrolami, podobně jako u (Wang a kol., 2014).

## **6 Závěr**

V experimentu na laboratorním potkanovi i u člověka jsme se pokusili kvantifikovat změny struktur CNS postižené chronickým stresem a nemocí AD. Kromě potvrzení alterace planum temporale u pacientů se schizofrenií naše výsledky poprvé ukazují poprvé změny v lateralitě planum temporale u pacientů s demencí, statisticky významné zvláště u AD skupiny. Neurohistologická evaluace změn ve III. vrstvě pyramidových neuronů planum temporale, zvláště pak podčástí přechodu do insuly, do Sylviovy rýhy a do gyrus temporalis superior, u pacientů s AD navazuje na předchozí výsledky volumetrického měření planum temporale polysiloxanovou pryskyřicí. Nalezli jsme pravo-levou asymetrii u kontrolní skupiny a pokles, vymizení nebo obrat této asymetrie u skupiny s AD. Volumetrie mozečku nebo pontu ukázala, že na MR tyto změny, ačkoliv jistě existující, nedávají významné výsledky, využitelné klinicky podobně jako v případě volumetrie hipokampu.

Reorientace nativních snímků z magnetické rezonance mozku do AC-PC osy nevede k významným změnám ve velikosti plochy řezu hipokampem.

Měření vlivu dlouhodobého podávání kortikosteronu na morfologii hipokampu u laboratorního potkana objevilo dvě zásadní skutečnosti. První z nich byla významná objemová asymetrie hipokampu vpravo–vlevo. U

kontrolní skupiny byl objem pravého hipokampu větší v porovnání s ostatními měřenými objemy (levý hipokampus u kontrol, levý i pravý hipokampus u potkana s podávaným kortikosteronem).

Narušení CTA reakce podle našich experimentů nevedlo k asymetrickým změnám v žádné ze sledovaných struktur (prefrontální kůra, amygdalární komplex, parabrachiální jádro).

Po automatické rekonstrukci snímků z MR v programu FS jsme pozorovali levo-pravou asymetrii v počtu korových defektů, objemu celé postranní komory a pravo-levou asymetrii v objemu amygdalárního komplexu u AD skupiny. Dalším nálezem byl pokles objemu nucleus accumbens a amygdalárního komplexu u AD skupiny. Dále jsme pozorovali vymizení pravo-levé asymetrie bílé hmoty mozečku u AD skupiny.

Traktografií jsme zjistili významné snížení počtu vláken v pravém fornixu u AD skupiny. V levém fornixu byl u AD skupiny úbytek nevýznamný. Stejně tak nebyl výrazný rozdíl v počtu vláken probíhajících v commissura anterior u pacientů s AD v porovnání s kontrolami. Snížení počtu vláken jsme u pacientů s AD našli pouze v oblastech CC anterior, CC mid anterior, CC centralis a CC posterior. V oblasti CC mid posterior se nepotvrdila naše hypotéza o úbytku vláken, propojujících asociální oblasti parietální kůry. Gyrus cinguli také nevykazoval úbytek počtu vláken (v části GC anterior i GC posterior).

## 7 Použitá literatura

DUBOIS, B.; FELDMAN, H. H.; JACOVA, C.; DEKOSKY, S. T.; BARBERGER-GATEAU, P.; CUMMINGS, J.; DELACOURTE, A.; GALASKO, D.; GAUTHIER, S.; JICHA, G.; MEGURO, K.; O'BRIEN J.; PASQUIER, F.; ROBERT, P.; ROSSOR, M.; SALLOWAY, S.; STERN, Y.; VISSER, P. J. a P. SCHELTENS. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology*. 2007, 6, 734–746. ISSN 1474-4422.

KRIŠTOFIKOVÁ, Z.; ŠŤASTNÝ, F.; BUBENÍKOVÁ, V.; DRUGA, R.; KLASCHKA, J. a F. ŠPANIEL. Age- and sex-dependent laterality of rat hippocampal cholinergic system in relation to animal models of neurodevelopmental and neurodegenerative disorders. *Neurochemical Research*. 2004, 29(4), 671-680. ISSN 0364-3190.

MCKHANN, G.; DRACHMAN, D.; FOLSTEIN, M.; KATZMAN, R.; PRICE, D. a E. M. STADLAN. 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(7), 939–944. ISSN 0028-3878.

MRZÍLKOVÁ, J.; ZACH, P.; BARTOŠ, A.; TINTĚRA, J. a D. ŘÍPOVÁ. Volumetric analysis of the pons, cerebellum and hippocampi in patients with Alzheimer's

disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2012, **34**(3-4), 224-234. ISSN 1420-8008. DOI: 10.1159/000343445.

PIEVANI, M.; BOCCHETTA, M.; BOCCARDI, M.; CAVEDO, E.; BONETTI, M.; THOMPSON, P. M. a G. B. FRISONI. Striatal morphology in early-onset and late-onset Alzheimer's disease: a preliminary study. *Neurobiology of Aging*. 2013, **34**(7), 1728-1739. ISSN 0197-4580. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.01.016.

SCHELTENS, P.; LEYS, D.; BARKHOF, F.; HUGLO, D.; WEINSTEIN, H. C.; VERMERSCH, P.; KUIPER, M.; STEINLING, M.; WOLTERS, E. C. a J. VALK. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in “probable” Alzheimer’s disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1992, **55**(10), 967–972. ISSN 0022-3050.

TATA, D. A.; MARCIANO, V. A. a B. J. ANDERSON. Synapse loss from chronically elevated glucocorticoids: relationship to neuropil volume and cell number in hippocampal area CA3. *Journal of Comparative Neurology*. 2006, **498**(3), 363–374. ISSN 0021-9967.

TEIPEL, S. J.; EWERS, M.; WOLF, S.; JESSEN, F.; KOLSCH, H.; ARLT, S.; LUCKHAUS, C.; SCHONKNECHT, P.; SCHMIDTKE, K.; HEUSER, I.; FROLICH, L.; ENDE, G.; PANTEL, J.; WILTFANG, J.; RAKEBRANDT, F.; PETERS, O.; BORN, C.; KORNHUBER, J. a H. HAMPEL. Multicentre variability of MRI-based medial temporal lobe volumetry

in Alzheimer's disease. *Psychiatry Research*. 2010, **182**(3), 244–250. ISSN 0165-1781. DOI: 10.1016/j.psychresns.2010.03.003.

SAPOLSKY, R. M.; KREY, L. C. a B. S. McEWEN. Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging. *Journal of Neuroscience*. 1985, **5**(5), 1222–1227. ISSN 0270-6474.

WANG, P.N., CHOU, K.H., CHANG, N.J., LIN, K.N., CHEN, W.T., LAN, G.Y., LIN, C.P., LIRNG, J.F. Callosal degeneration topographically correlated with cognitive function in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease dementia. *Human Brain Mapping*. 2014, **35**(4), ISSN 1065-9471. 1529-1543. DOI: 10.1002/hbm.22271.

WITELSON, S. F. Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study. *Brain*. 1989, **112**(Pt 3), 799-835. ISSN 0006-8950.

## 8 Seznam publikací autora

Kapitola v knize:

ZACH, P.; KRIŠTOFIKOVÁ, Z.; **MRZÍLKOVÁ, J.**; MAJER, E.; SELINGER, P.; ŠPANIEL, F.; ŘÍPOVÁ, D.; KUTOVÁ, M. a J. KENNEY. Planum temporale analysis via a new volumetric method in autoptic brains of demented and psychotic patients. In: LAHIRI, Debomoy K.. *Advances in Alzheimer's Research*. Bussum: Bentham Science Publishers Ltd., 2014, s. 395-413. ISBN 978-1-60805-852-5. DOI: 10.2174/9781608058525114020016.

Původní práce v časopisech s IF:

1. ZACH, P.; KRIŠTOFIKOVÁ, Z.; **MRZÍLKOVÁ, J.**; MAJER, E.; SELINGER, P.; ŠPANIEL, F.; ŘÍPOVÁ, D. a J. KENNEY. Planum Temporale Analysis Via a New Volumetric Method in Autoptic Brains of Demented and Psychotic Patients. *Current Alzheimer Research*. 2009, **6**(1), 69-76. ISSN 1567-2050. **IF: 4.971/2009**.

2. ZACH, P.; **MRZÍLKOVÁ J.**; ŘEZÁČOVÁ, L.; STUHLÍK A. a K. VALEŠ. Delayed effects of elevated corticosterone level on volume of hippocampal formation in laboratory rat. *Physiological Research*. 2010, **59**(6), 985-996. ISSN 0862-8408. **IF: 1.646/2010**.

3. ZACH, P.; **MRZÍLKOVÁ, J.**; STUHLÍK, A.; VALEŠ, K. a L. ŘEZÁČOVÁ. Delayed effect of chronic administration of corticoids on the taste aversion

learning. *Neuroendocrinology Letters*. 2011, **32**(1), 90-95. ISSN 0172-780X. **IF: 1.296/2011**.

4. **MRZÍLKOVÁ, J.**; KOUTELA, A.; KUTOVÁ, M.; PATZELT, M.; IBRAHIM, I.; AL-KAYSSI, D.; BARTOŠ, A.; ŘÍPOVÁ, D.; ČERMÁKOVÁ, P. a P. ZACH. Hippocampal spatial position evaluation on MRI for research and clinical practice. *PLoS One*. 2014, **9**(12), e115174; 1-15. ISSN 1932-6203. DOI: 10.1371/journal.pone.0115174. **IF: 3.534/2013**.

5. **MRZÍLKOVÁ, J.**; ZACH, P.; BARTOŠ, A.; TINTĚRA, J. a D. ŘÍPOVÁ. Volumetric Analysis of the Pons, Cerebellum and Hippocampi in Patients with Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2012, **34**(3-4), 224-234. ISSN 1420-8008. DOI: 10.1159/000343445. **IF: 2.787/2012**.

Článek v časopise bez IF:

1. KUTOVÁ, M.; **MRZÍLKOVÁ, J.**; KIRDAJOVÁ, D.; ŘÍPOVÁ, D. a P. ZACH. Simple Method for Evaluation of Planum Temporale Pyramidal Neurons Shrinkage in Postmortem Tissue of Alzheimer Disease Patients. *BioMed Research International*. 2014, **2014**(Article ID 607171), 1-6. ISSN 2314-6133. DOI: 10.1155/2014/607171.

2. ZACH, P.; BARTOŠ, A.; TINTĚRA, J.; **MRZÍLKOVÁ, J.** a D. ŘÍPOVÁ. Medial Temporal Atrophy (MTA) on magnetic resonance images in



patients with Alzheimer disease. In: *9th Congress of the European Association of Clinical Anatomy*. Bologna: Medimond, 2007, s. 91-93. ISBN 978-88-7587-425-4.

3. ZACH, P.; **MRZÍLKOVÁ, J.** a K. VALEŠ. Role glutamátu v neurodegenerativních změnách v hipokampu způsobených stresem. *Kontakt*. 2010, **12**(1), 22-25. ISSN 1212-4117.

#### *Přehled ostatních prací autora*

Původní práce v časopisech s IF

1. DUDÁK, J.; ŽEMLIČKA, J.; KREJČÍ, F.; POLANSKÝ, Š.; JAKUBEK, J.; **MRZÍLKOVÁ, J.**; PATZELT, M. a J. TRNKA. X-ray micro-CT scanner for small animal imaging based on Timepix detector technology. *Nuclear Instruments & Methods in Physics Research Section A - Accelerators Spectrometers Detectors and Associated Equipment*. 2015, **774**(11), 81-86. ISSN 0168-9002. DOI: 10.1016/j.nima.2014.10.076. **IF: 1.316/2013.**

Práce v časopisech bez IF

1. ZACH, P.; **MRZÍLKOVÁ, J.** a S. KUČOVÁ. Praktická instrukce pro dlouhodobou stabilizaci pozornosti - základ práce se stresem. *Kontakt*. 2009, **11**(1), 81-84. ISSN 1212-4117.

2. ZACH, P.; **MRZÍLKOVÁ, J.** a S. KUČOVÁ. Srovnání popisu buddhistických osmi vědomí se strukturou mozku u člověka. *Kontakt*. 2009, **11**(1), 85-89. ISSN 1212-4117.

3. ZACH, P. a **J. MRZÍLKOVÁ**. Technika nácviku vědomé pozornosti ve zdraví i nemoci. *Kontakt*. 2008, **10**(1), 209-213. ISSN 1212-4117.