

# Neurosonologické markery predikce kognitivní deteriorace

## Neurosonological Markers Predicting Cognitive Deterioration

### Souhrn

**Úvod:** Vaskulární změny mozku ovlivňují riziko rozvoje i rychlost progresu Alzheimerovy choroby (AD). Primárním cílem studie bylo ověřit prediktivní hodnotu neurosonologických parametrů mozkové mikroangiopatie – indexu rezistence (RI) a indexu zadržení dechu (BHI) pro rozvoj AD demence u starší nedementní populace. Vedlejším cílem bylo porovnání RI a BHI s dalšími vaskulárními biomarkery. **Soubor a metodika:** Do prospektivní studie byli zařazeni pacienti s mírnou kognitivní poruchou (MCI) a subjektivním kognitivním poklesem (SCD). Jako kontrolní skupina byli vyšetřeni pacienti s prokázanou AD demencí. Všichni pacienti podstoupili neuropsychologické vyšetření, MR mozku, neurosonologické vyšetření vč. stanovení RI a BHI ve střední mozkové tepně (ACM). **Výsledky:** Analyzováno bylo 113 z 183 skrínovaných pacientů s diagnózou MCI (n = 38), SCD (n = 49) a prokázanou AD (n = 26). Během průměrné doby sledování 40 měsíců konvertovalo do demence 23 (26,4 %) z 87 zařazených pacientů s MCI a SCD. Skupina s konverzí vykazovala nižší BHI pro obě hemisféry, hodnoty RI se významně nelišily. Dle ROC analýzy predikci konverze nejpřesněji určovaly hodnoty BHI 0,50 pro levou a 0,57 pro pravou ACM (Z-skóre BHI < 0). Riziko konverze do demence pro Z-skóre BHI < 0 bylo 5,61 (95%CI 1,66–18,97). Pacienti s konverzí vykazovali významně vyšší věk, nižší index tělesné hmotnosti, častější výskyt ischemické choroby srdeční, alely  $\epsilon 4$  APOE, atrofie hipokampů a vaskulárních změn bílé hmoty mozku. **Závěr:** Vyšetření BHI lze využít jako neurosonologický marker konverze do demence u pacientů s MCI a SCD. BHI < 0,50 pro levou a BHI < 0,57 pro pravou ACM vykazují nejvyšší prediktivní hodnotu.

### Abstract

**Introduction:** Vascular brain changes and risk factors play a role in development and progression of Alzheimer's disease (AD). The primary aim of our study was to determine the predictive value of neurosonological biomarkers of cerebral microvasculature – resistance index (RI) and breath-holding index (BHI) for the development AD dementia in the older non-demented population. The secondary aim was to compare RI and BHI with other vascular biomarkers. **Methods:** A prospective study with patients with mild cognitive impairment (MCI), subjective memory complaints (SCD) and AD dementia patients as controls. All subjects underwent a detailed neuropsychology examination, brain magnetic resonance imaging and transcranial colour-coded sonography, including the evaluation of BHI and RI in the middle cerebral artery (MCA). **Results:** One hundred and eighty-three patients were enrolled, of which 113 patients with a diagnosis of MCI (n = 38), SCD (n = 49) and AD (n = 26) were included in the analysis. During the follow-up period (mean 40 months), 23 (26.4%) patients converted to dementia. Patients in the conversion group had a significantly lower BHI for both hemispheres; there was no significant difference in the RI values. The ROC analysis showed the cut-off values of BHI = 0.50 for left and BHI = 0.57 for right MCA (Z-score BHI < 0) to be the best predictive factors for dementia conversion. The hazard ratio (HR) of AD conversion for Z-score BHI < 0 was 5.61 (95%CI 1.66–18.97). The patients with conversion also had a significantly higher age, lower body mass index, higher frequency of ischaemic heart disease, APOE  $\epsilon 4$  allele and more severe hippocampal atrophy and vascular white matter lesions. **Conclusion:** BHI measurement seems to be the most useful neurosonological marker of AD conversion. In our study, BHI = 0.50 for left MCA and BHI = 0.57 for right MCA show the best predictive value for conversion to AD dementia.

Podpora: IGA MZ ČR, projekt NT/13319-4.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

A. Tomek, B. Urbanová,  
H. Magerová, H. Marková,  
J. Paulusová Schwabová, P. Janský,  
T. Růžičková, I. Mokrišová,  
J. Laczó, M. Vyhnálek, J. Hort

Neurologická klinika  
2. LF UK a FN Motol, Praha



MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO  
Neurologická klinika  
2. LF UK a FN Motol  
V Úvalu 84  
150 06 Praha  
e-mail: ales.tomek@fnmotol.cz

Přijato k recenzi: 26. 1. 2016

Přijato do tisku: 4. 5. 2016

### Klíčová slova

Alzheimerova choroba – demence – starší nedementní populace – vaskulární rizikové faktory – vaskulární změny – magnetická rezonance – neurosonologie – index zadržení dechu – rezistenční index – vaskulární teorie Alzheimerovy nemoci

### Key words

Alzheimer's disease – dementia – older nondemented population – vascular risk factors – vascular changes – magnetic resonance imaging – neurosonology – breath-holding index – resistance index – vascular theory of Alzheimer's disease

## Úvod

Alzheimerova choroba (Alzheimer's disease; AD) je považována za demenci neurodegenerativní etiologie, avšak přesný mechanismus jejího rozvoje je stále předmětem výzkumu. V 90. letech minulého století byla de la Torrem vyslovena vaskulární hypotéza vzniku AD, která předpokládala primární postižení mozkových kapilár jako podklad rozvoje AD s následnou poruchou mozkové cirkulace, a tím i zásobením mozku důležitými živinami [1]. V dalších letech došlo k odklonu od této hypotézy a rozvoj AD byl přisuzován neurodegenerativnímu procesu. V posledních letech se vaskulární hypotéza vrátila zpět do popředí vědeckého zájmu. Přítomnost vaskulárních rizikových faktorů (VRF) – hypertenze, diabetes mellitus, dyslipidemie, kouření, obezita či kardiovaskulárních onemocnění – zvyšuje riziko rozvoje AD i rychlost jejího progresu [2–4]. Výsledky studií také ukazují, že prevencí a léčbou VRF lze riziko rozvoje AD snížit [5]. Existují indície, že mechanismus působení VRF je přímé působení na metabolizmus beta-amyloidu [6]. Zdokonalení zobrazovacích metod dále umožnilo u pacientů s AD detekovat změny, u kterých se předpokládá cévní podklad. Těmito změnami jsou leukoaraióza (White Matter Lesions; WML) a mozková mikrokrvácení (Cerebral Microbleeds; CB). WML představují postižení bílé hmoty mozku, v užším slova smyslu jsou považovány za důsledek postižení malých cév centrálního nervového systému (CNS). Jsou přítomny i u zdravých osob, jejich rozsah vzrůstá s věkem, riziková je přítomnost hypertenze či cerebrální amyloidové angiopatie (CAA) [7]. Rozložení WML u pacientů s AD je shodné s lokalizací u zdravých osob, s maximem u rohů postranních komor a v parietálním laloku, jejich rozsah je však u AD výrazně větší [8]. Větší rozsah WML byl rovněž zjištěn u nositelů  $\epsilon 4$  alely genu *APOE* [9], která je riziková pro rozvoj AD. CB představují perivaskulární depozita hemosiderinu, která jsou důsledkem drobných mozkových petechiálních krvácení, většinou klinicky němých. I v případě vzniku CB se uplatňuje zejména hypertenzní angiopatie a CAA, v případě CB v kortiko-subkortikálních lokalizacích, které jsou typické pro AD, je to především CCA [10]. I zde byla prokázána souvislost s *APOE* genotypem, větší výskyt CB je u  $\epsilon 4$  homozygotů [11].

Vzhledem k dostupnosti a neinvazivitě, které z ní dělají vhodnou skriningovou metodu, zasahuje v posledních letech do vý-

zkumu vaskulární hypotézy AD i neurosonologie [12]. U pacientů s AD byla zjištěna vyšší hodnota intimomediální šíře (IMT, šíře komplexu intima/médie v a. carotis communis) [13], která je považována za známku časně aterosklerózy. Rozsah aterosklerotických změn se rovněž zdá být spojen s rizikem rozvoje AD u nedementních osob [14]. Zjištěn byl i pokles cerebrovaskulární rezervy, která je při transkraniálním dopplerovském (TCD) vyšetření hodnocena jako vazomotorická reaktivita na vzestup  $pCO_2$  po zadržení dechu [15]. Studie též ukázaly snížení mozkové perfuze [16], i častější mikroembolizace do tepen CNS [17] u pacientů s AD.

AD, obdobně jako ostatním typům demence, předchází stadium mírné kognitivní poruchy (Mild Cognitive Impairment; MCI). MCI představuje přechodné stadium mezi fyziologickým, věku odpovídajícím poklesem kognitivních funkcí, a syndromem demence. Pacienti s MCI mají poruchu jedné či více kognitivních funkcí objektivizovatelnou neuropsychologickými testy. Ta ale dosud není natolik závažná, aby omezovala pacientovo vykonávání běžných denních aktivit. Dle Petersena je MCI klasifikována na formu amnestickou (aMCI), charakterizovanou postižením paměti a event. i dalších kognitivních funkcí, a formu neamnestickou (naMCI), kdy paměť zůstává intaktní a dochází k postižení jedné či více jiných kognitivních domén [18]. Skupina aMCI je riziková pro konverzi do AD, která se rozvine až u 15 % těchto pacientů ročně [19]. Oproti tomu pacienti s naMCI mají vyšší riziko přechodu do jiných typů demence. Výskyt aMCI v populaci je více než dvakrát častější než naMCI [20]. Naproti tomu pacienti se subjektivním kognitivním poklesem (SCD) mají subjektivní pocit poklesu kognitivních funkcí, který ale nedosahuje tíže objektivizované neuropsychologickými testy.

Hlavní hypotéza naší studie je předpoklad, že sonograficky detekovatelné změny mozkové mikrocirkulace vyjádřené vzestupem rezistenčního indexu (RI) a dále snížená cerebrovaskulární reaktivita měřená pomocí indexu zadržení dechu (Breath-Holding Index; BHI) predikují konverzi do demence. Primárním cílem je porovnání RI a BHI v a. cerebri media (ACM) u starších nedementních pacientů se stížnostmi na paměť s konverzí a bez konverze do demence při AD. Vedlejší cíle jsou:

1. porovnání těchto sonografických parametrů u pacientů s konverzí do demence s kontrolní skupinou pacientů s AD;

2. porovnání významnosti predikce konverze do demence sonografických markerů (RI a BHI) s dalšími vaskulárními biomarkery – vaskulárními změnami v MR obraze, *APOE* a anamnestickými cévními rizikovými faktory.

## Pacienti a metodika

Do prospektivní monocentrické studie byli zařazeni pacienti s nově vzniklou poruchou kognice udávanou pacientem anebo pečovatelem, kteří byli vyšetřeni v Kognitivním centru Neurologické kliniky 2. LF UK a FN Motol od ledna 2011 do prosince 2015 a splnili následující kritéria.

### Vstupní kritéria

Na základě stávajících diagnostických kritérií byli zařazeni do sledování následující pacienti:

1. pacienti s aMCI nebo naMCI se subjektivní stížností na paměť, kteří skórovali více než 1,5 SD od norem v některém z paměťových testů;
2. pacienti s nově vzniklou stížností na poruchu kognice, jejichž výkon v neuropsychologické baterii byl v mezích normy – nesplňoval kritéria pro MCI, byli označeni jako pacienti se subjektivním kognitivním poklesem (SCD).

Všichni pacienti s MCI (aMCI a naMCI) byli soběstační (Clinical Dementia Rating; CDR; 0,5 bodů) a na škále Mini-Mental State Examination (MMSE) skórovali více než 24 bodů. Do kontrolní skupiny byli zařazeni pacienti, kteří splnili klinická kritéria National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke a Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) pro diagnózu demence při AD [21] a jejichž skóre v MMSE bylo v rozmezí 10–24 bodů. Podmínkou pro zařazení do analýzy bylo absolvování nejméně dvou studijních návštěv.

### Vylučující kritéria

Do studie nebyly zařazeny subjekty se zvýšenou mírou depresivních symptomů (pacienti dosahující více než 5 bodů ve zkrácené 15položkové verzi Geriatrické škály deprese a subjekty s úzkostnými symptomy, kteří dosahovali více než 7 bodů v Beckově škále úzkosti), s poraněním mozku, s jiným vážným neurologickým nebo psychiatrickým onemocněním postihujícím CNS, užívající psychoaktivní látky či léky s vlivem na CNS, lidé s poškozeným zrakovým nebo sluchovým vnímáním.

**Tab. 1. Srovnání základních demografických a neuropsychologických charakteristik souboru.**

Data uvedena jako počet (% ze sloupce), pokud není uvedeno jinak. Rozdíly mezi skupinami byly zhodnoceny s použitím relevantní statistické metodiky –  $\chi^2$  testu, likelihood ratio, Mann-Whitneyho U testu a t-testu.

Parametr	Pacienti bez konverze do demence (n = 64)	Pacienti s konverzí do demence při AD (n = 23)	Statisticky významný rozdíl mezi pacienty bez a s konverzí* (p < 0,05)	Pacienti s demencí při AD (n = 26)	Statisticky významný rozdíl mezi pacienty s konverzí a pacienty se syndromem demence *(p < 0,05)
věk, průměr (SD), roky	69,5 (8,0)	75,4 (7,3)	0,003*	69,3 (10,2)	0,020*
sledování, průměr (SD), měsíce	40,6 (11,1)	39,7 (9,9)	0,741	41,2 (8,8)	0,590
mužské pohlaví	33 (51,6 %)	13 (56,5 %)	0,683	10 (38,5 %)	0,206
BMI, průměr (SD)	26,57 (3,45)	24,83 (3,29)	0,040*	25,80 (3,41)	0,321
roky vzdělání, průměr (SD)	15,8 (2,8)	14,9 (3,1)	0,393	13,1 (2,8)	0,193
MMSE, průměr (SD)	28,57 (1,37)	27,25 (2,10)	0,004*	20,07 (4,14)	< 0,001*
Geriatrická škála deprese, průměr (SD)	2,73 (2,86)	2,95 (3,22)	0,778	3,54 (2,90)	0,524
Test cesty A – čas, průměr (SD)	42,35 (14,54)	57,92 (28,56)	0,002*	96,03 (57,50)	0,011*
Paměťový test učení 1–5, průměr (SD)	45,72 (12,08)	35,47 (11,04)	0,003*	25,44 (8,86)	0,001*
Verbální fluence, průměr (SD)	43,82 (12,70)	33,11 (7,65)	0,001*	26,33 (11,01)	0,035*
Opakování čísel dopředu (počet čísel), průměr (SD)	6,02 (1,21)	5,85 (1,27)	0,559	5,00 (0,72)	0,008*
Opakování čísel pozpátku (počet čísel), průměr (SD)	4,86 (1,47)	4,45 (1,47)	0,283	3,25 (1,07)	0,003*
Bostonský test pojmenování (chyby celkem), průměr (SD)	3,45 (4,47)	9,27 (4,22)	< 0,001*	10,53 (6,98)	0,601
Test 16 slov volné vybavení, průměr (SD)	8,54 (2,85)	5,17 (3,49)	< 0,001*	2,87 (2,56)	0,020*
jednotky alkoholu denně, průměr (SD)	0,68 (0,65)	0,50 (0,41)	0,221	0,50 (0,48)	1,000
roky kouření jako balíčkorok, vykouření 20 cigaret denně po dobu 1 roku (pack years), průměr (SD)	8,23 (12,71)	6,32 (14,60)	0,560	6,69 (11,65)	0,922

AD – Alzheimerova choroba, BMI – Body Mass Index, MMSE – Mini-Mental State Examination, SD – směrodatná odchylka.

\* Statisticky signifikantní výsledek.

Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas se studií. Projekt byl schválen etickou komisí FN Motol.

### Algoritmus vyšetření

Všichni zařazení pacienti absolvovali při vstupní návštěvě komplexní vyšetřovací protokol obsahující neurologické vyšetření s detailní anamnézou cílenou na vaskulární a kognitivní rizika, neurosonologické vyšetření, MR mozku a komplexní vyšetření neuropsychologickou baterií. Během sledování vždy v rozmezí  $12 \pm 2$  měsíců bylo při každé kontrole opakováno neurologické a neuropsychologické vyšetření a odběr anamnézy, kontrolní návštěvy byly nejméně dvě a max. čtyři. Pro hodnocení prediktivní schopnosti neurosonologických parametrů a vaskulár-

ních rizik byla použita data z prvního vstupního vyšetření do studie, konverze byla hodnocena podle posledního neuropsychologického vyšetření.

### Neuropsychologické vyšetření

Všechny subjekty byly vyšetřeny komplexní neuropsychologickou baterií, která prověřovala výkon v doménách pozornosti a pracovní paměti, paměti, exekutivních funkcí, vizuokonstrukčních funkcí, fatických funkcí a psychomotorického tempa. Byly použity tyto testy: MMSE, Paměťový test učení, Test 16 slov, Test cesty, Reyova-Osterriethova komplexní figura, fonemická verbální fluence (hlásky N, K, P), Opakování čísel, Kódování symbolů, Test hodin, Bostonský test pojmenování (BNT-30), Logická paměť. Neu-

ropsychologická baterie obsahovala také škály ke zhodnocení míry depresivní a úzkostné symptomatologie (Geriatrická škála deprese, 15položková verze, Beckova škála úzkosti).

### Neurosonologické vyšetření

Transkraniální barevně kódované sonografické (TCCS) vyšetření bylo provedeno na duplexním ultrazvukovém přístroji Toshiba Nemio 20 (Toshiba Healthcare Systems, Tokyo, Japonsko). Protokol vyšetření zahrnoval vyšetření průtokových parametrů mozkových tepen v extrakraniálním průběhu – a. carotis communis a interna a a. vertebralis (VA) vč. posouzení a kvantifikace aterosklerotických změn a změření intimomediální šíře (IMT). Následovalo kli-

**Tab. 2. Srovnání základních demografických a neuropsychologických charakteristik souboru.**

Data uvedena jako počet (% ze sloupce), pokud není uvedeno jinak. Rozdíly mezi skupinami byly zhodnoceny s použitím relevantní statistické metodiky –  $\chi^2$  testu, likelihood ratio, Mann-Whitneyho U testu a t-testu.

Parametr	Pacienti bez konverze do demence (n = 64)	Pacienti s konverzí do demence při AD (n = 23)	Statisticky významný rozdíl mezi pacienty bez a s konverzí *(p < 0,05)	Pacienti s demencí při AD (n = 26)	Statisticky významný rozdíl mezi pacienty s konverzí a pacienty se syndromem demence *(p < 0,05)
nosič alely $\epsilon 4$ genu APOE	13/58 (22,4 %)	11/11 (50,0 %)	0,016*	17/26 (65,4 %)	0,281
fazekas, průměr (SD)	0,98 (0,67)	1,37 (0,80)	0,026*	1,35 (0,92)	0,951
scheltens MTA dx, průměr (SD)	0,84 (0,78)	1,98 (0,72)	< 0,001*	2,21 (0,96)	0,356
scheltens MTA sin, průměr (SD)	0,88 (0,75)	2,07 (0,77)	< 0,001*	2,21 (1,12)	0,615
mikrokrvácení, průměrný počet (SD)	1,26 (2,82)	1,29 (1,35)	0,967	2,05 (3,91)	0,403
hypertenze	34 (53,1 %)	11 (47,8 %)	0,663	15 (57,7 %)	0,490
DM	9 (14,1 %)	2 (8,7 %)	0,720	4 (15,4 %)	0,671
dyslipidemie	33 (51,6 %)	13 (56,5 %)	0,683	7 (26,9 %)	0,035*
CMP	1 (1,6 %)	1 (4,3 %)	0,461	0	0,469
ICHDK	1 (1,6 %)	2 (8,7 %)	0,169	0	0,215
ICHS	2 (3,1 %)	4 (6,9 %)	0,040*	3 (11,5 %)	0,692
srdeční arytmie	9 (14,1 %)	1 (4,3 %)	0,279	2 (7,7 %)	1,000
CHOPN, plicní onemocnění	8 (12,5 %)	3 (12,6 %)	0,947	1 (3,8 %)	0,330
chronická renální insuficience	6 (9,4 %)	3 (13,0 %)	0,694	1 (3,8 %)	0,330
hypothyreóza na substituční léčbě	12 (18,8 %)	4 (17,4 %)	1,000	5 (19,2 %)	0,706
statin	22 (34,4 %)	13 (56,5 %)	0,063	11 (42,3 %)	0,321
fibrát	1 (1,6 %)	1 (4,3 %)	0,461	4 (15,4 %)	0,353
antiagregační léčba	11 (17,2 %)	11 (47,8 %)	0,004*	5 (19,2 %)	0,033*
antikoagulační léčba	3 (4,7 %)	2 (8,7 %)	0,605	1 (3,8 %)	0,594
diuretikum	13 (20,3 %)	1 (4,3 %)	0,101	4 (15,4 %)	0,353
blokátor kalciového kanálu	15 (23,4 %)	2 (8,7 %)	0,218	3 (11,5 %)	1,000
betablokátor	13 (20,3 %)	6 (21,8 %)	0,565	8 (30,8 %)	0,717
inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu/sartany	22 (34,4 %)	3 (13,0 %)	0,053	8 (30,8 %)	0,138
preparáty s výtažkem ginkgo biloba	10 (15,6 %)	11 (47,8 %)	0,002	6 (23,1 %)	0,069
antidepresiva	6 (9,4 %)	5 (21,7 %)	0,150	9 (34,6 %)	0,319

AD – Alzheimerova choroba, CMP – cévní mozková příhoda, DM – diabetes mellitus, CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc, ICHDK – ischemická choroba dolních končetin, ICHS – ischemická choroba srdeční, MTA – Scheltensova škála atrofie mediálního temporálního laloku, SD – směrodatná odchylka.

\* Statisticky signifikantní výsledek.

dové vyšetření ACM, kdy byly měřeny systolická (PSV), střední (MV) a diastolická (EDV) rychlost toku a indexy pulzatilní (PI) a rezistenční (RI). Všechna měření byla třikrát opakována, analyzována byla průměrná hodnota. Vzhledem k známému rozdílu mezi průtokovými parametry jednotlivých hemisfér [22] jsme přistoupili k lineární transformaci hodnot průtoku pro dané tepny obou

hemisfér vytvořením celkového Z-skóre pro lepší vyjádření celkové perfuze. Na závěr byl proveden test zadržení dechu (breath-holding test) podle metodiky Markuse [23] s výpočtem průměrné hodnoty BHI ze tří měření ACM pro každou stranu. Za patologický, tzn. svědčící pro vyčerpanou cerebrovaskulární rezervní kapacitu, byl považován BHI < 0,7 [23].

### MR mozku

Vyšetření bylo provedeno na přístroji Magnetom AVANTO 1,5T (Siemens AG, Erlangen, Německo) s následujícími sekvencemi: T2 vážená gradient-echo sekvence, T2 a FLAIR. Hodnocení bylo semikvantitativní pomocí vizuálních škál, odečítající lékař byl zaslepený stran diagnózy pacienta. Hodnoceny byly škála vaskulár-

**Tab. 3. Srovnání neurosonologických parametrů nedementních pacientů podle přítomnosti konverze do demence a pacientů s demencí porovnaných s pacienty s konverzí do demence.**

Hodnoty uvedeny jako průměr (směrodatná odchylka), rozdíly mezi skupinami byly zhodnoceny t-testem.

Parametr	Pacienti bez konverze do demence (n = 64)	Pacienti s konverzí do demence při AD (n = 23)	Statisticky významný rozdíl mezi pacienty bez a s konverzí * (p < 0,05)	Pacienti s demencí při AD (n = 26)	Statisticky významný rozdíl mezi pacienty s konverzí a pacienty se syndromem demence * (p < 0,05)
BHI ACM vpravo	0,635 (0,312)	0,429 (0,158)	0,006*	0,528 (0,294)	0,185
BHI ACM vlevo	0,579 (0,336)	0,390 (0,227)	0,022*	0,382 (0,178)	0,900
BHI průměr bilaterálně	0,611 (0,265)	0,417 (0,159)	0,001*	0,466 (0,209)	0,365
Z-skóre BHI bilaterálně	0,445 (1,623)	-0,914 (1,138)	0,002*	-0,542 (1,316)	0,368
PSV ACM vpravo klid	70,68 (20,46)	68,95 (14,08)	0,727	70,20 (17,80)	0,799
MV ACM vpravo klid	44,16 (12,76)	41,94 (7,80)	0,465	42,01 (9,60)	0,977
EDV ACM vpravo klid	29,41 (8,71)	33,42 (25,81)	0,291	27,27 (6,73)	0,258
RI ACM vpravo klid	0,58 (0,06)	0,49 (0,45)	0,129	0,61 (0,07)	0,226
PI ACM vpravo klid	0,94 (0,17)	0,83 (0,73)	0,259	1,03 (0,22)	0,202
PSV ACM vpravo po zadržení dechu	85,98 (20,87)	76,34 (15,85)	0,062	73,61 (23,50)	0,660
MV ACM vpravo po zadržení dechu	57,23 (15,34)	49,13 (10,32)	0,030*	50,90 (13,62)	0,633
EDV ACM vpravo po zadržení dechu	41,21 (13,20)	34,24 (6,93)	0,027*	34,81 (8,69)	0,811
čas zadržení dechu, pro vyšetření ACM vpravo, průměr	55,95 (24,77)	55,83 (23,26)	0,986	54,65 (28,76)	0,882
RI ACM vpravo po zadržení dechu	0,52 (0,07)	0,53 (0,11)	0,900	0,55 (0,09)	0,416
PI ACM vpravo po zadržení dechu	0,81 (0,20)	0,82 (0,20)	0,799	0,87 (0,22)	0,437
PSV ACM vlevo klid	73,09 (18,58)	70,29 (17,30)	0,547	70,83 (13,77)	0,912
MV ACM vlevo klid	45,83 (11,82)	42,69 (11,29)	0,291	44,18 (6,90)	0,608
EDV ACM vlevo klid	30,78 (7,69)	27,74 (7,71)	0,122	29,69 (7,02)	0,396
RI ACM vlevo klid	0,58 (0,06)	0,60 (0,07)	0,066	0,57 (0,08)	0,226
PI ACM vlevo klid	0,94 (0,21)	1,01 (0,21)	0,183	0,93 (0,22)	0,242
PSV ACM vlevo po zadržení dechu	89,87 (25,50)	73,26 (23,19)	0,012*	78,77 (15,89)	0,379
MV ACM vlevo po zadržení dechu	60,83 (18,33)	47,48 (15,52)	0,004*	51,95 (8,79)	0,260
EDV ACM vlevo po zadržení dechu	43,65 (13,89)	33,03 (11,21)	0,003*	36,41 (5,42)	0,223
čas zadržení dechu ACM vlevo průměr	63,60 (31,89)	54,19 (22,54)	0,226	52,29 (18,50)	0,768
RI ACM vlevo po zadržení dechu	0,51 (0,07)	0,54 (0,07)	0,131	0,53 (0,07)	0,528
PI ACM vlevo po zadržení dechu	0,78 (0,17)	0,85 (0,17)	0,086	0,81 (0,17)	0,402
IMT vpravo	0,80 (0,12)	0,83 (0,12)	0,541	0,82 (0,12)	0,891
IMT vlevo	0,77 (0,12)	0,83 (0,17)	0,151	0,83 (0,11)	1,000

Hodnoty uvedeny jako průměr (směrodatná odchylka), rozdíly mezi skupinami byly zhodnoceny t-testem.

ACM – a. cerebri media, BHI – index zadržení dechu, EDV – koncová diastolická rychlost, IMT – intimomediální šíře, MV – střední rychlost, PI – index pulzatility, PSV – maximální systolická rychlost, RI – rezistenční index.

\* Statisticky signifikantní výsledek.

**Tab. 4. Coxův model poměrných rizik, jednotlivé proměnné predikující konverzi do demence, výsledky univariální analýza pro vybrané proměnné a jejich významnost.**

Testovány byly vstupní hodnoty z prvního vyšetření ve studii.

Proměnná	Hazard ratio	95% CI dolní rozhraní	95% CI horní rozhraní	Statistická významnost, p
věk nad 70 let	2,623	1,078	6,386	0,034*
věk jako kontinuální proměnná	1,035	0,986	1,087	0,164
Z-skóre BHI, obě hemisféry	6,129	1,817	20,673	0,003*
průměrné BHI pod 0,7	4,275	1,001	18,260	0,050
BHI vpravo < 0,7	5,139	1,186	22,276	0,029*
BHI vlevo < 0,7	3,170	0,734	13,688	0,122
hypertenze	1,442	0,635	3,272	0,382
ICHS	2,054	0,689	6,119	0,232
DM	0,625	0,145	2,691	0,528
dyslipidemie	1,321	0,577	3,024	0,510
hypothyreóza	0,647	0,192	2,179	0,482
MMSE 25–28 bodů	1,825	0,727	4,582	0,200
nosič alely $\epsilon 4$ genu <i>APOE</i>	2,056	0,890	4,749	0,091
Fazekas skóre > 1	1,652	0,718	3,799	0,238
Fazekas skóre > 2	1,838	0,545	6,193	0,326

BHI – index zadržetí dechu, DM – diabetes mellitus, ICHS – ischemická choroba srdeční, MMSE – Mini-Mental State Examination.

\* Statisticky signifikantní výsledek.

ních změn hluboké bílé hmoty podle Fazekase [24], Scheltensova vizuální škála hodnocení atrofie hipokampů [25,26] a manuálně odečtený počet depozit hemosiderinu (microbleeds).

### Statistická metodika

Jednotlivé podskupiny souboru predefinované pro analýzu dat byly:

1. pacienti bez syndromu demence a bez konverze do demence během sledování;
2. pacienti iniciálně bez syndromu demence s konverzí do demence během sledování;
3. kontrolní skupina pacientů se syndromem demence již iniciálně při vstupu do studie.

Plánované porovnání skupin bylo vzhledem k velikosti souboru omezeno na párové porovnání skupiny 1 se skupinou 2 a skupiny 2 se skupinou 3, jednotlivé diagnostické jednotky aMCI, naMCI a SCD nebyly vzájemně analyzovány pro nízký počet subjektů. Porovnání parametrů jednotlivých definovaných podskupin souboru bylo provedeno s využitím  $\chi^2$  testu, Fisherova exaktního testu, T-testu nezávislých vzorků a Mannova-Whitneyova

U testu podle charakteru proměnných. Přesnost predikce jednotlivých parametrů byla analyzována pomocí ROC (Receiver Operating Characteristics) křivek s výpočtem relevantní plochy pod křivkou (Area Under the Curve; AUC) s odhadem konkrétní specifcity a senzitivity. Pro stanovení rizika konverze do stadia demence byl použit Coxův model proporcionálních rizik. Vzhledem k počtu konverzí jsme nezahrnuli všechny proměnné, byl použit algoritmus postupné zpětné selekce s likelihood ratio statistikou. Vybrané proměnné byly hodnoceny jako kontinuální a současně s použitím nominální hodnoty s cut-off 70 let (věk), > 0,7 (BHI), > 0 (Z-skóre BHI) a 28 bodů (MMSE). Do definitivního modelu byly zařazeny pouze proměnné s významností  $p \leq 0,2$ . Platnost modelu byla ověřena podle testu Grønnesbyho a Borgana [18], počet rizikových skupin byl stanoven podle Mayové a Hosmera [19]. Dále byly vytvořeny Kaplanovy-Meierovy křivky přežití s porovnáním faktoru přežití pomocí log-rank testu. Výsledky byly považovány za statisticky signifikantní v případě  $p < 0,05$ . Statistické analýzy byly provedeny v softwaru IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corporation, Armonk, New York,

USA) a STATA 14 (Stata Corp., College Station, Texas, USA).

### Výsledky

Kompletní klinická, MR a neurosonologická data a dokončené sledování bylo u 113 pacientů, jejichž data byla analyzována. Nejčastějšími důvody vyloučení bylo chybějící vyšetření magnetickou rezonancí (32 pacientů), neurosonologické (24 pacientů), ztráta ze sledování (13 pacientů) a potvrzené úmrtí (1 pacient). V analyzovaném souboru bylo 87 (77 %) osob bez syndromu demence a 26 (23 %) pacientů s demencí při AD. Během průměrné doby sledování 40 měsíců konvertovalo 23 (26,4 %) pacientů do stadia demence, 64 (73,6 %) bylo bez progresy kognitivní diagnózy. Původní diagnóza konvertovaných pacientů byla SCD u 7 (26,1 %), aMCI u 14 (60,9 %) a naMCI u 2 (8,7 %) pacientů.

Skupina s konverzí ve srovnání s pacienty bez konverze vykazovala významně vyšší věk a nižší BMI, zastoupení pohlaví bylo vyrovnané, detailní demografická a neuropsychologická charakteristika skupin je uvedena v tab. 1. Mezi jednotlivými skupinami byl prokázán již vstupně rozdíl v neuropsychologickém vyšetření. Jmenovitě byl významný rozdíl v MMSE, v Testu cesty A, Paměťovém testu učení (součet slov vybačených v pokusu 1–5), v Testu 16 slov, Testu verbální fluence a v Bostonském testu pojmenování (tab. 1). Základní přehled vaskulárních rizikových faktorů a farmakologické anamnézy je uveden v tab. 2. Pacienti s konverzí měli pouze častěji ischemickou chorobu srdeční a častěji užívali antiagregační léčbu. V genu *APOE* byl prokázán významný rozdíl ( $p = 0,016$ ) v zastoupení alely  $\epsilon 4$  mezi pacienty bez konverze (22,4 %) a s konverzí (50 %), pacienti s konverzí se genotypem významně nelišili od pacientů s demencí (65,4 %). Další vaskulární rizikové faktory se mezi skupinami nelišily.

Zobrazení mozku MR na přítomnost vaskulárních změn vykazovalo významné rozdíly mezi skupinami s konverzí a bez ní. Hodnocena byla Fazekasova škála vaskulárních změn hluboké bílé hmoty, kdy průměrná hodnota u pacientů s konverzí byla významně vyšší. Mimo průměrné hodnoty byl rozdíl i v počtu pacientů s 0 body (bez vaskulárních změn) – 21,3 % pacientů bez konverze oproti pouze 13 % pacientům s konverzí. Významné změny (2 a více bodů) naopak mělo jen 9,8 % pacientů bez konverze proti 34,7 % konvertujícím pacientům.

Pacienti s konverzí dále vykazovali významně vyšší stupeň atrofie hipokampů hodnocené podle Scheltense. Prokázali jsme pouze nevýznamný trend v častější přítomnosti mikrokrvácení – depozit hemosiderinu u konvertujících pacientů (tab. 2).

### Primární cíl

Primárním cílem bylo porovnání RI a BHI v a. cerebri media (ACM) u starších nedementních pacientů, kteří si stěžovali na paměť a u nichž došlo či nedošlo ke konverzi do demence při AD. Hodnota BHI se významně lišila pro obě hemisféry. Pacienti s pozdější konverzí do stadia demence vykazovali významně nižší hodnoty. Hodnoty RI se významně nelišily mezi pacienty s konverzí a bez konverze (tab. 3).

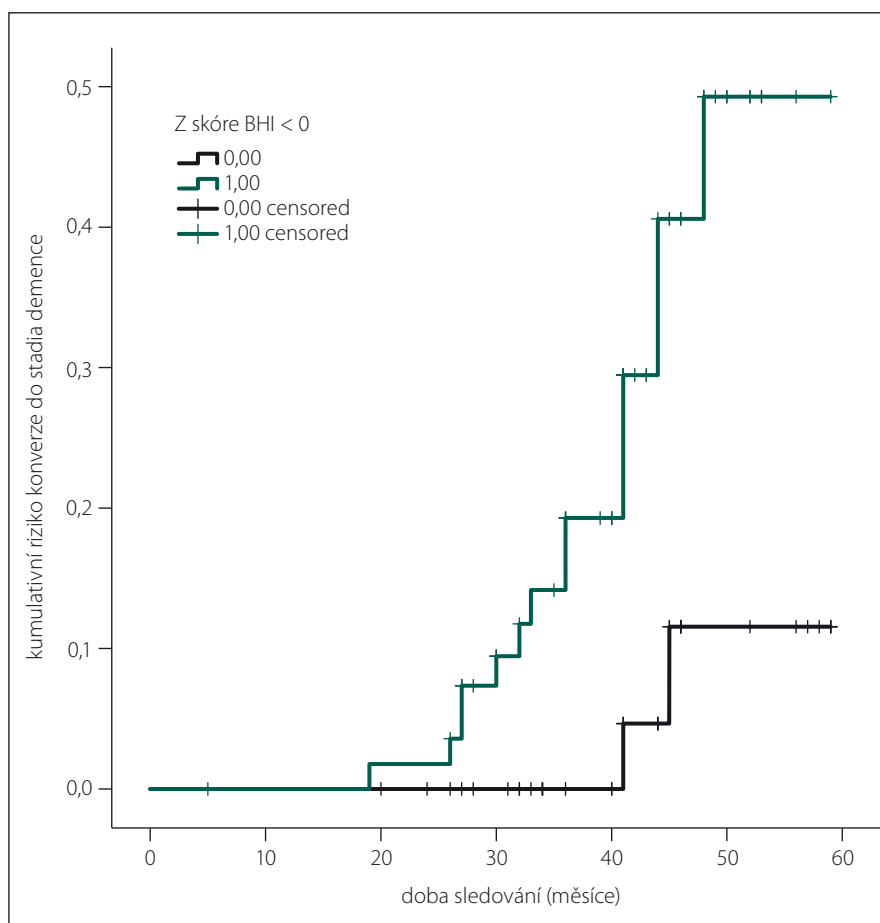
Průměrná hodnota průtokových rychlostí i BHI vykazovala stranovou asymetrii. Hodnoty pro levou ACM byly konstantně nižší celkově i v rámci jednotlivých podskupin pacientů. Průměrný rozdíl BHI, pro celý soubor o 0,06, nebyl dle párového t-testu významný ( $p = 0,10$ ). Z hlediska obecně uznávané normy, kdy za patologicky snížený je považován BHI  $< 0,7$ , byla v našem souboru pro průměrnou hodnotu BHI pod normou většina pacientů – 88,5 % pacientů s demencí, 91,3 % pacientů s konverzí, 65,6 % pacientů bez konverze. Pro odstranění možného vlivu rozdílné hodnoty průtokových rychlostí mezi oběma hemisférami jsme vytvořili Z-skóre pro BHI bilaterálně a z nich pak hodnotu průměrnou (Z-skóre BHI).

Pro určení přesnosti predikce konverze do demence byly vytvořeny ROC křivky s výpočtem AUC pro hodnoty BHI pro ACM vlevo a vpravo, průměrnou BHI, průměrnou hodnotu BHI  $< 0,7$  a totéž pro Z-skórové hodnoty těchto proměnných s použitím cut-off hodnoty  $< 0$ . Tato hodnota odpovídá BHI = 0,50 pro levou ACM a BHI = 0,57 pro pravou ACM.

Jako nejpřesnější prediktor konverze v našem souboru vyšla hodnota průměrné BHI  $< 0,5$ , kdy plocha pod křivkou (AUC) 71,2 ( $p = 0,008$ ), senzitivita pak je 88,2 % a specifická 54,2 %.

Výsledky detailních parametrů neurosonologického vyšetření ACM jsou uvedeny v tab. 3.

Významný rozdíl vykazovaly také některé vstupní parametry pro výpočet BHI i samostatně – střední a diastolická rychlost toku v ACM vpravo po zadržení dechu a systolická, střední i diastolická rychlost v ACM vlevo po zadržení dechu. Průtokové rychlosti, přítomnost aterosklerotických změn extrakraniálních mozkových tepen a intimomediální



Graf 1. Kaplan-Meierova křivka kumulativního rizika konverze do demence podle Z-skóre BHI  $< 0$ .

Hladina významnosti podle log-rank testu  $\chi^2 = 9,259$ ;  $p = 0,002$ .

šíře v a. carotis communis se mezi skupinami rovněž významně nelišily (tab. 3).

### Sekundární cíle

Sekundárními cíli bylo porovnání BHI a RI v ACM starších nedementních pacientů s kontrolní skupinou pacientů s AD demencí. Hodnoty BHI ani RI se mezi pacienty s demencí a konverzí do demence významně nelišily (tab. 3).

Dalšími sekundárními cíli bylo porovnání prediktivní schopnosti dalších vaskulárních biomarkerů s BHI a RI v ACM pomocí Coxova modelu poměrných rizik. Výsledky univariátního testování poměru rizik (Hazard Ratio; HR) konverze do demence pomocí Coxova modelu proporcionálních rizik jsou uvedeny v tab. 4. Významně vyšly ze všech testovaných proměnných pouze věk kontinuálně i nominálně  $> 70$  let (HR = 2,62; 95% CI 1,08–6,39;  $p = 0,034$ ) a Z-skóre BHI (HR = 6,13; 95% CI 1,82–20,67;  $p = 0,003$ ). Další proměnné ani po dosažení do modelu ne-

dosáhly statistické významnosti, nezměnily parametry modelu a nebyly do modelu zahrzeny. Definitivní upravené riziko konverze do AD pro pacienty se Z-skóre BHI  $< 0$  je HR<sub>adj</sub> = 5,61 (95% CI 1,66–18,97;  $p = 0,006$ ), upravené HR pro věk je 1,068 (95% CI 1,012–1,127;  $p = 0,017$ ). Ostatní proměnné nebyly statisticky významné. Významnost vztahu nízkého Z-skóre BHI a pravděpodobnosti konverze do demence v našem souboru demonstruje Kaplanova-Meierova křivka s hladinou významnosti podle log-rank testu  $\chi^2 = 9,259$ ;  $p = 0,002$  (graf 1).

### Diskuze

Hlavním výsledkem naší práce je potvrzení významnosti BHI pro predikci konverze do demence u pacientů s kognitivními obtížemi. Obdobný výsledek prokázala práce Viticchiové et al, kdy riziko konverze do demence bylo OR = 5,80 (95% CI 1,83–18,37;  $p = 0,05$ ), riziko bylo stanoveno podle průměrné hodnoty BHI pro obě hemisféry [27].

Tento postup nám přijde méně adekvátní, protože nezahrnuje dobře známou diferenci v perfuzi mozkových hemisfér, kdy povodí levé ACM vykazuje v řadě metodik nižší perfuzi [22,28]. Průměrné hodnoty pak mohou díky vyšším hodnotám toku z ACM vpravo anulovat možnou patologii levé ACM. Stejně i všechny další práce prokazující validitu BHI použily průměrné hodnoty pro obě ACM [29,30]. V našem souboru rozhraní BHI < 0,7 predikovalo s nižší hladinou významnosti než rozhraní vytvořené jako Z-skóre BHI < 0. Další otázkou pro praktické využití BHI v diagnostice preklinických stadií AD je otázka úpravy normy pro index BHI, která je 0,7. Tato norma byla vytvořena pro pacienty se stenózou a okluzí vnitřní karotidy a zřejmě plně nereflektuje odlišnou situaci mozkové mikrocirkulace u angiopatie při neurodegeneraci.

Námi naměřené hodnoty rychlostí i BHI pak byly celkově nižší než literárně udávané hodnoty obdobných souborů [27,31]. Možnou příčinou je přesnější měření rychlostí TCCS s úhlovou korekcí oproti ostatním studiím s klasickým TCD přístrojem bez možnosti korekce. Vzájemný vztah sníženého BHI a rozvoje Alzheimerovy patologie není dosud uspokojivě patofyziologicky uzavřen. Nejpravděpodobnější příčinou snížení BHI je strukturální poškození se sníženou pružností tepen malého kalibru. Předpokládaným mechanismem je zvýšená akumulace (snížené odplavování) amyloidu v perikapilárních prostorech při chronické hypoperfuzi [32]. Jednou z možných rolí amyloidu je účast na vaskulárních opravných mechanismech hematoencefalické bariéry zabráněním pro-sakování z malých mozkových tepen [33]. Tento mechanismus je jistě v mladším věku a zejména dobré perfuzi CNS protektivní, nicméně při patologické hypoperfuzi může akcelarovat degeneraci. Citlivým markerem snížené mozkové perfuze je právě BHI posuzující cerebrovaskulární reaktivitu. BHI je pak dále snížen při celkové hypoperfuzi při kardiálním selhání nebo při lokální hypoperfuzi na podkladě významné stenózy mozkové přírodní tepny, přičemž oba tyto faktory se určitě na patogenezi AD podílí minimálně minoritně. Naše práce však nepotvrdila další literárně udávaný významný sonologický prediktor konverze – IMT, který je markerem celkového kardiovaskulárního rizika [27]. Porucha cerebrovaskulární mikrocirkulace nebude zřejmě nikdy jediným kauzálním faktorem, ale určitě zrychluje progresi u pacientů s již preexistujícími

genetickými a lifestylovými riziky pro rozvoj AD.

Sledované MR parametry a faktory vaskulárního rizika z anamnézy neměly v našem souboru žádný zásadní prediktivní význam. Podíl faktorů, jako je dyslipidemie, diabetes mellitus, je zřejmě minoritní a nepodílí se významně na riziku konverze do demence u jednotlivých pacientů. Jejich význam je pravděpodobně třeba hodnotit na zásadně větších souborech s 1 000 pacienty. Jedinou výjimkou v našem souboru byla přítomnost ischemické choroby srdeční, nicméně pro celkový model rizika nebyla významnou proměnnou.

Zásadní limitací studie je zejména velikost zkoumaného souboru, která umožnila ověření naší hypotézy, ale již neumožnila tvorbu stabilního prediktivního modelu s více proměnnými. Velikost souboru rovněž omezovala porovnání jednotlivých podskupin starší nedementní populace vzájemně – tj. aMCI, naMCI a SCD. Další možnou limitací neurosonologického vyšetření je závislost na zkušenosti vyšetřujícího. Tato nevýhoda ale může být vyvážena menší závislostí testování BHI na aktuální psychické kondici vyšetřovaného pacienta, která je jednou z možných limitací reproducibility neuropsychologického vyšetření. Toto vyšetření lze provést v běžné ambulanci praxi do 15 min a může jako rychlý skriningový test doplnit mozaiku vyšetření u pacientů se subjektivními stížnostmi na kognitivní deficit.

## Závěr

Jako nejperspektivnější neurosonologický marker konverze do stadia demence se jeví vyšetření BHI. Než budou provedeny větší normativní studie starší populace s neurodegenerací a bez ní, navrhuje se používat námi vytvořené rozhraní normy: BHI = 0,50 pro levou ACM a BHI = 0,57 pro pravou ACM, které vykazuje alespoň v naší kohortě nejvyšší prediktivní hodnotu pro konverzi do syndromu demence.

## Literatura

1. de la Torre J, Mussivand T. Can disturbed brain microcirculation cause Alzheimer's disease? *Neurol Res* 1993;15(3):146–53.
2. Snyder H, Corriveau R, Craft S, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia including Alzheimer's disease. *Alzheimers Dementia* 2015;11(6):710–7. doi: 10.1016/j.jalz.2014.10.008.
3. Kume K, Hanyu H, Sato T, et al. Vascular risk factors are associated with faster decline of Alzheimer disease: a longitudinal spect study. *J Neurol* 2011;258(7):1295–303. doi: 10.1007/s00415-011-5927-y.
4. Li J, Wang YJ, Zhang M, et al. Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment

to Alzheimer disease. *Neurology* 2011;76(17):1485–91. doi: 10.1212/WNL.0b013e318217e7a4.

5. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, et al. Efn guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2010;17(10):1236–48. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03040.x.
6. Cao D, Lu H, Lewis TL, et al. Intake of sucrose-sweetened water induces insulin resistance and exacerbates memory deficits and amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer disease. *J Biol Chem* 2007;282(50):36275–82.
7. Longstreth W, Manolio T, Arnold A, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The cardiovascular health study. *Stroke* 1996;27(8):1274–82.
8. Holland C, Smith E, Csapo I, et al. Spatial distribution of white-matter hyperintensities in Alzheimer disease, cerebral amyloid angiopathy, and healthy aging. *Stroke* 2008;39(4):1127–33. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.497438.
9. Stenset V, Hofoss D, Johnsen L, et al. White matter lesion load increases the risk of low csf aβ42 in apolipoprotein e-4 carriers attending a memory clinic. *J Neuroimaging* 2011;21(2):e78–82. doi: 10.1111/j.1552-6569.2009.00444.x.
10. Schrag M, McAuley G, Pomakian J, et al. Correlation of hypointensities in susceptibility-weighted images to tissue histology in dementia patients with cerebral amyloid angiopathy: a postmortem mri study. *Acta Neuropathol* 2010;119(3):291–302. doi: 10.1007/s00401-009-0615-z.
11. Goos JDC, Kester MI, Barkhof F, et al. Patients with Alzheimer disease with multiple microbleeds: relation with cerebrospinal fluid biomarkers and cognition. *Stroke* 2009;40(11):3455–60. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.558197.
12. Tomek A, Urbanova B, Hort J. Utility of transcranial ultrasound in predicting Alzheimer's disease risk. *J Alzheimers Dis* 2014;42(Suppl 4):S365–74. doi: 10.3233/JAD-141803.
13. Stefani A, Sancesario G, Pierantozzi M, et al. CSF biomarkers, impairment of cerebral hemodynamics and degree of cognitive decline in Alzheimer's and mixed dementia. *J Neurol Sci* 2009;283(1–2):109–15. doi: 10.1016/j.jns.2009.02.343.
14. Hofman A, Ott A, Breteler M, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein e, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the rotterdam study. *Lancet* 1997;349(9046):151–4.
15. Vicenzini E, Ricciardi M, Altieri M, et al. Cerebrovascular reactivity in degenerative and vascular dementia: a transcranial doppler study. *Eur Neurol* 2007;58(2):84–9.
16. Maalikji Akkawi N, Borroni B, Agosti C, et al. Volume reduction in cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease: a sonographic study. *Dementia Geriatr Cogn Disord* 2003;16(3):163–9.
17. Purandare N, Burns A. Cerebral emboli in the genesis of dementia. *J Neurol Sci* 2009;283(1–2):17–20. doi: 10.1016/j.jns.2009.02.306.
18. Petersen R. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256(3):183–94.
19. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al. Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006;367(9518):1262–70.
20. Petersen R, Roberts R, Knopman D, et al. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. The mayo clinic study of aging. *Neurology* 2010;75(10):889–97. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f11d85.
21. Dubois B, Feldman H, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the nincds-adrda criteria. *Lancet Neurol* 2007;6(8):734–46.
22. Brinkmann BH, Jones DT, Stead M, et al. Statistical parametric mapping demonstrates asymmetric uptake with tc-99m ecd and tc-99m hmpao spect in normal brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011;32(1):190–8. doi: 10.1038/jcbfm.2011.123.

- 23.** Markus H. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke* 1992;23(5):668–73.
- 24.** Fazekas F, Chawluk J, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 t in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roenthenol* 1987;149(2):351–6.
- 25.** 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(10):967–72.
- 26.** Kadlecová A, Vyhňálek M, Laczó J, et al. Interrater variabilita v hodnocení míry atrofie hipokampů pomocí scheltensovy škály. *Cesk Slov Neurol N* 2013;76/109(5):603–7.
- 27.** Viticchi G, Falsetti L, Vernieri F, et al. Vascular predictors of cognitive decline in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2012;33(6):1121.e1–9. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.11.027.
- 28.** Van Laere KJ, Dierckx RA. Brain perfusion spect: age- and sex-related effects correlated with voxel-based morphometric findings in healthy adults1. *Radiology* 2001;221(3):810–7.
- 29.** Stefani A, Sancesario G, Pierantozzi M, et al. CSF biomarkers, impairment of cerebral hemodynamics and degree of cognitive decline in Alzheimer's and mixed dementia. *J Neurol Sci* 2009;283(1–2):109–15. doi: 10.1016/j.jns.2009.02.343.
- 30.** Bär KJ, Boettger MK, Seidler N, et al. Influence of galantamine on vasomotor reactivity in Alzheimer's disease and vascular dementia due to cerebral microangiopathy. *Stroke* 2007;38(12):3186–92.
- 31.** Demarin V, Kes VB, Morović S, et al. Evaluation of aging vs dementia by means of neurosonology. *J Neurol Sci* 2009;283(1–2):9–12. doi: 10.1016/j.jns.2009.02.006.
- 32.** Pimentel-Coelho PM, Rivest S. The early contribution of cerebrovascular factors to the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci* 2012;35(12):1917–37. doi: 10.1111/j.1460-9568.2012.08126.x.
- 33.** Weller RO, Subash M, Preston SD, et al. Perivascular drainage of amyloid- $\beta$  peptides from the brain and its failure in cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease. *Brain Pathology* 2007;18(2):253–66. doi: 10.1111/j.1750-3639.2008.00133.x.

## Poděkování partnerům České neurologické společnosti



**MERCK**



*zlatí partneři*