

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

2. lékařská fakulta

Studijní program: Neurovědy



MUDr. Ivana Mokrišová

Poškození prostorové kognice jako časný marker
neurodegenerativních onemocnění

Spatial Navigation Impairment as An Early Marker of
Neurodegenerative Diseases

Dizertační práce

Vedoucí dizertační práce: prof. MUDr. Jakub Hort, Ph.D.

Praha 2018

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci na téma „Poškození prostorové kognice jako časný marker neurodegenerativních onemocnění“ zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

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

V Praze dne 28. 2. 2018

.....
MUDr. Ivana Mokrišová

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala svému školiteli prof. MUDr. Jakubovi Hortovi, Ph.D. za jeho vedení během pregraduálního i postgraduálního studia, za jeho trpělivost a množství času a příležitostí, které mi věnoval a možnost stát se součástí týmu, který pod jeho vedením vznikl.

Také bych chtěla velmi poděkovat mému školiteli konzultantovi doc. MUDr. Janu Laczó, Ph.D. za jeho inspiraci, pomoc a množství praktických připomínek během mého vědeckého snažení.

Dále nemohu zapomenout ani na poděkování vedení Neurologické kliniky 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a Fakultní nemocnice v Motole prim. MUDr. Aleši Tomkovi, Ph.D. a přednostovi Neurologické kliniky prof. MUDr. Petru Marusičovi, Ph.D. za to, že mi umožnili věnovat se vědecké činnosti a podporovali mě v ní.

Nakonec děkuji i své rodině, rodičům, bratrovi a partnerovi za zázemí, pochopení a neutuchající podporu, kterou mi po celou dobu, nejen postgraduálního studia, poskytovali.

Identifikační záznam

MOKRIŠOVÁ, Ivana. *Poškození prostorové kognice jako časný marker neurodegenerativních onemocnění. [Spatial Navigation Impairment as An Early Marker of Neurodegenerative Diseases]*. Praha, 2018. 83 stran, 6 příloh. Dizertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta, Neurologická klinika 2.LF a FN Motol. Vedoucí závěrečné práce Hort, Jakub.

Abstrakt

Stárnutí populace a s tím spojená stoupající incidence neurodegenerativních onemocnění především Alzheimerovy nemoci (AN), jsou závažným socioekonomickým problémem. V posledních letech jsou předmětem zájmu především časné markery onemocnění a identifikace pacientů v prodromálních stádiích – mírné kognitivní poruchy a preklinických stádiích – subjektivního kognitivního poklesu, kteří jsou v riziku rozvoje AN, ale jejich aktivity denního života jsou stále zachovány.

Předkládaná práce přináší základní přehled současného poznání a rozšiřuje známé poznatky v této oblasti se zaměřením především na časné markery. Hlavním tématem práce je prostorová navigace, především její allocentrická složka a integrace dráhy. Vyšetření prostorové navigace může sloužit jako vhodný diagnostický nástroj, který je použitelný i v širší klinické praxi, k monitorování průběhu onemocnění i k hodnocení efektu léčiv.

Dále zde prezentujeme i další experimentální testy (dotazníky prostorové navigace a testy vizuální percepce), které mají dostatečnou senzitivitu a specificitu pro identifikaci rizikových pacientů.

Abstract

Aging of population with related increase of incidence of neurodegenerative diseases mostly Alzheimer disease (AD), poses a serious socioeconomic problem. In the recent years, research has been focused on specific early disease markers and identifications of patient's populations at increased risk of AD, which comprise mild cognitive impairment (MCI) and subjective cognitive decline (SCD) which may represent prodromal and preclinical stage of AD, while still preserving functional capacity.

This thesis summarizes and further extends current knowledge in the field of AD with a specific focus on early disease markers. The main topic of the thesis is spatial navigation, especially its allocentric component and path integration. Examination of spatial navigation might serve as the valuable diagnostic tool which could be used in wider clinical practice for timely diagnostics, disease monitoring and also for evaluation of the treatment effect.

We also present here experimental tests (questionnaires of subjective spatial navigation complaints and tests of visual perception) that have enough sensitivity and specificity for identification of subjects at risk for AD.

Obsah

1. Kognitivní funkce	11
1.1 Paměť	11
1.1.1 Typy paměti dle časového hlediska.....	11
1.1.1.1 Krátkodobá (pracovní) paměť	11
1.1.1.2 Dlouhodobá paměť	12
1.1.2 Typy paměti dle vztahu k funkci hipokampu	12
1.1.2.1 Deklarativní paměť	12
1.1.2.2 Nedeklarativní paměť	13
1.1.2.3 Prostorová paměť a prostorová navigace	13
1.1.2.3.1 Egocentrická prostorová navigace.....	13
1.1.2.3.2 Allocentrická prostorová navigace	14
1.1.2.3.3 Integrace dráhy (path integration)	14
1.2 Ostatní kognitivní funkce	14
1.2.1 Exekutivní funkce.....	14
1.2.2 Pozornost	15
1.2.3 Gnostické funkce	15
1.2.4 Praxe	15
1.2.5 Fatické funkce	16
1.2.6 Vizuospaciální funkce (zrakově-prostorové)	16
2. Kognitivní funkce v průběhu fyziologického a patologického stárnutí	17
2.1 Subjektivní kognitivní pokles.....	18
2.1.1 SCD kritéria.....	19
2.2 Mírná kognitivní porucha	20
2.2.1 Kritéria MCI	21
2.2.2 Klasifikace MCI	21
2.3 Demence	22
2.3.1 Demence vzniklé v rámci neurodegenerativních onemocnění.....	22

2.3.2	Demence vzniklé sekundárně v rámci jiných onemocnění	27
3.	Alzheimerova nemoc	28
3.1	Patofyziologie a postup neurodegenerace	28
3.2	Klinický obraz	30
3.3	Diagnostická kritéria	31
3.3.1	National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria (NIA-AA).....	33
3.4	Diagnostika.....	33
3.5	Neuropsychologické vyšetření	34
3.6	Zobrazovací metody	34
3.6.1	Strukturální zobrazovací metody.....	34
3.6.2	Funkční zobrazovací metody.....	35
3.6.3	Molekulární zobrazovací metody.....	35
3.7	Likvorologické vyšetření.....	36
3.8	Genetické vyšetření	36
3.9	Experimentální testy.....	37
3.9.1	Vyšetření prostorové paměti	37
3.9.1.1	Morrisovo vodní bludiště	37
3.9.1.2	Blue Velvet Aréna	37
3.9.1.2.1	Testy prostorové paměti – Test skrytého cíle.....	38
3.9.1.2.2	Testy integrace dráhy– The Arena Path Integration Task	40
3.9.2	Dotazníky prostorové orientace.....	41
3.9.3	Testy vizuální percepce	42
3.10	Terapie.....	42
3.10.1	Farmakologické terapeutické postupy	42
3.10.2	Ovlivnění beta-amyloidu	44
3.10.3	Nefarmakologické terapeutické postupy	45
3.10.4	Primární a sekundární prevence	45
4.	Cíle práce a hypotézy	46

5. Metodika	47
6. Způsob organizace práce a sběru dat	48
7. Využití a přínos výsledků.....	49
8. Články	50
8.1 Články k tématu – abstrakta	50
8.1.1 Real-space path integration is impaired in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment	50
8.1.2 Subjective Spatial Navigation Complaints (SSNC) – A Frequent Symptom Reported by Patients with Subjective Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease	51
8.1.3 APOE and Spatial Navigation in Amnesic MCI: Results From a Computer-Based Test. Journal of Alzheimer's Disease.....	52
8.1.4 Famous landmark identification in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease	52
8.1.5 Effect of Donepezil in Alzheimer Disease Can Be Measured by a Computerized Human Analog of the Morris Water Maze.....	53
8.1.6 Spatial navigation in young versus older adults	54
8.2 Články k tématu in extenso	55
9. Diskuze ke stanoveným hypotézám	56
9.1 Navigace bez použití zraku bude postižena již v časných stádiích AN a bude závislá na objemu hipokampu, entorhinálního a dolního parietálního kortexu	56
9.2 Subjektivně udávané obtíže s prostorovou navigací mohou sloužit jako časný marker AN	58
9.3 Výkony v testech prostorové navigace budou horší u pacientů s MCI a alelou APOE ϵ 4 než u pacientů bez této alely; míra postižení bude závislá na počtu ϵ 4 alel a objemu hipokampu	59
9.4 Porucha vizuální percepce bude přítomna již v časných stádiích AN, a především test známých míst, by měl být citlivý marker k identifikaci pacientů s větším rizikem rozvoje AN.....	60
9.5 Výkony v testech prostorové navigace mohou sloužit k posouzení efektu užívané	

medikace u pacientů s lehkou demencí při AN	61
9.6 Starší lidé budou dosahovat v testech prostorové navigace horších výsledků, než mladší lidé a budou mít horší efekt učení	62
10. Souhrn.....	64
11. Summary.....	66
12. Použitá literatura.....	68
13. Přehled použitých zkratk	78
14. Seznam publikací.....	81
14.1 Články k tématu.....	81
14.2 Podpůrné články	81
15. Přílohy	83

Teoretická část

1. Kognitivní funkce

Kognitivní funkce jsou řazeny mezi kortikální funkce a zahrnují všechny psychické procesy, které umožňují příjem a zpracování informací, komunikaci, učení pohybovým dovednostem, vytváření a plnění plánu činností, ale i tvorbu abstraktních pojmů a složitých myšlenek. Díky nim je člověk schopen rozpoznávat, učit se, pamatovat si a přizpůsobovat se neustále se měnícím podmínkám prostředí. Mezi kognitivní funkce patří paměť, pozornost, exekutivní, vizuospeciální, fatické, praktické a gnostické funkce.

1.1 Paměť

Paměť je schopnost ukládat, uchovávat a vybavovat informace v mozku. Je to komplexní kognitivní funkce, jejímž podkladem je integrovaná činnost funkční neuroanatomické sítě tvořené limbickými a neokortikálními oblastmi. Paměť lze dělit podle mnoha hledisek. Nejběžnější dělení je na paměť deklarativní a paměť nedeklarativní, kdy základním rozdílem je, zda paměť je nebo není vědomě vybavitelná. Jiná klasifikace, která vychází z dělení dle časového hlediska, rozlišuje paměť krátkodobou a dlouhodobou podle fyziologického mechanismu nebo paměť okamžitou, recentní a oddálenou podle struktur, které se při těchto dějích uplatňují.

1.1.1 Typy paměti dle časového hlediska

1.1.1.1 Krátkodobá (pracovní) paměť

Krátkodobá paměť zaznamenává informace po dobu několika desítek vteřin až několika minut a svou definicí se částečně překrývá s pojmem pracovní paměti. Podkladem krátkodobé paměti jsou dočasné synaptické spoje. Dle Baddeleyeho je termín krátkodobá paměť vhodný pro jednoduché dočasné ukládání informací, naproti tomu pojem pracovní paměť označuje kombinaci ukládání a manipulace s informacemi (Baddeley, 2012). Z neuropsychologického hlediska má pracovní paměť tři složky: fonologickou smyčku, vizuospeciální náčrtník a epizodickou vyrovnávací paměť. Vše řídí centrální řídicí složka (Baddeley, 2012). Fonologická smyčka je systém, v němž se ukládají zvukové neřečové a řečové informace, které se rychle ztrácejí, pokud nejsou opakovány a je funkcí dominantního perisylvijského kortexu. Vizuospeciální náčrtník je systém sloužící pro vizuální informace, jeho činnost souvisí

s nedominantní okcipito-parietální oblastí. Epizodická vyrovnávací paměť je systém s omezenou kapacitou, který je schopen dočasně integrovat informace z různých zdrojů. Předpokládá se, že hraje důležitou roli při poskytování a získávání informací do a z dlouhodobé epizodické paměti a pro její činnost je nejzásadnější pravý frontální lalok. Centrální řídicí složka je vázána na činnost předních a dorzolaterálních částí prefrontálního kortexu, který integruje a zpracovává jednotlivé druhy informací (zrakové, sluchové nebo somatosenzorické) a aktivita těchto oblastí roste úměrně stupni zátěže pracovní paměti (Fuster, 2001). Informace nabyté v rámci pracovní paměti jsou závislé na pozornosti (Baddeley, 2012) a její kapacita je závislá i na podobě konkrétní informace. Například je známo, že mnohoslabičná slova se udržují v paměti hůře než slova jednoslabičná.

1.1.1.2 Dlouhodobá paměť

Dlouhodobá paměť zaznamenává informace po dobu více než několik minut. Podkladem dlouhodobé paměti je změna tvaru dendritických zakončení, nezbytná je proteosyntéza. Je to schopnost, která umožňuje vybavit si prožitky a zkušenosti ze vzdálenější minulosti. Dle aktuálních představ jsou informace z paměti krátkodobé přepisovány do paměti dlouhodobé (Baddeley, 2012). Nejběžnější dělení dlouhodobé paměti je dle toho, zda je uložená informace přístupná vědomí a zda ji lze slovně vyjádřit – deklarativní a nedeklarativní paměť. V závislosti na tom, jaké struktury hrají pro dlouhodobou paměť klíčovou roli, se pak může spíše z klinického hlediska dělit na paměť recentní (minuty, dny, týdny) a dlouhodobou (oddálenou, trvalou). Recentní paměť je závislá při ukládání i vybavení zejména na činnosti hipokampu, paměť oddálená pak při svém vybavení závisí převážně na neokortikálních strukturách. Pro úplnost je třeba zmínit, že klinické dělení rozlišuje i paměť okamžitou, která je závislá převážně na frontálním laloku a tento pojem se překrývá s pojmem paměti krátkodobé (dle mechanismu).

1.1.2 Typy paměti dle vztahu k funkci hipokampu

1.1.2.1 Deklarativní paměť

Deklarativní (explicitní) paměť je vědomě vybavitelná, uchovává vzpomínky a faktické znalosti. Je verbálně vyjádřitelná a úzce souvisí s činností hipokampu. V rámci deklarativní paměti se vymezují ještě dva typy: sémantická a epizodická. Sémantická paměť obsahuje obecná fakta bez vztahu k místu či času vytvoření. Jedná se vlastně o encyklopedický slovník s výklady. Epizodická paměť kombinuje informace o tom, co, kde, jak a kdy se stalo. Právě

časový údaj (kdy?) je pro její definování klíčový. Obsahuje informace ze života jedince a kombinuje epizodickou složku se sémantickou.

1.1.2.2 Nedeklarativní paměť

Nedeklarativní (implicitní, procedurální) paměť naproti tomu je paměť, kde jsou paměťové stopy ovlivněné předchozím chováním a zkušenostmi. Zahrnuje především procesy na nevědomé úrovni, týká se i osvojování některých motorických a percepčních dovedností (např. chůze, sportovní dovednosti, motorické dovednosti, percepční schémata), neasociativního učení (habituační a senzitivní), asociativního učení (klasické podmiňování), nebo primingu (kognitivní proces, při kterém podnět z dřívějšího ovlivňuje pozdější chování a myšlení – jak později jedinec vnímá určitý podnět). Podle tohoto dělení zařazujeme mezi paměť nedeklarativní i paměť emoční (Mokrišová, et al., 2012). Nedeklarativní paměť je nezávislá na činnosti hipokampu, uplatňují se některé neokortikální oblasti, bazální ganglia, mozeček a další. Známy je případ pacienta H.M., který měl v rámci léčby epilepsie provedenu oboustrannou amygdalo-hipokampektomii, která znemožnila vytvářet nové deklarativní paměťové stopy, ale nevedla k poškození paměti nedeklarativní (Hort & Rusina, 2007).

1.1.2.3 Prostorová paměť a prostorová navigace

Prostorová paměť byla dříve řazena mezi paměť deklarativní. Avšak vzhledem k tomu, že je částečně neurofyziologicky a funkčně oddělena od paměti deklarativní, mnoho autorů ji dnes vymezuje jako samostatný typ paměti (Moscovitch, et al., 2006). Prostorová paměť velmi úzce souvisí s prostorovou navigací, která je charakterizována, jako schopnost jedince pohybovat se v prostoru, je to proces určení a udržení dráhy z jednoho místa na druhé, kde je zásadní odhad vlastní pozice v prostředí (Gallistel, 1990). Zásadním okamžikem ve studiu prostorové navigace byl objev O'Keefa a Nadel, kteří v hipokampech potkanů identifikovali tzv. place cells, které vykazovaly selektivně aktivitu ve chvíli, kdy zvíře dosáhlo požadované polohy v prostředí (O'Keefe & Nadel, 1978). Aktivace place cells je tak prvním krokem k tvorbě paměťové stopy v rámci prostorové navigace. Obecně je prostorová navigace dělena do třech kategorií: egocentrická navigace, allocentrická navigace a integrace dráhy (path integration).

1.1.2.3.1 Egocentrická prostorová navigace

Egocentrická prostorová navigace je typ navigace, při kterém k orientaci v prostoru a následnému dosažení cíle využíváme polohu vlastního těla ve vztahu k cíli, nezávisle na

ostatních orientačních bodech v okolí. Struktury, které byly identifikovány jako zásadní, pro egocentrickou navigaci, jsou striatum a parietální kortex (Weniger, et al., 2009; Wiener, 1993).

1.1.2.3.2 Allocentrická prostorová navigace

Allocentrický typ prostorové navigace je navigace, při které jsou využívány k nalezení cíle orientační body v prostředí nezávisle na poloze vlastního těla. Na základě orientačních bodů a jejich vztahu k cíli je vytvořena kognitivní mapa prostředí, díky které je jedinec schopen správně určit polohu tohoto cíle. Tento typ navigace je více flexibilní, umožňuje najít cíl z jakéhokoliv místa v okolí a je závislý především na hipokampu a parahipokampální oblasti (Morris, et al., 1982).

1.1.2.3.3 Integrace dráhy (path integration)

Integrace dráhy je odlišná strategie prostorové navigace, při které je k orientaci v prostoru využito jiných informací než vnějších orientačních bodů. Během této strategie jsou využívány informace ze sensorických zdrojů v průběhu pohybu, které slouží k odhadu pozice vzhledem ke známému cíli (Mittelstaedt & Mittelstaedt, 2001). Sensorické informace, které slouží k navigaci, jsou odvozeny především z vestibulárního systému (translační a rotační zrychlení), propriocepce (svaly, šlachy a klouby) (Loomis, et al., 1993) nebo vizuálního systému (optický tok) (Kearns, et al., 2002). Všechny tyto informace jsou následně integrovány ve specifických mozkových strukturách, ze kterých jsou podle dostupných animálních studií nejdůležitější: hipokampus (place cells) (Whishaw & Jarrard, 1996; McNaughton, et al., 2006), entorhinální kůra (grid cells) (McNaughton, et al., 2006; Van Cauter, et al., 2013) a zadní parietální kortex (Parron & Save, 2004). Také u lidí bylo potvrzeno, že struktury mediálního temporálního laloku a parietální kortex jsou klíčové pro integraci dráhy (Worsley, et al., 2001; Philbeck, et al., 2004; Wiest, et al., 2000; Shrager, et al., 2008; Kim, et al., 2013; Yamamoto, et al., 2014; Philbeck, et al., 2000).

1.2 Ostatní kognitivní funkce

1.2.1 Exekutivní funkce

Exekutivní funkce jsou širším pojmem, který zahrnuje řadu kognitivních dovedností zprostředkovaných frontálním lalokem a jeho spoji. Mezi tyto funkce patří především iniciace cílevědomé aktivity, plánování jednotlivých dílčích kroků, udržení přiměřené pozornosti nutné k dosažení cíle, řešení problémů, schopnost abstrakce a tlumení irelevantní nebo nevhodné aktivity včetně chování na základě zpětnovazebných podnětů z okolí.

1.2.2 Pozornost

Pozornost je komplexní funkce charakterizována schopností uvědomovat si vnitřní a vnější podněty nutné pro všechny psychické funkce. Je to dynamická regulační, koordinační, kontrolní funkce, díky které je jedinec schopen selektivně se soustředit a zaměřit konkrétní psychickou činnost, zpracovat informace uložené v dlouhodobé paměti a informace které přichází ze smyslových systémů nebo z dalších kognitivních procesů. Pozornost není závislá na jedné jediné mozkové struktuře, ale je spojována s činností rozsáhlých a komplexních sítí mozkových oblastí – dorzální parietální kortex, limbický systémem, přední část cingulárního kortexu, prefrontální kortex a zásadní je také ascendentní retikulární aktivační systém (ARAS).

1.2.3 Gnostické funkce

Gnostické funkce jsou výsledkem vyšší syntézy smyslového vnímání, které umožní jedinci rozpoznat individuální podnět. Při poruchách těchto funkcí hovoříme o agnóziích, které vznikají při poškození asociačních korových oblastí, jejich blízkého okolí a při diskonekčních syndromech. Agnózie je tedy pojem, označující poruchu poznání již známého podnětu, kdy ale není přítomna porucha smyslového vnímání či porucha sensorické dráhy včetně primárního sensorického kortexu a není přítomna ani jiná kognitivní dysfunkce. Obecným mechanismem je porucha asociace sensorických podnětů při ztrátě nebo nedostupnosti paměťové stopy příslušného podnětu v asociačním kortexu. Obecná klasifikace rozděluje typy agnózií dle postižené smyslové složky – agnozie zraková (neschopnost rozeznat viděné – tváře, místa, objekty), sluchová agnózie (neschopnost rozeznat zvuky – řeč, neřečové zvuky), taktilní (neschopnost rozeznat hmatem předměty), komplexní.

1.2.4 Praxe

Praktické funkce zahrnují schopnost vykonávat (plánovat a provádět) koordinované komplexní účelné pohyby. Při poruchách těchto funkcí dochází k apraxii – pacient není schopen provádět koordinované, naučené, účelné pohyby i při zachovalé hybnosti. Porucha může být na úrovni myšlenky, plánu, či vlastního provedení, dle toho se apraxie dále klasifikují nejčastěji do třech kategorií: apraxie ideatorní, ideomotorická, motorická. Při apraxii ideatorní je porušen plán, představa i koncept činnosti, ideomotorická apraxie se projevuje poruchou plánování i provedení, při motorické apraxii je zachován plán, ale vázne provedení.

1.2.5 Fatické funkce

Fatické funkce jsou specificky lidská činnost a jsou jedním z nejvýznamnějších projevů sociální a kulturní evoluce člověka. Řeč je složitý reflexní děj a pro jeho správné fungování je nutné správné fungování aferentních mechanismů (sluch a zrak), eferentních mechanismů (svalové skupiny), regulačních okruhů (mozeček, bazální ganglia a ostatní podkorové struktury) a mozkové kůry. Při poruchách řeči hovoříme o afázii, které vznikají při lézích dominantní hemisféry (řečového centra). Základní klinické dělení afázií je dle postižení řečového centra – na afázie expresivní a senzorické. V případě expresivní afázie dochází k postižení Brocova (motorického) centra řeči, lokalizovaného v laterálním frontálním laloku. Klinicky vážně schopnost mluvit, při zachovalé schopnosti rozumět. V případě senzorické afázie je pak postiženo Wernickeho (senzorické) centrum řeči v horním temporálním gyru, kdy pacienti mluví nadměrně, nejsou ale schopni řeč kontrolovat, nerozumí, nejsou schopni opakovat. Problematika poruch řeči je však mnohem širší, podrobnější rozbor však není předmětem této práce.

1.2.6 Vizuospaciální funkce (zrakově-prostorové)

Vizuospaciální funkce zahrnují schopnost zrakového vnímání objektů a jejich vztahů v prostoru, analýzy těchto informací a dále jejich použití a schopnost prostorové konstrukce. Díky těmto schopnostem se člověk může správně pohybovat v prostředí, orientovat se v abstraktním prostoru, vnímat správně vzdálenosti a hloubky a reprodukovat geometrické tvary. Struktury zodpovědné za tyto funkce jsou především parietální lalok a meziotemporální oblasti.

2. Kognitivní funkce v průběhu fyziologického a patologického stárnutí

Problematické stárnutí se věnuje celá řada oborů. Je vnímáno jako pozdní fáze přirozeného života, fyziologický proces, během kterého dochází k řadě ireverzibilních strukturálních i funkčních změn ve všech orgánových systémech, a které končí smrtí. V poslední době je kladen důraz především na tzv. „normální“ stárnutí. Dle WHO (Světová zdravotnická organizace) je definováno jako proces rozvoje a udržování funkčních schopností, které umožňují blahobyt ve vyšším věku (WHO, 2018). Jedinec by v tomto ideálním případě měl být schopen i ve stáří zvládat své základní potřeby – být schopen se sám rozhodovat, učit se, být mobilní, budovat a udržovat mezilidské vztahy a být prospěšný společnosti (WHO, 2018).

Z pohledu kognitivní neurologie je známo, že fyziologické stárnutí souvisí především se strukturálními a funkčními změnami v prefrontálním kortexu a v menší míře i hipokampu, které se pak projevují v kognitivním výkonu těchto jedinců (Gazova, et al., 2012). Změny kognitivních funkcí v průběhu fyziologického stárnutí zahrnují mírný pokles pozornosti, mírné zhoršení exekutivních funkcí, pracovní paměti a výbavnosti, zatímco jiné funkce, jako jsou vizuospeciální funkce, jazyk a sémantická paměť, zůstávají zachovány po dlouhou dobu (Gazova, et al., 2012) (Lester, et al., 2017).

Naproti tomu patologické stárnutí zahrnuje nemoci spojené se stářím. V případě kognitivních změn při patologickém stárnutí dochází na základě vaskulárních změn nebo neurodegenerativních procesů k postupnému rozvoji syndromu demence. Nejčastější příčinou demence je Alzheimerova nemoc (AN). Strukturální a funkční změny jsou v tomto případě nejvíce vyjádřeny v oblasti meziotemporálních struktur – hipokampu a entorhinálním kortexu (Jack, et al., 1997), postupně poté progredují do oblastí laterotemporálních, do oblastí parietálního a frontálního kortexu (Braak & Braak, 1991). Klinicky se tyto změny projevují nejdříve postižením epizodické paměti, následně postižením exekutivních funkcí s narušením pozornosti a pracovní paměti. Později se přidává i postižení dalších kognitivních domén jako jsou praktické funkce, vizuospeciální dovednosti a řeč (Gazova, et al., 2012).

Úkolem moderní medicíny je časná diagnostika, prevence a včasná terapie pacientů s rizikem rozvoje syndromu demence, a proto byli v popředí zájmu v posledních desetiletích především pacienti s mírnou kognitivní poruchou (z anglického mild cognitive impairment – MCI). V posledních letech se však zájem dále posunul do ještě časnějších stadií – do stadia preklinického, kdy ještě není objektivně prokazatelné postižení kognitivních funkcí. Část pacientů s preklinickou AN může mít ale již subjektivní kognitivní obtíže a uvědomují si jejich

postupné zhoršování – syndrom subjektivního kognitivního poklesu (z anglického subjective cognitive decline – SCD).

2.1 Subjektivní kognitivní pokles

Jak již bylo uvedeno výše, pojem SCD vznikl z nutnosti časně detekce rizikových stavů a časných stádií onemocnění. Tento koncept se postupně vyvíjel. Prvním náznakem byl pojem benigní stařecké zapomětivosti (Kral, 1962), který však implikoval fyziologické stárnutí. Další pojmy zahrnovaly různé označení: SCI (subjective cognitive impairment), SMC (subjective memory complains), SMD (subjective memory decline). Nyní pro tyto pacienty používáme právě označení SCD. Současný koncept SCD (Jessen, et al., 2014) neomezuje subjektivní obtíže pouze na paměť, akcentuje dynamiku poklesu a rovněž subjektivní pocit ve srovnání se stejně starými vrstevníky.

Vývoj AN je pomalý, progresivní s presymptomatickým průběhem trvajícím několik let až desetiletí (Jack, et al., 2013). Ukládání beta-amyloidu v mozku může předcházet první klinické příznaky o 15-20 let. Na základě současných znalostí víme, že cílená prevence a léčba u pacientů s AN by měla být zahájena co nejdříve, nejlépe v době, kdy je přítomno jen malé neuronální postižení. Donedávna byli za vhodné kandidáty považováni pacienti s MCI, kteří již mají takové neuronální postižení, které způsobuje nevratnou poruchu kognitivních funkcí. V posledních letech se ale pozornost zaměřila na skupinu pacientů, která má jen malé neuronální poškození, a kteří jsou schopni tento neuronální úbytek plně kompenzovat, tzn. klinicky nemají přítomný kognitivní deficit.

Na základě longitudinálních a průřezových studií bylo potvrzeno, že subjektivně pozorovaný a udávaný pokles kognitivních funkcí je spojený se zvýšenou pravděpodobností abnormálních hodnot biomarkerů AN a se zvýšeným rizikem rozvoje kognitivního deficitu a demence Alzheimerova typu i u jedinců s normálním kognitivním výkonem (Perrotin, et al., 2012; Rami, et al., 2011; Jessen, et al., 2006). Samotný pojem subjektivního kognitivního poklesu je nutné vnímat jako syndrom, nikoli jako diagnózu. Přítomnost SCD nutně neznamená, že pacient má nebo rozvine AN, jelikož tento stav, může být způsoben i jinou etiologií. V případě, že jedinec, který splňuje kritéria SCD, má i další symptomy, které potvrzují, že se jedná o preklinickou AN, označujeme takového pacienta jako SCDplus. Vždy je ale nutné odlišit pokles kognitivních funkcí v rámci přirozeného stárnutí, který může být ovlivněn premorbidním stavem, osobnostními rysy, či užívanou medikací. V neposlední řadě je nutné myslet i na psychiatrická onemocnění, jelikož u této skupiny byly v mnoha studiích

pozorovány příznaky deprese a anxiety. Tito jedinci vykazovali vyšší skóre na příslušných neuropsychiatrických škálách, ale nesplňovali diagnostická kritéria psychiatrického onemocnění. Na základě těchto pozorování se nyní doporučuje, aby u všech jedinců byly používány škály ke zhodnocení anxiety a deprese a jejich skóre bylo zohledněno ve statistických modelech, ale nikoliv, aby na základě toho byli jedinci vyloučeni ze skupiny SCD, protože tyto symptomy mohou být rovněž projevem preklinické AN.

Skupina pacientů udávající subjektivní kognitivní pokles je tedy velmi heterogenní a bylo nutné ji lépe specifikovat a charakterizovat další znaky, které potvrzují, že se jedná o preklinickou AN. Toho se ujala vědecká pracovní skupina vystupující jako Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) a v roce 2014 publikovala práci, ve které shrnují základní charakteristiku, terminologii a vědecká diagnostická kritéria SCD pacientů (Jessen, et al., 2014).

Samotný pojem SCD zde dále specifikují a zdůrazňují jednotné správné názvosloví. Zdůrazňují, že tento subjektivně vnímaný pokles nejsme schopni rozlišit standardními neuropsychologickými testy, ale lze ho určit na základě sebeposuzujících škál (Dubois, et al., 2010) (Sperling, et al., 2011; Petersen, 2004). Také se vymezují proti všem ostatním termínům a upřednostňují pojem SCD. Zdůrazňují, že vzhledem k tomu, že se jedná o subjektivní hodnocení, může docházet snadno k záměně termínů, kdy pacient – laik – není schopen přesně rozlišit, zda se jedná o pokles v paměťových funkcích nebo v jiných kognitivních doménách. Proto by měla být pozornost věnovaná všem jedincům, kteří si stěžují na pokles ve kterékoliv kognitivní doméně. Neméně důležitý je i pokles, který v tomto případě signalizuje progresi a lépe tak koreluje s patofyziologií AN než pouhé postižení.

2.1.1 SCD kritéria

Pacient splňující diagnózu SCD je takový pacient, který si stěžuje na postupný přetrvávající kognitivní pokles v některé z kognitivních domén v porovnání s dříve normálním stavem a tento pokles nesouvisí s žádným akutním stavem. SCD není onemocnění, je to syndrom, u kterého je vždy nutné určit jeho etiologii. V případě SCDplus je nutné ke stanovení diagnózy neuropsychologické vyšetření, kde pacienti dosahují normálního výkonu, zároveň je již přítomna typická AN patologie, prokázána biomarkery – více v části o AN.

Výzkumná kritéria SCD jako preklinické AN byla definována následovně, splněna musí být obě kritéria:

1. Subjektivně udávaný přetrvávající pokles kognitivních funkcí v porovnání s dříve normálním stavem, tento pokles nesouvisí s žádným akutním stavem akutní události
2. výkon ve standardizovaných kognitivních testech je normální

Vylučující kritéria: jiná etiologie (psychiatrické nebo neurologické onemocnění, vliv užívané medikace nebo jiného onemocnění)

Podpůrná kritéria SCD plus jsou:

1. subjektivní pokles především paměťových funkcí
2. nástup SCD během posledních 5 let
3. věk na počátku obtíží ≥ 60 let
4. udávané obavy, které jsou spojeny s SCD
5. pocit, že paměť je subjektivně horší, než u lidí ve stejném věku

Další podpůrná kritéria, pokud jsou k dispozici

1. informace od pečovatele
2. rizikový APOE genotyp
3. biomarkery AN (viz. dále)

2.2 Mírná kognitivní porucha

Koncept mírného poškození kognitivních funkcí a snaha o vymezení hranic mezi normálním stárnutím a demencí se v literatuře objevuje již mnoho let. Pojem mírná kognitivní porucha (MCI z anglického mild cognitive impairment) tak vznikl z nutnosti rozlišit jedince se změnami kognitivních funkcí vznikajících v rámci přirozeného stárnutí a počínajícím stádiem demence různé etiologie. MCI tedy odpovídá mírnému, ale abnormálnímu poklesu kognitivních funkcí v některé z kognitivních domén, avšak stále je zachováno samostatné fungování v aktivitách denního života, a tedy soběstačnost pacientů. Vývoji konceptu MCI se velmi intenzivně věnovala pracovní skupina z Mayo kliniky soustředěná okolo doktora Petersena. Cílem jejich práce byla identifikace pacientů s MCI, rozlišit jednotlivé podtypy MCI a rozšířit tím diagnostiku prodromálních forem AN i jiných typů demence. Ročně konvertuje do demence 5-15 % pacientů s MCI (Gauthier, et al., 2006) a během 6 let konvertuje do demence až 80 % pacientů s MCI (Petersen, 2003). Další rizikové faktory, které přispívají ke zvýšenému riziku konverze MCI pacientů do demence při AN, jsou: genotyp APOE $\epsilon 4$ (Petersen & Morris, 2005), snížený objem hipokampů (Jack, et al., 2010) či snížený metabolismus glukózy v temporálních a parietálních oblastech (Landau, et al., 2010).

2.2.1 Kritéria MCI

Petersen a jeho skupina se nejdříve zaměřili na poruchy paměti, které se staly hlavní součástí diagnostických kritérií. Kritéria MCI byla poprvé definována v roce 1999 (Petersen, et al., 1999) a zahrnovala stížnosti na paměť referované pacientem nebo pečovatelem, objektivní narušení paměti o 1.5 SD v neuropsychologických testech, zachované ostatní kognitivní funkce a aktivity denního života. Tento typ MCI byl označován jako amnestická MCI (aMCI). Kritéria byla později revidována a dále upravena. Klasifikace dle Petersena z roku 2004 následně zavádí také neamnestickou variantu MCI (naMCI), kdy je postižení přítomno v jiných kognitivních doménách, než je paměť (Petersen, 2004). Později byl koncept rozvíjen i směrem k tzv. pre-MCI, kde stačí hranice 1.0 SD od věkově a vzdělanostně vázané normy.

MCI musí naplňovat následující kritéria:

1. subjektivní pokles kognitivních funkcí, nejlépe potvrzeno osobou blízkou
2. postižení v jedné či více kognitivních doménách potvrzené neuropsychologickými testy o 1.5 směrodatné odchylky v porovnání s výkonem zdravých jedinců stejného věku a dosaženého vzdělání
3. aktivity denního života jsou zachovány
4. není přítomna demence

2.2.2 Klasifikace MCI

Dle přítomnosti či absence poruchy paměti, rozdělujeme MCI do těchto typů:

1. amnestická MCI (aMCI) – je přítomna porucha paměťových funkcí (eventuálně i spolu s jinými kognitivními funkcemi)
2. neamnestická MCI (naMCI) - porucha paměťových funkcí chybí, je ale vyjádřena porucha jedné či více jiných nepaměťových kognitivních funkcí

Podle počtu porušených kognitivních domén se dále MCI rozdělují na:

1. jednodoménovou MCI (SD-MCI) – je přítomno postižení pouze jedné kognitivní funkce
2. vícedoménovou MCI (MD-MCI) – je přítomno postižení více kognitivních funkcí

Na základě výše uvedených kritérií potom diagnostikujeme 4 typy MCI:

1. amnestická jednodoménová MCI (aMCI_{sd}) – izolované postižení paměti
2. amnestická vícedoménová MCI (aMCI_{md}) – postižení paměti + postižení alespoň jedné další kognitivní domény

3. neamnestická jednodoménová MCI (naMCI_{sd}) – izolované postižení jedné nepaměťové kognitivní domény
4. neamnestická vícedoménová MCI (naMCI_{md}) – postižení více nepaměťových kognitivních domén

Klasifikace MCI je důležitá z hlediska prognózy a také z pohledu diferenciálně diagnostického. Nejvíce rizikovou skupinou pro progresi do demence při AN jsou pacienti s aMCI. Odhaduje se, že okolo 15 % těchto pacientů konvertuje každý rok do AN (Gauthier, et al., 2006). Naproti tomu pacienti s naMCI častěji konvertují do jiných typů demence, i když i oni mohou konvertovat v 30-50% do AN. Pro některé typy demence je pak typické postižení konkrétních kognitivních domén, např. pro demenci s Lewyho tělísky je typické postižení exekutivních a vizuospeciálních funkcí (Petersen, 2004). Na základě populačních studií ale víme, že MCI je velmi heterogenní skupina, kdy může dojít i ke konverzi opačným směrem, tedy že se u těchto pacientů vrátí jejich kognitivní funkce zpět do spektra normálního stárnutí. Tato zpětná konverze je však pozorována mnohem méně často.

2.3 Demence

Demence je charakterizována trvalým progredujícím zhoršováním kognitivních funkcí, které vede k poruše soběstačnosti a aktivit denního života (ADL – z anglického activities of daily living). Tento syndrom vzniká v rámci onemocnění, pro které je typická postupná ztráta funkce specifických neuronů, která končí jejich buněčnou smrtí. Výsledkem selektivního postižení a úbytku určité neuronální subpopulace je atrofie a následný klinický obraz konkrétního onemocnění. Mechanismy, které vedou ke ztrátě neuronů, mohou vznikat v rámci neurodegenerativních onemocnění nebo sekundárně při jiných primárních onemocněních.

Nejčastější příčinou vzniku demence je AN, která je příčinou 50-60 % případů demence. Odhaduje se, že mezi 5-7 % v populaci starších 65 let trpí demencí, ve skupinách nad 85let výskyt demence exponenciálně roste. V této věkové skupině se odhaduje, že se vyskytuje až u 30 % a více % populace (LoGiudice & Watson, 2014).

2.3.1 Demence vzniklé v rámci neurodegenerativních onemocnění

Patofyziologickou podstatou vzniku neurodegenerativních onemocnění je ukládání určitého specifického proteinu typického pro konkrétní onemocnění, které vede k narušení funkce a později i k apoptóze neuronů. Z tohoto pohledu se nyní neurodegenerativní

onemocnění vymezují jako proteinopatie, a z tohoto konceptu pak vychází jejich další klasifikace. Jako nejvýznamnějších patofyziologické mechanismy neurodegenerace jsou zmiňovány volné radikály (Skoumalová & Hort, 2012), apoptóza, abnormální proteinové agregáty a genetické pozadí (Rusina, et al., 2014).

Jak již bylo uvedeno výše, nejčastější příčinou demence vůbec i v rámci neurodegenerativních onemocnění je demence při AN, která bude podrobněji probrána následovně. V případě AN dochází k patologickému metabolismu beta amyloidu a tau proteinu. Z dalších příčin jsou to potom heterogenní skupina onemocnění – frontotemporální lobární degenerace (FTLD), kam patří jak tauopatie, tak poruchy metabolismu TDP-43 (transaktivního DNA vázajícího proteinu o délce 43 kDa) nebo méně časté FUS (fused-in-sarcoma protein). Porucha TDP – 43 je i u onemocnění motoneuronu – MND, kde bývá častý kognitivní deficit nebo se přímo kombinuje FTLD-MND. Mezi tauopatie patří dále progresivní supranukleární paralýza (PSP) a kortiko-bazální degenerace (CBD). Mezi synukleinopatie řadíme demenci s Lewyho tělísky (DLB), Parkinsonovu nemoc s demencí (PDD) nebo mnohotnou systémovou atrofii (MSA), kde však nemusí kognitivní deficit dosahovat tíže demence. Dále jsou to onemocnění s opakováním tripletů (Huntingtonova choroba), prionová onemocnění (Creutzfeldt-Jakobova nemoc – CJN) a ostatní neurodegenerativní onemocnění.

Frontotemporální lobární degenerace (FTLD)

Etiopatologicky i klinicky je FTLD velmi heterogenní skupina onemocnění, jejichž společným rysem je progresivní degenerace frontálních a temporálních laloků obvykle s výraznou asymetrií, často také s postižením parietálního kortexu a bazálních gangliích. Podkladem onemocnění je porucha metabolismu některých klíčových proteinů, tvoří se intracelulární inkluze agregátů abnormálních forem tau-proteinů a dochází k úbytku především serotonergních neuronů ve frontálním kortexu. Řada případů FTLD však souvisí s poruchou metabolismu jiného proteinu, což celou situaci výrazně komplikuje. Podle specifických intracelulárních depozit v rámci této skupiny rozlišujeme tauopatie a non-tau FTLD (inkluzy ubikvitinu, proteinu TDP-43 a další, méně významné). Celkově se uvádí, že FTLD jsou 3. nejčastější příčinou demence v rámci neurodegenerativních onemocnění.

Klinicky se nyní uplatňuje dělení do 3 skupin. 1. Frontotemporální demence, 2. Primární progresivní afázie (PPA), 3. Kombinace demence a poruch hybnosti (extrapyramidové příznaky nebo onemocnění motorického neuronu) – PSP, CBD a FTLD-MND.

1. Frontotemporální demence (behaviorální varianta)

Rozvoj onemocnění je postupný, s pomalým začátkem od 5. decenia. Syndrom frontotemporální demence se vyznačuje především postižením funkcí frontálního laloku – poruchami osobnosti a chování (apatií, abulií a dezinhibicí), časté jsou perseverace, stereotypní nebo kompulzivní chování, poruchy emocí, osobnostní změny a postupně se objevuje i dysexekutivní syndrom a porucha paměti v důsledku postižení hipokampu (porucha epizodické paměti v oblasti vybavnosti s dobrým efektem nápovědy). Na strukturálních zobrazovacích metodách je zřejmá frontální a/nebo temporální atrofie, na funkčních zobrazovacích metodách je přítomná frontální a/nebo temporální hypoperfúze nebo frontální a/nebo temporální hypometabolismus.

2. Primární progresivní afázie

Tato skupina onemocnění je charakterizovaná několik let izolovanou poruchou řeči postupně progredující do obrazu těžké frontální demence. Klinicky se oddělují 3 jednotky: nonfluentní (agramatická) varianta (snížena produkce řeči), sémantická varianta (porucha porozumění a sémantické paměti) a logopenická varianta (narušení opakování delších vět a anomie). Hlavní klinické znaky jednotek byly uvedeny výše, avšak rozlišení není snadné, často dochází k překrývání jednotlivých subtypů PPA a správná diagnostika vyžaduje spolupráci s neuropsychologem a klinickým logopedem. Na zobrazovacích metodách je u nonfluentní PPA přítomno asymetrické postižení s převahou v zadní fronto-inzulární krajině v dominantní hemisféře, u sémantické varianty asymetrické postižení s převahou v přední části levého temporálního kortexu a u logopenické varianty především v parietální oblasti levé hemisféry. Podkladem nonfluentní varianty bývá nejčastěji tauopatie, sémantická demence bývá v 90 % případů TDP-43patie a logopenická afázie bývá častěji atypickou prezentací AN.

3. Demence spojené s poruchou hybnosti

a. Progresivní supranukleární obrna

PSP je progresivní neurodegenerativní onemocnění řazené mezi tauopatie, jehož hlavními projevy jsou atypický parkinsonský syndrom (dominuje axiální rigidita, posturální instabilita s časnými pády již v počátku onemocnění), supranukleární paréza pohledu, behaviorální a kognitivní poruchy. Je popsáno více klinických podtypů tohoto onemocnění s rozdílnou symptomatikou a různou délkou přežití. Onemocnění začíná po 40. roku, typicky však kolem

60.roku, s délkou přežití od prvních symptomů okolo 7 let. Pacienti mají typický „užaslý výraz“ díky obličejové a šíjové dystonii a rigiditě v kombinaci s parézou pohledu. Rozvíjí se pseudobulbární syndrom s těžkou dysartrií, postupně se objevuje demence s výraznými projevy frontálního postižení. Na zobrazovacích metodách je typická atrofie mezencefala, která na sagitálním řezu připomíná svým vzhledem kolibříka. Na funkčních zobrazovacích metodách pak nacházíme hypometabolismus thalamu, frontální oblasti nebo putamen.

b. Kortikobazální degenerace

CBD je onemocnění ze skupiny tauopatií, které se klinicky projevuje kombinací extrapyramidových syndromů a příznaků z postižení především parietálního laloku. Parkinsonský syndrom je asymetrický s převahou akineze a rigidity, přítomna je také apraxie (ideomotorická a konstrukční), porucha řeči a kognice (frontální dysexekutivní syndrom), syndrom cizí ruky, myoklonus (fokální, často asymetrický) a dystonie. Z behaviorální symptomů bývá často přítomna i deprese. Na MRI se později rozvíjí asymetrická atrofie temporálně, na funkčních zobrazovacích metodách u typických forem je přítomna hypoperfúze především parietálně (často asymetricky), částečně i frontálně.

c. Amyotrofická laterální skleróza s demencí – FTL-D-MND

U pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou (ALS) se často objevují i poruchy kognitivní, frontálního charakteru, často až pod obrazem frontotemporální demence. Typické pro toto onemocnění jsou inkluze proteinu TDP-43. Míra postižení je různá od mírných kognitivních příznaků až po těžkou demenci s výraznými poruchami chování a změnami osobnosti. U pacientů s ALS se mohou příznaky FTD rozvinout postupně, stejně tak u pacientů s FTD se mohou postupně rozvinout příznaky ALS. Současný rozvoj ALS a FTD je velmi neobvyklý. Prognóza a doba přežití pacientů se současným kognitivním a motorickým postižením je výrazně horší. Problematika této skupiny je složitější a není náplní této práce. V posledních letech je o tuto skupinu mimořádný zájem, protože se ukazuje, že se ALS může vyskytovat současně i s jinými typy demence, nejčastěji AN.

Demence s Lewyho tělísky

DLB je neurodegenerativní onemocnění ze skupiny synukleinopatií, kdy dochází k difúznímu postižení mozku (Lewyho tělíska a beta amyloidu). Klinicky se projevuje

poruchou pozornosti a kognitivních funkcí, které výrazně fluktuují, dále rozvojem parkinsonského syndromu a zrakových halucinací. Kognitivní a behaviorální změny jsou přítomny nejdříve, parkinsonský syndrom se přidává postupně (uvádí se pravidlo 1 roku pro arbitrární rozlišení PDD a DLB) a mívá agresivnější průběh než u pacientů s Parkinsonovou chorobou, bývá symetricky akineticko-hypertonický s převahou na dolních končetinách. Dalším velmi senzitivním symptomem je porucha chování vázaná na REM spánek, která může předcházet řadu let rozvoji DLB. Časté jsou také projevy autonomní dysfunkce. Po AN je druhým nejčastějším neurodegenerativním onemocněním způsobující demenci. Při diagnostice je pro DLB typické postižení vizuospaciálních funkcí, porucha pozornosti a porucha exekutivních funkcí. Na MRI je velikost hipokampů na rozdíl od AN zachovaná. Na funkčních zobrazovacích metodách je v typických případech hypoperfúze nebo hypometabolismus především parieto-okcipitálně. K odlišení klinicky nejasných případů DLB a AN je s výhodou využití DaTSCAN, který je u DLB patologický.

Creutzfeldt-Jakobova nemoc

CJN patří mezi prionová onemocnění a je jejich nejčastější formou. Jsou to vzácná neurodegenerativní onemocnění způsobená ukládáním patologicky změněného prionového proteinu. Rozlišují se 3 typy: sporadická, genetická a iatrogení. V České republice je povinná autoptická verifikace v Národní referenční laboratoři lidských prionových onemocnění v Thomayerově nemocnici.

Sporadická forma je nejčastější formou lidských prionových onemocnění, je rychle progredující s infaustní prognózou. Klinicky se projevuje rychle progredující demencí s řadou dalších neurologických příznaků, s incidencí v Evropě okolo 2 případů na milion obyvatel. Průměrný věk v době onemocnění je 65 let. Genetickou predispozicí sporadických i získaných forem je polymorfismus genu pro prionový protein PRNP, většina chorob postihuje homozygotní formy methionin/methionin. Klinicky jsou přítomny na počátku onemocnění nespecifické prodromální příznaky (asi u třetiny nemocných), postupně se rozvíjí demence, s rychlou progresí ve všech kognitivních doménách. Dále se vyskytuje myoklonus, mozečkové a zrakově prostorové dysfunkce, pyramidové a extrapyramidové projevy, postupně se rozvíjí akinetický mutismus. Onemocnění probíhá nejčastěji několik měsíců, ve většině případů ne déle než jeden rok (trvání déle než 2 roky diagnózu prionového onemocnění vylučuje). Z pomocných vyšetření je pro diagnózu užitečné EEG vyšetření, na kterém je v ideálních případech specifický nález trifázických až polyfázických vln, které se periodicky opakují, většinou až v pokročilém stádiu onemocnění, proto je vhodné EEG vyšetření opakovat. Dále se

stanovuje v likvoru přítomnost proteinu 14-3-3, který je ale pro diagnózu nespecifický, jelikož je obecným markerem neuronálního rozpadu. Větší přínos má likvorologické vyšetření hladiny celkového tau-proteinu, kdy se ukazuje, že nález velmi vysokých hladin (více jak 1200mg/l) je citlivější a relativně patognomický. Na zobrazovacích vyšetřeních je zvýšený signál v difúzním vážení a na FLAIR sekvencích v oblasti bazálních ganglií (typicky v putamen a ncl.caudatus) a korově (s převahou frontálně a v inzule). Neuropsychologický profil není pro CJN specifický (Rusina, et al., 2014).

2.3.2 Demence vzniklé sekundárně v rámci jiných onemocnění

Demence může vzniknout i sekundárně v rámci jiných onemocnění, při nádorech, autoimunitně podmíněných onemocněních CNS nebo působením chemických látek. Z metabolických příčin je nejvýznamnější demence v rámci Wilsonovy choroby, kdy je geneticky podmíněna porucha metabolismu mědi a demence vzniká u velmi mladých jedinců. Z dalších metabolických příčin je to potom hypothyreóza, demence vzniklé v rámci uremické a jaterní encefalopatie, při poruše funkce nadledvin, nebo v rámci karenčních stavů – zejména deficit vitamínu B12. Působením chemických látek, při jejich chronickém užívání nebo i jako nežádoucí účinek léčby – alkoholová demence, tricyklická antidepressiva, anticholinergní antiparkinsonika, benzodiazepiny, cytostatika a další. Samozřejmě je nutné zmínit infekční choroby (HIV, syfilis), traumata a demenci vzniklou v rámci normotenzního hydrocefalu.

V rámci sekundárně vzniklé demence se vymezuje vaskulární demence, jelikož vaskulární příčiny jsou druhé nejčastější při vzniku demence. Tento typ demence je charakterizován postižením paměti a minimálně dvou dalších kognitivních domén, které pacienta omezují v běžných denních aktivitách. Pro diagnostiku vaskulární demence je dále nutný ložiskový neurologický nález, přítomnost vaskulárních změn na zobrazovacích vyšetřeních mozku a rozvoj demence či zhoršení kognitivních funkcí by mělo následovat do 3 měsíců od prokázaného iktu (Román, et al., 1993). V rámci vaskulární demence se dále vymezují tři patogeneticky a klinicky odlišné jednotky: cévní mozková příhoda (CMP) v kognitivně strategické oblasti, multiinfarktová demence (kortikosubkortikální demence a další ložiskové příznaky), subkortikální ischemická leukoencefalopatie (subkortikální demence s dysexekutivním syndromem současně typicky s parkinsonským syndromem vznikající v rámci postižení malých cév). Pro základní diferenciální diagnostiku demence při AN a vaskulární demence může pomoci stanovení skóre na Hachinského ischemické škále, kde skóre nad 6 bodů jsou velmi suspektní pro vaskulární demenci.

3. Alzheimerova nemoc

AN je progresivní neurodegenerativní onemocnění. První popis patologických struktur typických pro toto onemocnění pochází již z roku 1862 kdy Block s Marinescem poprvé popsali struktury podobné plakám. Poprvé použil označení plaky „plaque“ pro tyto struktury Emil Redlich v roce 1898 a v roce 1906 Alois Alzheimer prezentoval případ jeho pacientky Auguste D., u které popsal v mozku nejen přítomnost plak, ale i neurofibrilárních klubek. Následně Emil Kraepelin vyzval Alzheimerera, aby případ publikoval v jeho učebnici psychiatrie, nazval tuto nemoc „Alzheimerovou“ a tento název se používá od roku 1910 až do dnešní doby. Molekulární složení plak a klubek se podařilo zjistit v 80. letech 20. století. AN je onemocnění sporadické, jsou však popsány velmi vzácné autozomálně dominantní genetické formy. U familiárních forem AN byla zjištěna vazba s lokusem na 21. chromozomu (1987). V roce 1991 pak byla popsána mutace v genu amyloidového prekurzorového proteinu (APP), což přispělo k formulaci amyloidové hypotézy. V dalších letech byly popsány další mutace, a to v genu pro presenilin (PSEN1 na 14. chromozomu, PSEN2 na 1. chromozomu), která se zpětně v roce 2013 potvrdila i u první prezentované pacientky s AN Augusty D.

Významným, i když ne tak všeobecně známým, přínosem bylo i dílo pražského neuropatologa Oskara Fishera, který v roce 1907 publikoval 12 případů „presbyofrenie“. U těchto pacientů také v mozku popsal struktury podobné plakám a svá pozorování poté potvrdil v roce 1910 u dalších 56 pacientů, u kterých v mozku mimo plak popsal i neurofibrilární klubka. V roce 1912 pak jako první charakterizoval smíšenou demenci.

AN je nejčastější příčinou způsobující demenci, odpovídá asi 50-60% všech demencí. Podle zprávy Alzheimer Disease International žilo v roce 2015 na celém světě odhadem 46,8 milionů pacientů s demencí, odhad pro rok 2017 byl 50 milionů. Předpokládá se, že každých 20 let se počet zdvojnásobí a odhady pro rok 2030 hovoří o 75 milionech, v roce 2050 dokonce až o 131,5 milionech pacientů s demencí (ALZ, 2015). V České republice bylo v roce 2015 postiženo demencí odhadem 156 000 osob, více ženy (104 950) než muži (50 925). V roce 2050 se pak odhaduje, že v ČR bude demencí trpět okolo 383 000 pacientů (Mátl, et al., 2016).

3.1 Patofyziologie a postup neurodegenerace

Patofyziologie AN je stále předmětem výzkumu, typickými uznávanými znaky jsou ale extracelulární depozita (plaky) beta amyloidu ($A\beta$) a intracelulární akumulace neurofibrilárních klubek (tangles) z hyperfosforylovaného tau proteinu, cholinergní deficit, numerická atrofie v oblasti hipokampů a entorhinálního kortexu a změny na synaptické úrovni.

Porucha metabolismu transmembránového proteinu – amyloidového prekurzorového proteinu (APP) vede v konečném důsledku k tvorbě jeho forem, které nejsou solubilní, a proto dochází k jeho akumulaci. Za normálních okolností je APP štěpen α -sekretázou na solubilní protein o 39 aminokyselinách zvaný spinový amyloid prekurzor protein alfa (sAPP α), který má pravděpodobně neuroprotektivní charakter. Za patologických podmínek dochází ke štěpení APP β -sekretázou, vznikají proteiny o 82 aminokyselinách a jeho dalším štěpením γ -sekretázou vznikají 39-43 aminokyselinové nerozpustné fragmenty. U AN dochází především k nadměrné tvorbě beta amyloidu 42 (A β 42). Tyto monomerní formy, jejichž tvar se dynamicky mění a tvoří synapto-toxické oligomery. Následně tento nesolubilní protein agreguje a hromadí se ve formě plak především kortikálně. V okolí těchto plak dochází ke sterilnímu zánětu. Současně dochází k fosforylaci a agregaci tubulárního tau proteinu intracelulárně do podoby neurofibrilárních klubek. Dochází k destabilizaci cytoskeletu a k poruše axonálního transportu. Důsledkem všech těchto dějů je apoptóza neuronů vedoucí ke zpočátku lokální a později celkové mozkové atrofii.

Neurodegenerativní proces pravděpodobně probíhá již několik desítek let před objevením se prvních klinických příznaků. Ukládání patologického proteinu ve formě klubek v určitých oblastech CNS má svou typickou posloupnost, díky tomu pak můžeme dělit AN do 6 stádií dle Braaka (Braak & Braak, 1991). První a druhé stádium onemocnění je charakterizované ukládáním klubek v oblasti transentorhinálního kortexu (transentorhinální stádium I-II). Ve třetím a čtvrtém stádiu (limbické stádium III-IV) se neurodegenerativní změny šíří do entorhinálního kortexu a přilehlé části hipokampu. V tomto stádiu se již objevují první klinické příznaky. V pátém a šestém stádiu onemocnění dochází k dalšímu šíření patologických změn, a to do neokortikálních oblastí (isokortikální stádium V-VI). V této fázi je klinicky AN plně rozvinutá (Braak & Braak, 1991).

V průběhu AN dochází ke změnám také neurotransmitterových systémů, kdy nejvýznamnější je nedostatek acetylcholinu. U pacientů s AN byl prokázán presynaptický deficit acetylcholinu v ncl.basalis Meynerti a septum verum, který je způsobený sníženou funkcí acetylcholintransferázy, která se podílí na jeho syntéze. Dále bylo prokázáno i snížené zpětné vychytávání acetylcholinu ze synaptické štěrbin (Nilsson, et al., 1986). Deficit acetylcholinu výrazně koreluje s tíží postižení u těchto pacientů (Perry, et al., 1978). Všechny tyto poznatky vedly k formulaci cholinergní hypotézy vzniku AN.

3.2 Klinický obraz

U klasické varianty AN se jako první příznak objevuje postupné zhoršování epizodické paměti, jinak je neurologický nález v normě. Zpočátku se jedná o subjektivní obtíže (koncept SCD), které se později daří i objektivizovat (MCI a demence). Porucha paměti má typický profil, a to amnestický syndrom hipokampálního typu, který odpovídá postupu neurodegenerace v oblasti meziotemporálních struktur – hipokampus, entorhinální kortex a parahipokampální gyros. Paměťové obtíže se postupně zhoršují a dochází k postižení i dalších kognitivních domén, dle další distribuce neuropatologických změn. Objevuje se porucha exekutivních funkcí, později poruchy řeči a vizuospeciálních funkcí. U většiny pacientů se dříve či později přidávají i behaviorální a psychiatrické symptomy jako je apatie, snížený zájem o dřívější aktivity a své okolí, někdy naopak neklid až agrese, poruchy nálady (úzkostné stavy, deprese), mohou se vyskytovat i bludy a halucinace.

S postupem onemocnění dochází k narušení aktivit denního života. Zpočátku instrumentálních, ve stádiu demence jsou potom postiženy i základní aktivity jako je hygiena, stolování, oblékání. V literatuře se udává, že nemocní přežívají v průměru 7-10 let od prvních příznaků, s celkovou dobou nesoběstačnosti 5-8 let (Rusina, et al., 2014).

Rozlišují se 3 stádia AN:

1. V preklinickém stádiu AN pacient nemá žádné subjektivní ani objektivní obtíže, které bychom byli schopni zjistit neuropsychologickým vyšetřením, ale již jsou přítomny patologické biomarkery AN. Vzhledem k diskrétní klinické manifestaci je nutné v tomto stádiu využít k diagnostice biochemických a funkčních zobrazovacích biomarkerů (Sperling, et al., 2011). Diagnostika v tomto stádiu ale zatím nemá terapeutický význam. Část těchto jedinců se může projevovat jako syndrom SCD.
2. Ve stádiu prodromálním, které odpovídá syndromu MCI, již pacient popisuje subjektivní postižení kognice nebo ji udává jeho okolí a tento deficit je možné objektivizovat neuropsychologickými testy. Soběstačnost pacienta a jeho aktivity denního života jsou zachovány. Pacienti s MCI jsou velmi heterogenní skupinou, pouze u části je MCI projevem prodromální AN a okolo 15 % jich ročně konvertuje do demence. Určitá část pacientů zůstává stabilní a menší část pacientů se může opět normalizovat. Aktuálně je cílem umět v rámci této skupiny rozpoznat ty pacienty, kteří jsou ve vyšším riziku rozvoje AN a u těchto zahájit včasné terapie.
3. Ve stádiu demence jsou v důsledku kognitivního postižení pacienta postiženy i aktivity denního života, pacient postupně ztrácí svou soběstačnost. K ovlivnění

průběhu onemocnění v tomto stádiu se používá léčba inhibitory acetylcholinesterázy (počáteční a středně pokročilé stadium) nebo memantinem (středně pokročilé až těžké stadium).

3.3 Diagnostická kritéria

Definitivní diagnóza AN u pacientů s demencí je stanovena pouze neuropatologickým vyšetřením. Syndrom demence se začal standardně diagnostikovat pomocí MMSE – minimal state examination, který byl publikován v roce 1975 (Folstein, et al., 1975). První výzkumná diagnostická kritéria, která však měla i přesah do klinické praxe byla publikována v roce 1984 pracovní skupinou National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) a the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) (NINCDS-ADRDA kritéria), vypracovaná McKhannem a kolektivem na základě přístupu per exclusionem. Nejdříve bylo nutno vyloučit jiná onemocnění a pak bylo možno stanovit diagnózu možné nebo pravděpodobné AN (McKhann, et al., 1984).

S postupem dalšího výzkumu na poli AN, rozvojem dalších vyšetřovacích metod, definicí biomarkerů AN umožňujících časnou diagnostiku a současně s definicí dalších klinických jednotek neurodegenerativních onemocnění způsobujících demenci, byla diagnostická kritéria pro demenci v roce 2011 revidována původní skupinou NINCDS- ADRDA (McKhann, et al., 2011). Na základě těchto kritérií může být demence při AN diagnostikována jako pravděpodobná, možná a pravděpodobná nebo možná s průkazem biomarkerů. Pravděpodobná a možná diagnóza jsou určeny pro klinické použití, možná a pravděpodobná diagnóza s průkazem patofyziologického procesu zůstává pouze pro výzkumné účely.

Mezi aktuálně používané biomarkery přítomnosti AN změn v mozku patří markery, které prokazují ukládání beta amyloidu v mozkové tkáni – snížení A β 42 v mozkomíšním moku a pozitivní vyšetření PET (pozitronová emisní tomografie) s beta amyloid vázícími ligandy. Dále potom markery neuronálního poškození a neurodegenerace – zvýšený tau a fosforylovaný tau protein v mozkomíšním moku, hypometabolismus v temporálním a parietálním kortexu na FDG PETu (18-fluordeoxyglukózový PET) a temporální a parietální atrofie na magnetické rezonanci. Výsledky biomarkerů mohou diagnózu AN buď podporovat zcela (vysoká míra pravděpodobnosti) – pokud jsou přítomny markery potvrzující ukládání amyloidu + markery neuronálního poškození. Pokud jsou pozitivní biomarkery jen z jedné skupiny je diagnóza AN podporována jen částečně (střední míra pravděpodobnosti diagnózy AN). Jestliže však nejsou pozitivní biomarkery ukládání amyloidu ani markery neuronálního poškození, diagnóza AN je jen velmi málo pravděpodobná.

Ve stejném roce byla diagnostická kritéria NINCDS-ADRDA pro demenci (McKhann et al., 2011) doplněna skupinou National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) o kritéria prodromálních a preklinických stádií AN (Albert, et al., 2011; Sperling, et al., 2011). Poprvé je tak AN chápána jako kontinuum a dělena do 3 stádií: preklinické stádium AN, stádium prodromální - MCI a stádium plně rozvinuté demence při AN. Jedná se o kritéria převážně výzkumná, která však využívají i některá specializovaná klinická pracoviště. Důvodem je omezená dostupnost vyšetření biomarkerů v klinické praxi.

V současnosti probíhá další revize těchto kritérií za účasti několika evropských expertů a širokého připomínkového řízení. Návrh obsahuje koncept, kdy je AN definována pouze na podkladě biomarkerů, bez ohledu na klinickou symptomatiku. Důvodem je nutnost diagnostických kritérií vhodných pro vývoj nových léků a důraz na výzkumné využití (Panel pro demence EAN, 2017, Amsterdam).

Původní převážně americká kritéria NINCDS-ADRDA byla už v roce 2007 revidována evropskými výzkumníky z International Work Group (IWG) v čele s prof. Duboisem, která definovala nová kritéria. Pro nutnost použití biomarkerů byla ale tato kritéria často kritizována a zůstala pouze jako kritéria výzkumná (Dubois, et al., 2007). Termíny použité v těchto kritériích prof. Dubois v roce 2010 dále upřesnil formou lexikonu (Dubois, et al., 2010). V roce 2014 prof. Dubois a jeho pracovní skupina publikovali revizi původních IWG kritérií – IWG-2 kritéria (Dubois, et al., 2014), která opět pro svoji náročnost na biomarkery zůstala pouze jako kritéria výzkumná.

V klinické praxi se používají celosvětově většinou guidelines klinická, která jsou sestavena převážně národními odbornými společnostmi. Většinou se jedná o guidelines geriatrických, psychiatrických a neurologických společností nebo společností praktických lékařů. V rámci neurologie je v posledním desetiletí výrazná aktivita Evropské Federace Neurologických společností (EFNS) a její nástupkyně Evropské Akademie Neurologie (EAN), která vypracovala tři guidelines a doporučila jejich přijetí národním neurologickým společenstvem. Jedná se o guidelines EFNS pro diagnostiku a management AN (Hort, et al., 2010), guidelines EFNS – ENS pro diagnostiku a léčbu ostatních onemocnění spojených s demencí (Sorbi, et al., 2012) a guidelines EAN pro léčbu demence (Schmidt, et al., 2015).

V rámci ČR byla adoptována do češtiny guidelines EFNS (Hort, 2011), guidelines pro diagnostiku demencí (Ressner, et al., 2009) a guidelines pro léčbu (Sheardova, et al., 2007).

3.3.1 National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria (NIA-AA)

Kritéria NIA-AA definují 3 stádia AN:

1. Preklinické stadium
 - a. klinicky je pacient asymptomatický
 - b. + známky ukládání A β a pozitivní markery neuronálního poškození (nejvyšší pravděpodobnost při přítomnosti obou typů biomarkerů)t.č. se jedná o výzkumný koncept bez přímého klinického využití
2. Prodromální stadium (MCI při AN)
 - a. pacient s nově detekovaným kognitivním poškozením způsobeným Alzheimerovou patologií
 - i. neuropsychologické vyšetření v kombinaci se zobrazovacími metodami a biomarkery
3. Plně rozvinuté stadium (demence při AN)
 - a. pacient s nově vzniklým déletrvajícím kognitivním deficitem vyvolaným Alzheimerovskými změnami, který narušuje jeho soběstačnost a aktivity denního života
 - i. anamnéza + orientační neuropsychologické vyšetření – zobrazení mozku
 - ii. možné potvrzení pomocí dalších biomarkerů

3.4 Diagnostika

Diagnostika Alzheimerovy nemoci by měla probíhat jako komplexní vyšetření, jehož součástí je podrobná anamnéza a orientační vyšetření paměti a dalších kognitivních funkcí pomocí jednoduchých screeningových testů – test hodin, mini-mental state examination (MMSE) a další, většinou v ordinaci neurologa. Dále by mělo následovat vyšetření paměti pomocí neuropsychologické baterie testů a laboratorní vyšetření k vyloučení jiných sekundárních příčin vzniku poruchy paměti. Mezi další komplementární vyšetření patří strukturální zobrazovací metody, především magnetická rezonance mozku, ve specifických případech potom i funkční a molekulární zobrazovací metody. Dále v těchto specifických případech můžeme indikovat genetické vyšetření, lumbální punkci se stanovením biomarkerů AN nebo experimentální testy.

3.5 Neuropsychologické vyšetření

Neuropsychologie má zásadní význam v rámci vyšetřovacího procesu kognitivních poruch. Používají se rozsáhlé testové baterie, které testují globální kognitivní funkce a jednotlivé kognitivní domény. Úkolem neuropsychologického vyšetření je objektivizace kognitivního deficitu, stanovení neuropsychologického profilu kognitivní poruchy, vyloučení deprese a anxiety jako příčiny obtíží, eventuálně při opakovaných vyšetřeních potvrdit progresi kognitivního deficitu v čase. Konkrétní baterie testů, které byly použity v rámci našeho výzkumu, jsou uvedeny následovně v rámci metodologie u jednotlivých článků.

3.6 Zobrazovací metody

Zobrazovací metody mají v časně a diferenciální diagnostice nenahraditelné místo. Dle principu zobrazeného signálu můžeme zobrazovací metody rozdělit na strukturální, funkční a molekulární.

3.6.1 Strukturální zobrazovací metody

Strukturální zobrazovací metody umožňují zobrazení intrakraniálních anatomických poměrů a patologických změn. Patří sem výpočetní tomografie (CT) a magnetická rezonance (MRI). V diagnostice AN je přínosnější MRI vyšetření, avšak i CT má nadále svůj význam. Je jedinou strukturální zobrazovací metodou u pacientů, kteří jsou kontraindikováni k MRI. Stále se na většině pracovišť používá jako vyšetření první linie, kvůli své dostupnosti a přináší důležité informace k vyloučení především sekundárních příčin kognitivních poruch – cévní změny (krvácení, ischemie), ložiskové procesy (nádory), velikosti komorového systému. Orientačně zde zhodnotíme i atrofii.

MRI je pro diagnostiku kognitivních poruch výhodnější pro svou vyšší senzitivitu i specifitu. Nespornou výhodou je i absence radiačního záření během vyšetření. Na MRI se obecně lépe zobrazí atrofie a cévní změny. Hodnotíme zejména atrofii meziotemporálních struktur, především hipokampu, která se vyskytuje až u 96 % pacientů s AN (Scheltens, et al., 1992). Atrofii můžeme hodnotit kvalitativně pomocí vizuálních škál nebo kvantitativně volumetrií, a to buď manuální nebo automatickou pomocí speciálního softwaru. Vizuální škála k hodnocení hipokampů dle Scheltense představuje jednoduše zvladatelný nástroj k hodnocení strukturálních změn využitelný v rutinní klinické praxi i proto, že výsledná variabilita v hodnocení je poměrně malá i u méně erudovaných lékařů (Kadlecová, et al., 2013).

3.6.2 Funkční zobrazovací metody

Funkční zobrazovací metody jsou takové, které zobrazují intenzitu perfúze nebo metabolismu a tím i funkci zobrazovaných struktur. Patří sem především scintigrafické metody nukleární medicíny a funkční magnetická rezonance (fMRI). Z hlediska diagnostiky AN jsou tyto metody významné proto, že poruchy perfúze a metabolismu jsou přítomny dříve než atrofie, již v prodromálním stádiu onemocnění. Perfúzní metodou je SPECT mozku, od kterého se v současné době upouští. Nejpoužívanější je v současné době PET (pozitron emisní tomografie) vyšetření mozku pomocí radiofarmaka 18-fluorodeoxyglukózy (FDG-PET), která potvrdí redukci metabolismu glukózy. K posouzení perfúze může sloužit i časná fáze amyloidového PET. K funkčnímu zobrazení mozku pomocí fMRI se používá 2 principů: 1. změna perfúze v místě neuronální aktivity (perfúzní fMRI) nebo 2. změna poměru okysličené a neokysličené formy hemoglobinu v dané oblasti (BOLD fMRI). Pomocí vyšetření fMRI je možno získat obrazy celého objemu mozku v klidu a při řešení úkolů. Další možností v rámci funkčního zobrazení MRI je zobrazení tenzorů difúze (DTI). To je metoda, která je schopna zobrazit nervové dráhy bílé hmoty mozku a míchy a je schopna detekovat i jemné strukturální abnormality této bílé hmoty.

3.6.3 Molekulární zobrazovací metody

Mezi nejdůležitější zobrazovací metody v rámci diagnostiky AN patří amyloidový PET, který umožňuje in vivo detekci amyloidu v mozku. Prvním ligandem, který byl při tomto vyšetření používán, a i nadále platí za zlatý standart, byla Pittsburské substance B (PIB) – odvozená od radioizotopu uhlíku. Poločas rozpadu PIB je však pouhých 20 minut, což velmi komplikuje širší použití tohoto ligandu. V současné době se používají i jiné ligandy, radioizotopy fluoru – Flutemetamol, Florbetapir a Florbetaben, které jsou stabilnější, s poločasem rozpadu v řádu hodin, a proto jsou dostupnější pro větší množství pracovišť. Díky tomu se amyloidový PET postupně stává dostupným vyšetřením i v České republice. Dalším slibným ligandem je Fluselenamyl, který by měl mít ještě větší afinitu k amyloidovým plakám. V pokročilé fázi vývoje jsou ligandy s vazbou na tau protein. V rámci diferenciální diagnostiky neurodegenerací má stále své místo neuroreceptorová scintigrafie s ioflupanem (DatSCAN). Ioflupan se váže na presynaptický dopaminový transportní systém zpětného vychytávání dopaminu a umožňuje tak odlišit Parkinsonovu nemoc od esenciálního třesu, psychogenních nebo polékových parkinsonských projevů. Z hlediska diagnostiky AN je užitečným vyšetřením, které nám pomůže odlišit AN od demence s Lewyho tělísky a některých Parkinson Plus syndromů, kdy nacházíme sníženou akumulaci radiofarmaka ve striatu.

3.7 Likvorologické vyšetření

Další důležitou součástí komplexního vyšetření pacienta s kognitivním deficitem je vyšetření likvoru. Tímto vyšetřením je možno vyloučit sekundární příčiny demence jako jsou infekce (bakteriální, virové i parazitární) nebo autoimunitní postižení CNS (paraneoplastické či limbické encefalitidy). Neméně důležité je vyšetření likvoru v rámci diferenciální diagnostiky, kdy narůstá význam stanovování specifických biomarkerů. V současnosti se vyšetřují především izoformy beta amyloidu A β 42, celkového τ -proteinu (t-tau) a fosforylovaného tau proteinu (p-tau), díky kterým jsme schopni odlišit AN od jiných demencí. V literatuře se uvádí, že vyšetření hladiny A β 42 má specificitu 90 % a senzitivitu 85 % při odlišení AN a zdravých kontrol. V případě t-tau je specificita 90 % a senzitivita 80 % a u p-tau je specificita 92 % a senzitivita 80 % (Blennow & Hampel, 2003). Změny A β 42 v likvoru mohou předcházet manifestaci klinických příznaků a jsme tak schopni díky tomuto vyšetření identifikovat pacienty se zvýšeným rizikem konverze do demence při AN v rámci heterogenní skupiny MCI nebo i v preklinickém stadiu.

3.8 Genetické vyšetření

Genetické formy AN jsou relativně vzácné (přibližně 1% případů) a jsou způsobeny řadou genetických mutací, dědičnost je autozomálně dominantní s vysokou penetrancí – gen pro APP na 21. chromozomu, gen pro PSEN1 na 14. chromozomu a pro PSEN2 na 1. chromozomu. 50 % všech familiárních forem AN, je vyvoláno mutací ve výše uvedených genech.

Zvýšené riziko rozvoje, časnost manifestace a rychlost progresu sporadické AN je asociováno s lokusem na 19. chromozomu, který kóduje gen pro apolipoprotein E (APOE). APOE je plazmatický protein důležitý pro lipidový metabolismus, je produkován astrocyty, je důležitý pro transport cholesterolu do neuronů a existuje ve 3 izoformách: E2, E3, E4. APOE gen je lokalizován na dlouhém raménku 19. chromozomu a má tři alely ϵ 2, ϵ 3 a ϵ 4. Alela ϵ 4, která je zodpovědná za syntézu APOE4 je dáována do souvislosti se zvýšeným rizikem rozvoje familiárních i sporadických forem AN. Riziko rozvoje roste s počtem APOE ϵ 4. Přítomnost genotypu ϵ 4 má pouze informativní hodnotu, ne prediktivní (Corder, et al., 1993). Naopak nosičství alely ϵ 2 se uvádí jako protektivní faktor.

3.9 Experimentální testy

V současné době je věnováno velké úsilí vývoji dalších, levných, senzitivních a specifických testů pro včasný záchyt, diferenciální diagnostiku a monitorování průběhu onemocnění i efektu farmak. Řada těchto postupů hledá rovněž průsečíky s animálním výzkumem nebo dalšími podoblastmi klinické medicíny.

3.9.1 Vyšetření prostorové paměti

Postižení prostorové navigace je přítomno velmi časně u pacientů s AN, a to již ve stadiu MCI. Může tak v heterogenní skupině pacientů s MCI identifikovat jedince, kteří jsou ve zvýšeném riziku rozvoje demence při AN. (Hort, et al., 2007) (Monacelli, et al., 2003) (Laczó, et al., 2012) (Laczó, et al., 2010)

3.9.1.1 Morrisovo vodní bludiště

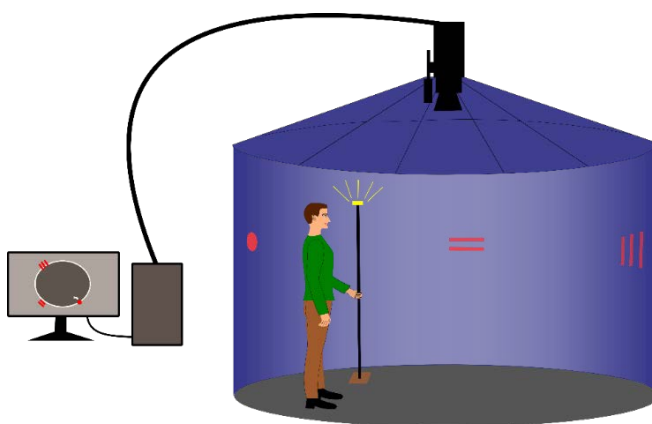
Morrisovo vodní bludiště bylo vytvořeno jako první nástroj sloužící k testování prostorové navigace a paměti u laboratorních potkanů (Morris, 1981). K testování Morris používal kruhový bazén naplněný vodou s ostrůvkem, který byl umístěný do jednoho z kvadrantů. Potkani byli do bazénku vypuštěni na periferii a jejich úkolem bylo co nejrychleji z vody uniknout – najít ostrůvek a vylézt na něj. Celkově tato úloha probíhala za 4 různých podmínek. 1. skupina potkanů byla testována za podmínek, kdy byl ostrůvek viditelný (nad hladinou) a nijak během jednotlivých pokusů neměnil svoji polohu. 2. skupina potkanů měla za úkol najít viditelný cíl, který ale svoji polohu různě měnil. 3. skupina hledala ostrůvek, který byl skrytý (pod vodou), ale nalézal se stále na stejném místě. I tato skupina potkanů se po delším čase, naučila ostrůvek vždy správně najít, i když byli vypuštěni z různých míst. 4. skupina hledala skrytý ostrůvek, který svou pozici neustále měnil. Tato skupina na rozdíl od skupin předchozích nebyla ani při opakovaných pokusech schopna ostrůvek nalézt. Tím Morris prokázal, že potkani jsou schopni vnímat vztahy mezi jednotlivými orientačními body v prostředí mimo bazén a ostrůvkem, který měli nalézt. Naopak, pokud nebyly respektovány vzájemné vztahy orientačních bodů a ostrůvku a pozice ostrůvku se měnila zcela náhodně, byla schopnost najít cíl výrazně omezena. Tato schopnost prostorové navigace byla silně závislá na hipokampu a podpořila tedy teorii kognitivní mapy navrženou O'Keefem (O'Keefe & Nadel, 1978).

3.9.1.2 Blue Velvet Aréna

Blue Velvet Aréna (BVA), která vznikla ve spolupráci s Fyziologickým ústavem AV ČR, je lidskou analogií Morrisova vodního bludiště (hMWM), která slouží k testování

prostorové orientace v reálném prostředí. BVA je aréna kruhového tvaru o velikosti 2,8 metru v průměru a vysoká 2,9 metrů. Celý povrch je pokryt modrým sametem, aby bylo zajištěno stálé tmavé prostředí uvnitř arény. Nad středem arény je umístěná kamera, která snímá polohu infračervené LED, která je umístěna na tyči, kterou testovaný označuje místo, kde je cíl. Po obvodu stropu arény je umístěno 8 digitálních orientačních značek, vzájemně jsou od sebe pod úhlem 45° a používají se jako jednotlivé orientační značky a pozice startu. Pro testovaný subjekt jsou neviditelné, pokud nejsou cíleně zapnuté a promítané na stěnu BVA. Jsou zde 2 typy orientačních značek – 1. značka je reprezentována jako tři vertikální čárky, 2. značka jako dvě horizontální čárky a dále je zde pozice startu, která je zde zobrazena jako kruhová značka. Pozice cíle je označena na podlaze v podobě malého kruhu pomocí laserového světla, které vychází vždy z jednoho z 8 laserových zdrojů na stropu arény. V BVA jsme schopni testovat allocentrický i egocentrický typ navigace a také integraci dráhy (PI).

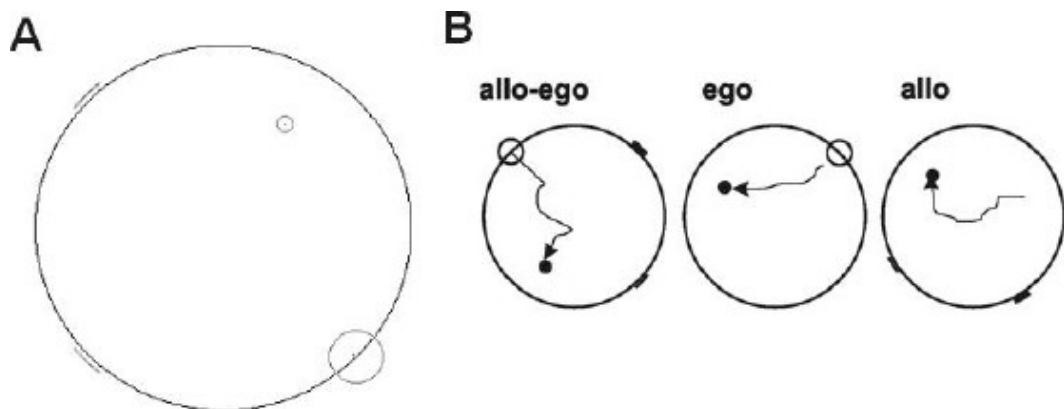
Obrázek číslo 1. BVA, (zapůjčeno od MUDr. Martiny Pařízkové)



3.9.1.2.1 Testy prostorové paměti – Test skrytého cíle

Test skrytého cíle (The Hidden Goal Task - HGT) vyšetřuje prostorovou orientaci ve virtuálním prostředí (na počítači) a v prostředí reálném (v BVA). Úkolem je najít polohu skrytého cíle. Těmito testy jsem schopni vyšetřovat egocentrický i allocentrický typ navigace, a to podle toho, zda pacientovi poskytneme jako nápovědu k orientaci pozici startu nebo orientační značky. Každá fáze nejdříve probíhá ve virtuálním prostředí na počítači a poté v reálném prostředí – v BVA. Celkem je test koncipovaný do 4 fází, první 3 fáze mají 8 pokusů a 4. fáze oddáleného vybavení má 2 pokusy. Před samotným testováním je zde ještě fáze

zácviku, kdy pacientovi vysvětlíme princip testu a ukážeme mu, v jaké vzdálenosti a směru od jednotlivých značek a od startu se cíl nachází. Vzdálenost a směr cíle od navigačních značek nebo startu se během testování nemění, instrukce jsou opakovány před každou fází. V 1. fázi má pacient k orientaci k dispozici pozici startu a 2 orientační značky, vzdálenost a směr od značek i od startu je v každém pokusu stejná – v této fázi je na pacientovi, jakou strategii použije. Ve 2. fázi, je pro pacienta zásadní směr a vzdálenost cíle od startu. Zde během jednotlivých pokusů nejsou viditelné žádné orientační značky. Pacient je v této fázi nucen využívat orientaci egocentrickou s pomocí pozice startu. Ve 3. fázi je pacient nucen ke správné orientaci využít navigaci allocentrickou, tzn. pozice a vzdálenosti značek od cíle je vždy stejná, start ale svoji pozici během jednotlivých pokusů různě mění. Ve 4. fázi vyšetřujeme oddálené vybavení 3. fáze, kdy časový odstup mezi nimi by měl být alespoň 30 minut. Výkony v testech hodnotíme pomocí softwaru a určíme vzdálenostní chybu.



Obrázek číslo 2. HGT

A: výchozí situace před začátkem 1.počítačového testu ukazující polohu cíle (malý kroužek s tečkou), umístění startu (větší kroužek s tečkou) a orientačních bodů (na počítači červeného a zeleného). Největší kruh znázorňuje arénu.

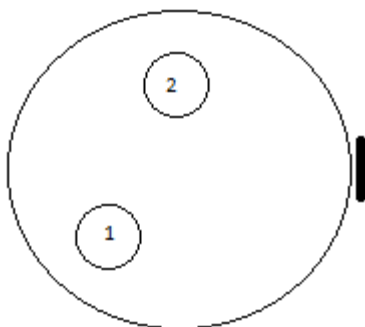
B: Ukázka tří fází testu. Úkolem je v aréně najít polohu cíle (černá tečka), který není vidět. K orientaci je použita buď poloha startu (malý kruh) v testu 2 nebo polohy dvou orientačních bodů (krátké čárky na okraji arény) v testu 3 nebo poloha startu i orientačních bodů v testu 1.

3.9.1.2.2 Testy integrace dráhy– The Arena Path Integration Task

Testy integrace dráhy (PI) vyšetřují navigaci v reálném prostředí v BVA. Při vyšetřování The Arena Path Integration Task (APIT) jsou testovanému subjektu, který stojí na startovní pozici, prezentovány na podlaze BVA pomocí laserových zdrojů 2 cíle – místo číslo 1 a místo číslo 2. Úkolem pacienta je zapamatovat si polohu místa č. 1 a místa č. 2. Při každé jednotlivé prezentaci je testovaný subjekt vyzván, aby rukou ukázal směr a místo prezentované značky, tak abychom ověřili, že rozumí instrukcím. Poté si subjekt na oči nasadí masku, na hlavě má sluchátka s LED diodou, jejíž polohu snímá kamera na stropě arény a projde celou dráhu (bez použití zraku). Pacient je instruován, aby se pohyboval po aréně s předpaženou rukou, tak abychom se při testování vyhnuli případné nehodě, kdy by subjekt mohl špatně odhadnout vzdálenost a „projít“ arénou ven. Testovaný subjekt projde všemi místy v pořadí, jak mu byly prezentovány, a vrátí se přímou a co nejkratší cestou zpět do startu – projde pomyslnou trojúhelníkovou cestu. Celou dráhu by měl projít rovně, to znamená, že potom co přijde do místa č. 1 a toto místo je označeno, měl by pozici svého těla připravit tak, aby do místa č. 2. šel opět přímo, aby je měl přímo před sebou. Během cesty označí polohu místa č. 1, místa č. 2 a startu. Po označení žádného z míst není poskytnuta zpětná vazba, ani po dokončení celého pokusu. Úloha má celkem 8 pokusů.

Hodnocení tohoto testu probíhá pomocí softwaru a hodnotí se zde několik možných chyb. Hodnotíme 1) chybu odhadu vzdálenosti (v cm) pro každé jednotlivé místo zvlášť (pro místo č. 1, místo č. 2 a pro pozici startu) a z jednotlivých údajů následně hodnotíme celkovou přesnost PI. Abychom zjistili, zda jsou chyby způsobeny špatným odhadem úhlů nebo vzdálenosti, hodnotíme 2) absolutní vzdálenostní chybu (absolutní rozdíl mezi odhadovanou a správnou pozicí dvou po sobě jdoucích posledních míst – místo č. 2 a start). Nejde zde o přesnost místa č. 2, ale zda vzdálenost od místa č. 2 do pozice startu je správná. Obdobně se hodnotí 3) absolutní úhlová chyba, opět hodnocena jako absolutní rozdíl mezi odhadem a správnou polohou dvou po sobě jdoucích míst – místa č. 2 a startu, také vypočítaná z dříve navštíveného místa, a ne dle přesnosti určení místa č. 2.

Protože míra chybovosti v PI může být přímo úměrné délce celé trasy, přidává se ještě další měření a to 4) relativní vzdálenostní chyba. Ta je určena jako podíl vzdáleností chyby k celkové ušlé vzdálenosti. Celková vzdálenost je potom vypočtena jako součet vzdáleností všech po sobě jdoucích míst (místo číslo 1, místo číslo 2 a start).



Obrázek číslo 3. APIT

Úkolem testu je zapamatovat si polohu startu (čárka na okraji arény), místo číslo 1 (malý kruh s číslem 1) a místo číslo 2 (malý kruh s číslem 2) a projít tato místa v pořadí, ve kterém byla prezentována a poté přímou nejkratší cestou zpět do startu bez použití zraku. Projde pomyslnou trojúhelníkovou cestu

3.9.2 Dotazníky prostorové orientace

Dotazník byl navržen na Neurologické klinice 2. LF UK a FNM na základě klinických zkušeností a předchozích výzkumů. Subjekty, kterým je dotazník předložen, vybírají nejlepší odpověď, která odpovídá jejich navigačním schopnostem v posledních 3 měsících. Dotazník se skládá celkem z 15 otázek, rozdělených do 7 sekcí. V první části dotazníku jde o sebeuposouzení schopnosti prostorové navigace ve 4 různých prostředích, seřazených od nejvíce známého prostředí (vlastní domov) až po nejnáročnější prostředí (mimo vlastní město). Každá položka je hodnocena podle závažnosti příznaků 0-4 body (0 = nikdy, 4 = každý den). Ve druhé části dotazníků, se subjektů dotazujeme, zda se ztratily v nějakém specifickém prostředí, hodnocena je opět závažnost příznaků, 0-4 body. Ve třetí části požadujeme od subjektů, aby posoudily svoje navigační schopnosti na relativně známých místech, hodnotíme 0-3 body (0 = stejné nebo lepší, 3=výrazně horší). Pátá část hodnotí pokles navigačních schopností, který vedl k tomu, že potřebovaly větší pomoc, hodnoceno 0-4 body (0 = nikdy, 4 = každý den). Šestá část se zabývá otázkou navigačních schopností v náročnějších prostředích jako je například supermarket, odpovědi jsou opět skórovány podle závažnosti příznaků 0-4 body (0 = nikdy, 4 = každý den). Poslední, sedmá část, se zabývá tím, jak moc porucha navigačních schopností ovlivňuje celkově každodenní fungování testované osoby (odpověď ano = 1 bod, odpověď ne = 0 bodů). Hodnotí se celkové skóre a jednotlivá podskóre ke každé otázce.

3.9.3 Testy vizuální percepce

Test známých tváří je počítačový test, který byl upraven podle Keaneovy studie (Keane, et al., 2002) pro českou populaci. Testovaným subjektům jsou prezentovány obličejové fotografie 10 velmi známých českých osob (politici, herci, hudebníci atd.) a 10 neznámých. Úkolem pacienta je, aby u každé prezentované tváře rozhodl, zda se jedná o osobu všeobecně známou nebo neznámou. Hodnotí se celkové skóre správných odpovědí (0-20 bodů).

Test známých míst je počítačový test, ve kterém je pacientům prezentováno 25 všeobecně známých domácích nebo mezinárodních míst (budovy, mosty, sochy atd.) a 25 neznámých míst, vizuálně podobných. Úkolem pacienta je označit, zda se jedná o všeobecně známé místo nebo místo neznámé. Prezentované objekty byly do testu vybrány na základě předchozího pilotního testování zdravé starší populace, kdy objekty, které nebyly správně identifikovány u více jak 20 % testovaných, nebyly do testu zařazeny.

Pro test rozeznání výrazu tváře jsou použity obrázky ze série Ekmana a Friesena (Ekman, 1976), které představují 5 základních emocí (radost, vztek, smutek, strach a znechucení). Test se skládá celkem z 25 prezentovaných tváří, kdy každá emoce je zastoupena na 5 různých obrazech s různými lidmi. Úkolem pacientů je vybrat ke každému obrázku obličejové emoci, která nejlépe odpovídá. Hodnoceno bylo celkové skóre, tzn. 0-25 bodů.

3.10 Terapie

V současné době je pro pacienty s AN dostupná pouze léčba symptomatická a léčba kauzální se zkouší v klinických studiích II a III fáze. V klinické praxi se celosvětově běžně používají 4 léky – 3 ze skupiny inhibitorů acetylcholinesterázy (rivastigmin, galantamin, donepezil) a memantin.

3.10.1 Farmakologické terapeutické postupy

Inhibitory acetylcholinesterázy

Princip inhibitorů acetylcholinesterázy spočívá v tom, že reverzibilně blokují enzym acetylcholinesterázu, která zprostředkovává rozklad acetylcholinu v synaptické šterbině, to následně vede ke zvýšení množství acetylcholinu v nervových synapsích. Jsou určeny pro léčbu lehké až středně těžké demence. Efekt těchto léků (donepezil, galantamin, rivastigmin) byl potvrzen v řadě studií. Nejdelší, placebem kontrolovaná studie, prokázala trvání efektu nejdéle rok po nasazení bez přerušování terapie (Mohs, et al., 2001; Hort, et al., 2010), další studie, které

byly zaměřeny na dlouhodobější sledování, až 5 let, prokázaly zpomalení progresu symptomů u léčených pacientů (Winblad, et al., 2006). Tyto léky zlepšují nejen kognitivní funkce a funkční stav pacienta, ale také příznivě ovlivňují behaviorální a psychiatrické příznaky (Feldman, et al., 2001). Každý ze 3 inhibitorů acetylcholinesterázy používaných v současnosti k léčbě AN má svá specifika. Liší se farmakokinetikou, selektivitou, snášenlivostí a interakcemi. V České republice je jejich preskripce vázaná na obory neurologie, psychiatrie a geriatrické.

Nejdéle a nejčastěji používaný inhibitor acetylcholinesterázy je donepezil, který je na evropském trhu od roku 1997. Je to lék s dlouhým poločasem, ve formě tablet se užívá jedenkrát denně. Rivastigmin se používá od roku 1998, ve formě kapslí, náplastí a perorálního roztoku. Je to centrální inhibitor cholinesteráz (acetylcholinesterázy a butyrylcholinesterázy). U pacientů AN se používá spíše jako lék 2. volby, kdy je výhodou jeho možnost podání ve formě náplastí, díky kterým je možno se vyhnout nejčastějším nežádoucím účinkům této lékové skupiny, což jsou gastrointestinální obtíže. Je lékem 1. volby k léčbě demence u Parkinsonovy nemoci. Galantamin je inhibitor acetylcholinesterázy a alosterický modulátor nikotinových receptorů, používá se od roku 2001, ve formě tobolek se užívá jedenkrát denně.

Aktuálně jsou inhibitory acetylcholinesterázy hrazeny u pacientů, u kterých je vyloučena demence jiná než AN, je potvrzena diagnóza AN se stupněm postižení dle minimal state examination Test (MMSE) 25-13 bodů. Kontroly MMSE by pak měly probíhat nejdéle v 3 měsíčních intervalech a u pacientů, u kterých nedojde k prokazatelným účinkům (zastavení progresu nebo pokles maximálně o 2 body v MMSE), pak není tato léčba dále indikována. Tyto léky jsou obecně dobře tolerovány. Nejčastější nežádoucí účinky jsou gastrointestinální obtíže, kterým jde předejít opatrnou titrací. Kontraindikací těchto léků kromě intolerance jsou těžší srdeční převodní vady a vředová choroba gastroduodenální.

Memantin

Memantin je nekompetitivním antagonistou glutamátových N-methyl-D-aspartátových (NMDA) receptorů, blokuje jejich chronickou excitabilitu, která je potom spojována se zvýšenou apoptózou, kvůli zvýšenému vstupu vápníku do neuronů. Lék je indikován u pacientů se středně-těžkou až těžkou demencí, a to buď v monoterapii nebo v kombinaci s inhibitory acetylcholinesterázy. Tento lék je dobře tolerován a je hrazen u pacientů, u kterých je vyloučena demence jiná než AN, je potvrzena diagnóza AN se stupněm postižení dle MMSE 17-6 bodů. Kontroly MMSE by pak měly probíhat nejdéle v 3 měsíčních intervalech a u pacientů, u kterých nedojde k prokazatelným účinkům (zastavení progresu nebo pokles maximálně o 2 body

v MMSE), pak není tato léčba dále indikována. Při hodnotě MMSE 19-18 bodů je memantin hrazen pouze u pacientů, kteří netolerují léčivé přípravky ze skupiny inhibitorů acetylcholinesterázy. Preskripce je vázaná na obory neurologie, psychiatrie a geriatric.

Vývoj léků pro léčbu AN je od 80. let nepřetržitý, bohužel od roku 2004 se na evropském trhu neobjevil žádný nový lék. V 80. a 90 letech byla základem pro vývoj léků cholinergní hypotéza. Ta vedla k vývoji léků, které jsou doposud nejpoužívanější a zároveň posloužila jako základ pro vývoj dalších léků: modulátorů nikotinových a muskarinových receptorů, které mají vliv na cholinergní funkci. Během následujících let se objevily i jiné hypotézy terapeutických přístupů – protizánětlivé léky, neuroprotektivní léky, blokátory kalciových kanálů, antidiabetika. Nejnověji se pak testují léky ovlivňující tvorbu beta-amyloidu, kam patří jednak malé molekuly (inhibitory a modulátory γ -sekretázy a inhibitory β -sekretázy) a metody aktivní (vakcíny) i pasivní imunizace (monoklonální protilátky). Mírně zpožděn je vývoj imunologických preparátů proti tau proteinu.

3.10.2 Ovlivnění beta-amyloidu

Teorie amyloidové kaskády a možné terapeutické ovlivnění jejího průběhu je v popředí zájmu od konce 90. let. Amyloidová kaskáda je komplexní děj, v rámci kterého probíhají jednotlivé patologické reakce a v každém kroku této kaskády je potenciální terapeutický cíl. Navzdory rozsáhlému preklinickému i klinickému výzkumu léků ovlivňujících amyloidovou kaskádu, však zatím stále nebyl vyvinut vhodný lék pro pacienty s AN.

Od roku 2001 probíhají studie s aktivní nebo pasivní imunizací proti různým epitopům beta amyloidu - studie s modulátory γ -sekretázy a inhibitory agregace beta amyloidu. Další kapitolou ve vývoji léčiv byly látky modifikující průběh onemocnění: protilátky proti beta amyloidu (bapineuzumab, solanezumab, crenezumab, ganterenumab a nejnověji aducanumab) a imunoglobuliny G (IVIG). V současné době se vývoj léků zaměřuje především na 3 části amyloidové kaskády: vakcíny proti beta amyloidu, inhibitory enzymu štěpícího APP beta 1 (BACE-1) a inhibitory β -sekretázy. V poslední fázi vývoje je i derivát tamiprosatu, který brání polymerizaci beta amyloidu u APOE ϵ 4 homozygotů.

Slibným terapeutickým cílem byl i tau protein, kdy se testovaly především inhibitory enzymů, které se podílejí na fosforylaci tau, inhibitory agregace tau a stabilizátory mikrotubulů – výsledky jsou ale zatím nejisté.

3.10.3 Nefarmakologické terapeutické postupy

Léčba AN musí být komplexní, a kromě farmakologických postupů jsou neméně důležité i postupy nefarmakologické. U lehkých a středně-těžkých forem je vhodné pacienta podporovat v obvyklých aktivitách ať už s dohledem či dopomocí. Vhodná je kognitivní rehabilitace nebo skupinové aktivity v rámci denních stacionářů, kde je větší možnost aktivizace. V těžkých stádiích je pak důraz kladen na individuální aktivity, nonverbální techniky a senzitivní stimulaci. Je třeba dbát na celkovou kondici, dostatečnou výživu, hydrataci a pohybovou aktivitu (Franková, 2015).

3.10.4 Primární a sekundární prevence

Vzhledem k tomu, že patologické změny v rámci AN vznikají již nejspíše dvě desetiletí před prvními klinickými symptomy, je velký důraz kladen také na prevenci. U osob, které mají rizikové faktory se jedná o primární prevenci a u osob, které již v mozku mají amyloid, ale ještě nemají klinické příznaky se jedná o sekundární prevenci. Studie zabývající se prevencí jsou velmi náročné, protože vyžadují dlouhodobé sledování velkého vzorku subjektů, proto byly zaměřené především na všeobecně známé rizikové faktory (rodinná anamnéza, kardiovaskulární onemocnění, diabetes, fyzická a duševní aktivita, úrazy hlavy, vyšší věk nebo MCI) a snažily se využít dostupné a bezpečné léky a doplňky stravy. Zkoumal se především vliv antihypertenziv, hypolipidemik, estrogenů, vitamínu E a selenu, Gingo Biloby a nesteroidních antiflogistik. V současné době nebyl prokázán přesvědčivý účinek těchto látek (Vellas, et al., 2012; Kryscio, et al., 2003; Lyketsos, et al., 2007; Schneider, 2008).

Vědecká část

4. Cíle práce a hypotézy

Cílem práce bylo identifikovat v heterogenní skupině pacientů s MCI jedince, kteří mají vyšší riziko rozvoje demence při AN za pomoci testů prostorové navigace. Kromě testů prostorové navigace jsme se snažili najít i další časné markery AN, a to jak u pacientů s MCI, tak u pacientů s SCD. Testy prostorové navigace jsme dále použili k objektivizaci efektu inhibitorů acetylcholinesterázy u pacientů s lehkou demencí při AN.

Stanovili jsme si následující hypotézy:

- Navigace bez použití zraku bude postižena již v časných stádiích AN a bude závislá na objemu hipokampu, entorhinálního a dolního parietálního kortexu
- Subjektivně udávané obtíže s prostorovou navigací mohou sloužit jako časný marker AN
- Výkony v testech prostorové navigace budou horší u pacientů s MCI a alelou APOE $\epsilon 4$ než u pacientů bez této alely; míra postižení bude závislá na počtu $\epsilon 4$ alel a objemu hipokampu
- Porucha vizuální percepce bude přítomna již v časných stádiích AN, a především postižení rozeznávání známých míst by mohlo být citlivým markerem k identifikaci pacientů s větším rizikem rozvoje AN
- Výkony v testech prostorové navigace mohou sloužit k posouzení efektu užívané medikace u pacientů s lehkou demencí při AN
- Starší lidé budou dosahovat v testech prostorové navigace horších výsledků, než mladší lidé a budou mít horší efekt učení

5. Metodika

Výsledky dizertační práce vznikly na základě použití několika různých metodik, které jsou popsány v rámci jednotlivých publikovaných prací.

6. Způsob organizace práce a sběru dat

Sběr dat probíhal v Kognitivním centru při Neurologické klinice 2. LF UK a FN Motol, na zavedeném pracovišti, které se problematice kognitivních poruch věnuje již od roku 2004. Pacienti jsou do centra referováni cestou praktických lékařů, ambulantních specialistů a kontaktních míst České Alzheimerovské společnosti. Kontrolní soubor potom tvořili dobrovolníci z řad příbuzných pacientů, zaměstnanců, studentů Univerzity 3. věku 2. LF UK nebo dobrovolníků, kteří se přihlásili na základě inzerce v médiích. Všichni jedinci po podepsání informovaného souhlasu prošli kompletním neurologickým vyšetřením včetně podrobné anamnézy, absolvovali laboratorní vyšetření k vyloučení sekundárních příčin a vyšetření zobrazení mozku a podrobné neuropsychologické vyšetření. Dále byli testováni pomocí experimentálních testů, které jsou uvedené v rámci jednotlivých prezentovaných publikací.

7. Využití a přínos výsledků

Výsledky prezentovaných prací jsou důležitou součástí výzkumu časně diagnostiky AN, díky kterým je možné ve vyšetřovacím procesu použít různé metody s dostatečnou senzitivitou a specificitou s ohledem na komfort pacienta, ekonomické aspekty, časovou a prostorovou náročnost. Naše poznatky umožňují posunout diagnostiku do prodromálních stádií a identifikovat pacienty v riziku, kterým je třeba věnovat zvýšenou pozornost.

8. Články

8.1 Články k tématu – abstrakta

8.1.1 Real-space path integration is impaired in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment

(Mokrisova I., 2016)

Úvod: PI je důležitou součástí prostorové navigace, díky které se jedinec může pomocí informací ze sensorických zdrojů v průběhu pohybu vrátit zpět do pozice startu. PI je závislá na strukturách, které jsou poškozeny velmi brzy v rámci AN jako je mediální temporální lalok a parietální kůra.

Cíl: Cílem práce je posoudit, zda je PI poškozena u pacientů s počáteční formou AN, ve stadiu aMCI a zjistit, jakou roli hraje v problematice PI hipokampus, entorhinální kortex a dolní parietální kortex.

Metodologie: 27 pacientů s aMCI, 14 pacientů s časnou AN a 18 kontrolních subjektů bylo vyšetřeno testem APIT. Během testu subjekty musely bez použití zraku projít tříbodovou trasu tvaru trojúhelníku, která jim byla prezentována na začátku každého pokusu: start - místo č. 1 – místo č. 2 – start. Dále všichni pacienti absolvovali 1,5T MRI mozku, na základě, které byl následně softwarem FreeSurfer spočítán objem a tloušťka jednotlivých mozkových struktur.

Výsledky: aMCI a AN pacienti dosahovali v testu horšího výsledku než kontrolní skupina, a to především v přesnosti v koncovém bodě APIT ($p = 0,042$ a $p = 0,013$). Hipokampální objem a tloušťka entorhinálního a parietálního kortexu vysvětlily 36-45 % rozdílů v přesnosti PI mezi kontrolami a aMCI a 28-31 % rozdílů mezi kontrolami a AN.

Závěr: PI je u aMCI a AN postižena pravděpodobně v důsledku postižení meziotemporálních struktur a parietálního kortexu. Testy PI, jako součást testování prostorové navigace, by mohly být užitečné pro identifikaci pacientů s časnou AN.

8.1.2 Subjective Spatial Navigation Complaints (SSNC) – A Frequent Symptom Reported by Patients with Subjective Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease

(Cerman J., 2017)

Úvod: V poslední době je kladen velký důraz na vývoj jednoduchých nástrojů k diagnostice pacientů v časném stádiu AN. Prostorová navigace je postižena velmi časně u pacientů s AN již ve stadiu MCI.

Cíl: Cílem studie bylo zjistit frekvenci subjektivně udávaných stížností s prostorovounavigací u pacientů s SCD, aMCI a naMCI a pacientů a demencí při AN a posoudit, zda jednoduchý dotazník založený na těchto stížnostech může být použit k identifikaci pacientů v časných stadiích AN.

Metodika: Celkem bylo zařazeno 184 osob: pacienti s aMCI (n = 61), naMCI (n = 27), SCD (n = 63), pacienti s lehkou demencí při AN (n = 20) a zdravé kontroly (n = 13). Všichni podstoupili neuropsychologické vyšetření a vyplnili dotazník SSNC. Odpovědi na 15 položkový dotazník byly rozděleny do 4 kategorií dle tíže postižení (bez stížností, mírné, střední a velké stížnosti).

Výsledky: 55% pacientů s aMCI a 64 % pacientů s naMCI, 68 % s SCD a 72 % s AN si stěžovalo na obtíže s prostorovou navigací. 38-61 % těchto stížností bylo tíže středně závažné nebo závažné. Pouze 33 % zdravých kontrol vyjádřilo stížnosti na prostorovou navigaci a nikdo nehodnotil tíži obtíží jako středně závažnou či závažnou. Pacienti s SCD, aMCI a AN častěji vyjadřovali stížnosti na prostorovou orientaci oproti zdravým kontrolám ($p < 0,050$) po korekci pro věk, vzdělání, pohlaví, depresivní (OR: SCD = 4,00, aMCI = 3,90, AN = 7.02) a úzkostnou (OR: SCD = 3,59, aMCI = 3,64, AN = 6,41) symptomatiku,

Závěr: Subjektivní stížnosti na prostorovou navigaci jsou časným příznakem nejen u demence při AN, ale také SCD a aMCI a mohou být odhaleny pomocí jednoduchého a levného dotazníku.

8.1.3 APOE and Spatial Navigation in Amnestic MCI: Results From a Computer-Based Test. Journal of Alzheimer's Disease

(Laczó J., 2014)

Cíl: Cílem práce bylo zhodnotit souvislost mezi genotypem APOE $\epsilon 4$ a prostorovou navigací u pacientů s aMCI. Dalším cílem bylo zhodnotit vztah mezi objemem hipokampu a výkonem v prostorové navigaci.

Metodika: Studie se celkem účastnilo 74 pacientů s klinicky potvrzeným aMCI (33 pacientů s genotypem APOE jiným než alela $\epsilon 4$, 26 heterozygotních a 15 homozygotních nosičů alely $\epsilon 4$). Hodnoceny byly výkony v počítačových testech egocentrické a allocentrické navigace, které jsou analogií původních testů Morrisova vodního bludiště. U všech pacientů byla provedena i MRI mozku, u které byla následně provedena automatická volumetrie hipokampů.

Výsledky: Všichni pacienti měli podobný neuropsychologický profil, ale po korekci pro věk, pohlaví, vzdělání a volné paměťové vybavení ti pacienti, kteří měli alespoň jednu alelu $\epsilon 4$, dosahovali horších výsledků ve všech částech testů prostorové navigace ($p < 0,05$). APOE $\epsilon 4$ homozygoti dosahovali horších výsledků než heterozygoti ($p = 0,021$). Objem pravého hipokampu měl vztah k výsledkům testů, a to v allocentrické navigaci a oddáleném vybavení ($p > 0,05$), ale ne k výsledkům v testech egocentrické navigace.

Závěr: Použitím jednoduchého počítačového testu pro posouzení prostorové navigace jsme zjistili, že výkony v těchto testech jsou závislé na genotypu APOE $\epsilon 4$ a jsou tím horší, čím více alel $\epsilon 4$ jedinec má. Tyto rozdíly jsou částečně vysvětlitelné rozdíly v objemu pravého hipokampu.

8.1.4 Famous landmark identification in amnestic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease

(Sheardova K., 2014)

Úvod: FLI, FFI a FER jsou kognitivní funkce, které jsou postiženy velmi časně v průběhu AN. FLI, FFI a FER představují specifické schopnosti, které jsou typické pro konkrétní oblasti mediálního temporálního laloku. Tyto oblasti jsou postupně postiženy v rámci postupu AN. Dosavadní poznatky o FFI a FER jsou sporné a doména FLI zůstává téměř neprozkoumaná. Z neurofyziologického hlediska se předpokládá vazba FLI na transentorhinální oblast, která

bývá postižena nejčasněji v průběhu AN. FER se váže na hipokampus a amygdalu a FFI na teoreticky nejpozději postižený fusiformní gyrus. Tato hypotéza kombinuje znalosti o šíření AN podle Braakových stadií se současnými poznatky z neuropsychologie.

Cíl: Cílem bylo určit, jak jsou tyto tři kognitivní schopnosti narušeny u pacientů s aMCI a to aMCI_s a aMCI_m. Předpokládali jsme, že FLI by mohlo být nejspolehlivějším testem v odlišení zdravých jedinců od aMCI_s, která je považována za prodromální fázi AN.

Metodologie: Celkem 114 pacientů, 13 s aMCI_s a 30 s aMCI_m, 29 pacientů s mírnou AN a 42 zdravých kontrol podstoupilo standardní neurologické a neuropsychologické vyšetření a testy FLI, FFI a FER.

Výsledky: Pacienti s AN vykazovali horší výsledky u FFI ($p = 0,020$), FER ($p < 0,001$) a FLI ($p < 0,001$) v porovnání s kontrolní skupinou. Pacienti s aMCI_m vykazovali výrazně horší skóre pouze ve FLI ($p = 0.002$), a také byli horší ve FER, kde ale rozdíl nebyl statisticky významný (0.053). Skupina aMCI_s dosahovala signifikantně horší skóre pouze v testech FLI ve srovnání s kontrolní skupinou ($p = 0,028$).

Závěr: Pacienti s aMCI_s vykazovali izolované poškození omezené na FLI, zatímco pacienti s aMCI_m vykazovali poškození jak v testu FLI, tak v testu FER. Pacienti s lehkou demencí při AN mají rozsáhlejší poškození vizuální percepce, které zahrnuje všechny zmíněné domény. Výsledky naznačují, že testování pomocí testu FLI může přispět k identifikaci pacientů v časnějším stadiu s rizikem AN. Předpokládáme, že vyšetření všech 3 domén může odrážet postup neurodegenerace u AN z transentorhinálního kortexu, přes amygdalu do fusiformního gyru.

8.1.5 Effect of Donepezil in Alzheimer Disease Can Be Measured by a Computerized Human Analog of the Morris Water Maze

(Hort J., 2014)

Úvod: Vývoj léků pro léčbu AN je hnán kupředu úspěchy na zvířecích modelech testovaných v Morrisově vodním bludišti (MWM) a brzděn následnými neúspěchy v klinických studiích ve fázích II nebo III na pacientech. hMWM nám umožňuje vyšetřovat allocentrickou i egocentrickou prostorovou navigaci podobně jako na zvířatech v MWM.

Cíl: Cílem této práce bylo prověřit užitečnost počítačového hMWM k posouzení účinnosti terapie donepezilem u pacientů s lehkou demencí při AN.

Metodika: Po vstupním vyšetření v hMWM léčená skupina užívala donepezil 5mg/den (n = 12) a po 28 dnech byla dávka navýšena na 10 mg/den. Výkon v navigačních testech po 3 měsících léčby byl srovnán se skupinou pacientů, kteří nebyli léčeni (n = 12).

Výsledky: Donepezil stabilizoval nebo zlepšil výkony v prostorové navigaci po 3 měsících užívání, a to zejména v allocentrickém oddáleném vybavení ($p = 0,014$).

Závěr: Počítačové testy hMWM mají potenciál k měření kognitivního efektu donepezilu u lehké demence při AN. Je to jednoduchý a senzitivní nástroj k měření efektu farmak v lékových studiích.

8.1.6 Spatial navigation in young versus older adults

(Gazova I., 2013)

Úvod: Stárnutí je spojováno se změnami v mozku, mimo jiné i v oblasti středního temporálního laloku, což může mít za následek mírné zhoršení prostorové navigace, zejména allocentrické.

Cíl: Cílem této studie bylo porovnat a charakterizovat allocentrickou prostorovou navigaci (závislou na hipokampu) a egocentrickou navigaci (závislou na parietálním kortexu) a schopnost učení u mladých a starších lidí a dále zhodnotit možný vliv pohlaví na výkon v testech prostorové navigace v reálném prostředí.

Metodika: Do studie byli zařazeni jedinci bez kognitivního deficitu stanoveného na základě neuropsychologického vyšetření, nebyla u nich prokázána výraznější léze v bílé hmotě ani hipokampální atrofie. 24 mladých jedinců (18-26 let) a 44 starších jedinců, kteří byli rozděleni na základě věku do dalších dvou podskupin: 60-70 let (n = 24) a 71-84 let (n = 20) bylo vyšetřováno testy prostorové navigace v reálním prostředí v hMWM. Hlavní výhodou těchto testů je možnost samostatně vyšetřit jak allocentrickou tak egocentrickou navigaci a efekt učení. Z 8 pokusů byl hodnocen 2.-8. pokus, tak aby byla zmírněna chyba rebound efektu (výraznější rozdíly ve výkonu mezi 1.-2. pokusem ve srovnání s dalšími pokusy).

Výsledky: Subjekty ve věku mezi 71-84 lety dosahovaly horších výsledků v testech allocentrické navigace oproti mladším jedincům ($p < 0,001$). V testech egocentrické navigace žádné statisticky významné rozdíly mezi skupinami nebyly. Všechny 3 skupiny subjektů vykazovaly efekt učení ($p \leq 0,01$). V testech navigace a v efektu učení nebyly žádné rozdíly mezi pohlavími. Lineární regrese u starších jedinců prokázala lineární ($\beta = 0,30, p = 0,045$) a

kvadratický ($\beta = 0,30, p = 0,046$) efekt věku na allocentrickou navigaci. Nebyl prokázán žádný vliv věku na výkon v egocentrické navigaci.

Závěr: Naše výsledky ukazují, že poškození prostorové navigace u starších je omezeno pouze na allocentrický typ navigace, zatímco egocentrický typ a učení zůstávají intaktní. Poškození tohoto specifického typu prostorové navigace by mohl pomoci odlišit normální stárnutí a prodromální AN.

8.2 Články k tématu in extenso

9. Diskuze ke stanoveným hypotézám

9.1 Navigace bez použití zraku bude postížena již v časných stádiích AN a bude závislá na objemu hipokampu, entorhinálního a dolního parietálního kortexu

Na základě předchozího výzkumu víme, že prostorová navigace (za použití zraku) je postížena u pacientů s AN velmi časně, a to již ve stádiu aMCI (Hort, et al., 2007) (Laczó, et al., 2010) (Laczó, et al., 2012). Tento deficit je způsoben zhoršenou funkcí mezeitemporálních struktur, zejména hipokampu (deIpolyi, et al., 2007) (Nedelska, et al., 2012), a parietálního laloku (Weniger, et al., 2009) (deIpolyi, et al., 2007), které jsou velmi časně poškozeny u AN. Tyto struktury jsou však také zásadní pro PI, která není ovlivněna vnějším prostředím nebo zhoršenou funkcí senzitivního systému, a proto jsme předpokládali, že její poškození, může být ještě citlivějším markerem pro detekci časných změn u AN. Použitím testu APIT v reálném prostoru (viz.výše) jsme tak prokázali, že u pacientů s aMCI a demencí při AN je výrazně zhoršená PI ve srovnání se zdravými kontrolami.

Ve skupině aMCI bylo přítomno poškození navigačních schopností především v koncovém bodě APIT (start) v porovnání s kontrolní skupinou. U pacientů s AN jsme našli stejnou tíži postižení jako u aMCI, tedy nejhoršího výsledku dosahovali v posledním bodu APIT ve srovnání se zdravými kontrolami. Mezi skupinami aMCI a AN nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v PI. Nenašli jsme žádné významné rozdíly v přesnosti určení 1. a 2. bodu (místo č. 1 a místo č. 2) v testu APIT. Protože jsme předpokládali, že výkon v testu APIT může být závislý na celkové dosažené vzdálenosti (čím delší trasu musí testovaný subjekt ujít, tím více chyb se na ní může dopustit), analyzovali jsme také relativní vzdálenostní chybu, která byla počítána jako přibližná vzdálenostní chyba ve vztahu k celkové dosažené vzdálenosti. I zde pacienti s aMCI a AN vykazovali horší výsledky než kontrolní skupina, což potvrzuje zhoršenou schopnost navigace u těchto pacientů bez ohledu na celkovou dosaženou vzdálenost.

Dále jsme se zabývali otázkou, zda horší výkon u pacientů s aMCI a AN v testech PI je způsoben špatným odhadem vzdálenosti nebo špatným odhadem úhlu, pod kterým cíl hledali. Na základě našich výsledků můžeme říct, že skupiny se nijak nelišily v absolutní chybě v lineární vzdálenosti, ale rozdíl byl pouze v absolutní úhlové chybě u pacientů s AN v porovnání se zdravými kontrolami. U pacientů s aMCI ale nebyl zjištěn rozdíl v absolutní úhlové chybě oproti zdravým kontrolám, a tak není zcela jasné, zda a jakou měrou může přispět nesprávný odhad úhlu k celkově horším výsledkům v PI u této skupiny pacientů. Zde je prostor pro další výzkum.

V neposlední řadě nás zajímalo, zda výkony v PI budou ovlivněny atrofií meziotemporálních struktur a parietálního kortexu. Naše výsledky ukazují, že atrofie hipokampu vysvětluje horší výkony v PI u 37 % pacientů s aMCI a 28 % pacientů s AN. Rozdílná tloušťka parietálního kortexu vysvětlila horší výsledky PI u 36 % pacientů s aMCI a 29 % pacientů s AN. Především byl zjištěn rozdíl v tloušťce zadního dolního parietálního kortexu, který vysvětloval horší PI u 45 % pacientů aMCI a 31 % pacientů s AN. Tyto výsledky jsou v souladu s naší hypotézou a s předchozími výzkumy o významu meziotemporálních struktur (Worsley, et al., 2001) (Philbeck, et al., 2004) a zadního parietálního kortexu (Philbeck, et al., 2000) v PI u lidí i na zvířecích modelech (Whishaw & Jarrard, 1996) (Van Cauter, et al., 2013).

Nedávné studie prokázaly výrazné postižení prostorové navigace u demence při AN i u MCI i v testech zaměřených zejména na alocentrickou a egocentrickou orientaci (Serino & Riva, 2013) a také specifický deficit v přechodu mezi alocentrickým a egocentrickým způsobem navigace (Pai & , 2013), což se vysvětluje hlavně postižením retrosplenálního kortexu (Byrne, et al., 2007), jehož funkce je postižena velmi časně u AN (Pengas, et al., 2010). My jsme na tyto poznatky navázali a rozšířili je o zjištění, že postižení dalšího typu prostorové navigace – PI u AN a MCI byla ovlivněna změnami objemu hipokampu, entorhinálního a parietálního kortexu (Mokrisova, et al., 2016). Všechny tyto nálezy svědčí pro to, že prostorová navigace může být výrazně postižena již v časných stádiích AN.

Hlavním přínosem této studie bylo, že se jedná o první práci, která se věnuje zkoumání PI u aMCI a AN v reálném prostředí. Touto prací jsme se snažili prezentovat test APIT jako velmi jednoduchý nástroj k vyšetření PI v rámci každodenní praxe, který klinikovi může pomoci identifikovat pacienty s incipientní AN.

Současné poznatky jsou limitované nedostatkem prospektivních longitudinálních studií, které by jednoznačně prokázaly, zda vyšetření prostorové navigace u osob s rizikem nebo v preklinickém stadiu AN může být prediktorem rozvoje MCI nebo demence při AN. Hledání specifického a senzitivního markeru je důležité v souvislosti s důrazem na časnou diagnostiku a perspektivu terapeutické intervence, především v případě úspěchu probíhajících lékových studií s léky proti beta-amyloidu. V minulosti jsme publikovali výsledky (Laczó, et al., 2010), kdy pacienti s některými subtypy MCI, kteří mají obecně větší riziko konverze do demence při AN, měli deficit v egocentrické i allocentrické prostorové navigaci. To naznačuje, že vyšetření prostorové navigace by mohlo predikovat rozvoj AN. Potvrdit tuto hypotézu bude možné ale až analýzou mnohaletého sledování pacientů z Czech Brain Ageing Study, která na našem

pracovišti probíhá. Longitudinální data na dostatečném souboru konvertorů očekáváme počátkem roku 2019.

9.2 Subjektivně udávané obtíže s prostorovou navigací mohou sloužit jako časný marker AN

Cílem této studie bylo popsat a porovnat SSNC u pacientů s SCD, MCI, AN a zdravými kontrolami, protože jsme předpokládali, že tyto stížnosti by mohly sloužit jako jednoduchý screeningový nástroj počínající AN. K tomu, abychom zjistili SSNC jsme použili námi vytvořený dotazník, který vycházel z klinických zkušeností a předchozího výzkumu a celkem se skládal z 15 otázek, v rámci kterých pacient hodnotil závažnost svých obtíží s prostorovou navigací v posledních 3 měsících. Na základě tohoto dotazníku jsme zjistili, že 55 % pacientů s aMCI, 64 % pacientů s naMCI, 68 % s SCD a 72 % pacientů s AN si stěžovalo na svoji prostorovou navigaci, 38-61 % těchto stížností pak hodnotili jako středně závažné nebo závažné. Naproti tomu ve skupině zdravých jedinců udávalo obtíže s prostorovou navigací pouze 31 % pacientů a hodnotilo je pouze jako mírné. Výsledky se nijak nezměnily ani po korekci pro depresivní symptomatiku a úzkost, věk, pohlaví a vzdělání, což ještě více podporuje hodnotu SSNC dotazníku jako jednoduchého screeningového nástroje.

Tyto výsledky jsou v souladu s předchozími výzkumy, které dokazují, že pacienti s AN trpí poruchou prostorové navigace (McShane, et al., 1998) (Mapstone, et al., 2003) a tato porucha bývá přítomna i u některých pacientů s aMCI (Pai & Jacobs, 2004), ale nikoli u pacientů s SCD (Hort, et al., 2007). Doposud ale nebyly publikovány žádné studie zabývající se subjektivní poruchou prostorové navigace u pacientů s SCD. Podle definice pacienti s SCD nemají žádné objektivní postižení. V naší práci jsme ale zjistili, že jejich profil v dotaznících SSNC se spíše podobá pacientům s aMCI. Toto zjištění podporuje tvrzení, že SCD jako preklinické stádium AN již má určitý stupeň kognitivního postižení, který ale nejsme schopni detekovat standardizovanými diagnostickými nástroji (Jessen, et al., 2014) a mají tak až dvojnásobně zvýšené riziko rozvoje demence při AN v porovnání s kontrolní skupinou bez SCD. Na základě této studie tedy můžeme tvrdit, že screeningový dotazník založený na SSNC byl schopen tyto pacienty v riziku odhalit, i když jejich postižení zatím neodpovídalo postižení žádné z testovaných kognitivních domén v rámci neuropsychologického vyšetření.

Hlavním zájmem neurovědčů i laické veřejnosti je především patologické stárnutí, kdy je AN celosvětově vnímáno jako jedno z nejvíce obávaných onemocnění souvisejících se stářím.

Častým, avšak nedostatečně prostudovaným symptomem AN je topografická dezorientace. Již v počátečních stádiích AN mohou být pacienti desorientováni v prostoru, což je příznak, který je často popisován jako „ztrácení se“ nebo „bloudění“. Tato skutečnost spolu s perspektivou časné intervence u AN vedou ke zvýšenému zájmu o studium prostorové navigace nejen u demence při AN, ale zejména u pacientů s MCI a SCD, které mohou představovat prodromální stadium AN.

9.3 Výkony v testech prostorové navigace budou horší u pacientů s MCI a alelou APOE ϵ 4 než u pacientů bez této alely; míra postižení bude závislá na počtu ϵ 4 alel a objemu hipokampu

Cílem naší práce bylo určit vliv genotypu APOE ϵ 4 na prostorovou navigaci pomocí hMWM u pacientů s aMCI. V souladu s naší hypotézou jsme zjistili, že pacienti s aMCI, kteří mají alespoň jednu alelu ϵ 4, dosahují v testech prostorové navigace horších výsledků než pacienti, kteří tuto alelu nemají. Navíc míra poškození prostorové navigace, především egocentrické, byla u pacientů s aMCI přímo úměrná počtu alel ϵ 4 – APOE ϵ 4 homozygoti dosahovali horších výsledků než APOE ϵ 4 heterozygoti nebo ti, kteří neměli ani jednu alelu ϵ 4. V testech allocentrické navigace však nebyl prokázán statisticky významný vztah počtu APOE ϵ 4 alel a výkonem v těchto testech. Důvodem je nejpravděpodobněji skutečnost, že homozygoti ϵ 4 již dosahovali podlahového efektu, a proto rozdíly ve výsledcích v této části úlohy již nemohly dosáhnout statistické významnosti. Výsledky mohla rovněž ovlivnit velikost souboru homozygotů.

Výsledky potvrzují nálezy našich předchozích studií (Laczó, et al., 2010) (Laczó, et al., 2012) a ukazují, že prostorová navigace je ovlivněna genotypem APOE ϵ 4. Dále také potvrzují předpoklad, že genotyp APOE ϵ 4 má vliv na prostorovou navigaci u starších osob, podobně jako na prostorovou pozornost a prostorovou pracovní paměť (Greenwood, et al., 2005) (Parasuraman, et al., 2002).

Dalším cílem bylo prokázat, že atrofie hipokampu je zodpovědná alespoň částečně za poruchu prostorové navigace u pacientů s APOE ϵ 4. Objem pravého hipokampu byl u homozygotů ϵ 4 snížen a souvisel především s dosahovanými výsledky v testech allocentrické navigace a v oddáleném allocentrickém vybavení. Konkrétně byla tato závislost pozorována u 50 % homozygotů ϵ 4 v allocentrické části testů prostorové navigace a u 69 % v části

oddáleného vybavení. U heterozygotů $\epsilon 4$ vysvětlovala atrofie pravého hipokampu 41 % případů v testech allocentrické navigace a 33 % v testech oddáleného vybavení. I tyto nálezy korespondují s dříve zjištěným vlivem objemu pravého hipokampu na allocentrickou navigaci (Nedelska, et al., 2012).

Testy prostorové navigace představují jednoduchý nástroj pro hodnocení deficitu prostorové navigace a zároveň jsme díky nim schopni testovat funkční ale i strukturální změny hipokampu (Gazova, et al., 2012).

Vliv genetické variability na prostorovou navigaci byl prokázán i v nedávné studii u mladých jedinců, kteří byli nosiči rizikové alely $\epsilon 4$ genu pro APOE a představovali tak preklinickou AN. U těchto jedinců byla pomocí metodiky fMRI prokázána porucha funkce grid cells (Kunz et al., 2015). Tato studie tedy naznačuje, že změny fungování grid cells se mohou objevit již ve středním věku u rizikových jedinců. Kromě APOE $\epsilon 4$ byl zjištěn negativní vliv na prostorovou navigaci i u dalších genetických rizikových faktorů AN, například genu TOMM40 a jeho velmi dlouhé (VL) poly-T varianty (Laczó, et al., 2015) anebopolymorfismu genu KIBRA (Schuck, et al., 2018). Předpokládá se, že nejen jedinci s rizikovými polymorfismy APOE ale i KIBRA mohou být vhodnou populací pro terapeutickou intervenci.

9.4 Porucha vizuální percepce bude přítomna již v časných stádiích AN, a především test známých míst, by měl být citlivý marker k identifikaci pacientů s větším rizikem rozvoje AN

Cílem práce bylo prokázat poruchu vizuální percepce již v časných stádiích AN, ve stadiu aMCI. K testování vizuální percepce byly použity tři specifické testy, z nichž každý testuje jinou vizuální doménu. Test FFI testuje funkci fusiformního gyru, test FER testuje funkci amygdaly a přilehlé oblasti a test FLI testuje funkce parahipokampálního a linguálního gyru. (Gorno-Tempini & Price, 2001) (Young, et al., 1996) .

V naší předchozí práci jsme prokázali, že FER na rozdíl od FFI může být poškozeno u aMCI_{md} a že ani jedna z nich není postižena u aMCI_{sd} (Varjassyova, et al., 2013), což jsme potvrdili i v rámci této studie, kde pacienti s aMCI_{md} byli statisticky významně horší především v testech FER, ale obecně dosahovali horších výsledků i v testech FLI. V testech FLI byli pacienti s aMCI_{sd} významně horší než kontroly, v testech FER a FFI jsme ale rozdíl mezi skupinami neprokázali.

Výsledky této studie potvrzují, že deficit FLI je přítomen u jedinců s aMCI a můžeme na jeho základě odlišit oba subtypy aMCI (aMCI_{sd} a aMCI_{md}) od zdravých kontrol. Díky postupnému postižení různých domén v důsledku postupu patologických změn u AN, můžeme pomocí těchto testů určit i rozsah strukturálního postižení u daného pacienta. Podle Braaka (Braak & Braak, 1991) se základní patologie šíří postupně a ovlivňuje meziotemporální struktury v typickém pořadí. Na základě této teorie můžeme říct, že FLI odráží postižení parahipokampálního a linguálního gyru, což odpovídá klinickému stádiu aMCI_{sd} a postupně dochází k další progresi postižení, kdy se strukturální postižení projeví i ve FER, tedy v pozdější fázi patologie, kdy je postižena i amygdala. V další fázi postupu patologie, kdy dochází ke změnám ve více laterálních oblastech temporálního kortexu zejména fusiformního (parietooccipitálního) gyru, odpovídá strukturální postižení již klinickému stádiu rozvinuté demence a v testech se přidává postižení i FFI.

Na základě výše uvedených výsledků předpokládáme, že by tyto testy mohly přinést cenné klinické informace o postupujícím neuropatologickém procesu a testy FLI by mohly být použity, jako jednoduchý marker k identifikaci pacientů v riziku rozvoje AN.

9.5 Výkony v testech prostorové navigace mohou sloužit k posouzení efektu užívané medikace u pacientů s lehkou demencí při AN

Neustále probíhá vývoj nových léků, který je ovlivněn pozitivními výsledky ve fázích II klinického výzkumu. Bohužel mnoho těchto léků následně selhalo ve fázi III. Jedním z důvodů může být i skutečnost, že k hodnocení efektu léčiv se používají různé neverbální testy pro zvířata, které nelze přímo srovnat s výsledky verbálních testů u lidí. Například v klinických studiích s tarenflurbilem, solanezumabem, bapineuzumabem a jinými byl prokázán pozitivní efekt na základě testování prostorové navigace u zvířat pomocí MWM, ale tento pozitivní efekt se následně nepodařilo zopakovat ve fázi III, kde byl efekt hodnocen na základě testu ADAS-cog, který ale testuje především epizodickou verbální paměť.

Na základě našich předchozích výzkumů víme, že prostorová navigace je poškozena velmi brzy v rámci AN již ve stádiu aMCI (Hort, et al., 2007) (Laczó, et al., 2010) (Laczó, et al., 2012) a to především z důvodů poškození meziotemporálních struktur především pravého hipokampu (Nedelska, et al., 2012). Na základě cholinerní hypotézy jsme předpokládali, že pomocí inhibitorů acetylcholinesterázy dojde ke zvýšení cholinerní transmise a následně ke zlepšení funkce hipokampu, a tedy i výkonu v testech prostorové navigace u pacientů s lehkou demencí při AN.

Na základě této hypotézy vznikla pilotní studie, která využila počítačové testy prostorové navigace pro hodnocení efektu podávané medikace na zlepšení kognitivních funkcí. Nově diagnostikovaní pacienti, kteří byli léčeni donepezilem po dobu 3 měsíců, dokázali zlepšit svůj výkon v testech allocentrické prostorové navigace a oddáleném vybavení. V egocentrické prostorové navigaci jsme efekt léčby nepozorovali.

Naše výsledky ukazují, že počítačové testy prostorové navigace mohou být vhodnějším nástrojem k posouzení efektu inhibitorů acetylcholinesterázy u pacientů s lehkou AN, než například ADAS-cog test, který vyžaduje opakované testování na velké kohortě a delší dobu sledování, aby byla prokázána funkční změna.

Počítačové testy prostorové navigace mohou být snadným, časově nenáročným a spolehlivým nástrojem pro diagnostické účely i preklinických stádií AN. Klinický potenciál prostorové navigace je velký také v hodnocení efektu léčby a v monitorování průběhu onemocnění. Může být také využita jako outcome measure v klinických studiích, kde se testuje farmakologická i nefarmakologická intervence. Tento potenciál jsme demonstrovali u časné AN (Hort, et al., 2014) a v odlišném designu byla prokázána i zvýšená hipokampální aktivita během navigace u MCI (Grön, et al., 2016).

9.6 Starší lidé budou dosahovat v testech prostorové navigace horších výsledků, než mladší lidé a budou mít horší efekt učení

K tomu, abychom byli schopni posoudit rozdíly ve výkonech v prostorové navigaci u mladých a starších osob, jsme použili hMWM v reálném prostředí. Studie se zúčastnily mladé osoby ve věku 18-26, jejichž výkony v prostorové navigaci jsme porovnávali se dvěma skupinami starších, kognitivně normálních subjektů – subjekty ve věku 60-70 a 71-84 bez výraznější hipokampální atrofie či větších lézí v bílé hmotě mozkové.

V souladu s naší hypotézou jsme potvrdili, že skupina starších osob ve věku 71-84 let dosahuje horších výkonů v testech allocentrické prostorové navigace a že jejich výkon se zhoršuje se vzrůstajícím věkem. Neprokázali jsme žádné rozdíly ve výkonech mezi jednotlivými skupinami v testech egocentrické prostorové navigace. Efekt učení byl jak v testech egocentrické, tak i allocentrické prostorové navigace zachován u všech skupin. Všechny naše výsledky jsou v souladu s výsledky předchozích studií zabývajících se podobnou tematikou (Moffat, et al., 2006) (Moffat & Resnick, 2002).

Dále nás také zajímalo, zda jsou ve výkonech v testech prostorové navigace rozdíly mezi pohlavím. Efekt pohlaví na výkonnost v testech prostorové navigace jsme ale neprokázali. Tyto výsledky jsou v souladu s řadou dalších prací vycházejících z průřezových a epidemiologických studií (Chai & Jacobs, 2009) (Woolley, et al., 2010). Nově se však objevila data z populační studie získané pomocí hry Sea Hero Quest, kde na vzorku 2 milionů osob byly zjištěny rozdíly mezi muži a ženami. Ženy byly průměrně o 11% horší v lokaci cíle a používaly jinou navigační strategii, kdy více upřednostňovaly navigaci egocentrickou (nepublikovaná data, prezentováno dr. Hornbergerem na konferenci ISCAN Magdeburg, 2016).

Z hlediska klinické praxe je důležité rozlišit normální fyziologické stárnutí od patologického. V naší studii jsme prokázali, že i přes to, že u starších jedinců dochází k mírné poruše prostorové navigace, učení je stále zachováno (subjekty během testu zlepšovaly). Na rozdíl od patologického stárnutí např. v prodromálních stádiích AN je učení u těchto subjektů porušeno (Hort, et al., 2007) (Laczó, et al., 2012) (Laczó, et al., 2010). Zdá se tedy, že prostorové učení není u kognitivně normálních subjektů ovlivněné věkem a díky tomu, můžeme odlišit subjekty s fyziologickým poklesem ve výkonech v prostorové navigaci od pacientů v prodromálním stádiu AN.

10. Souhrn

V souvislosti se stárnutím populace vzrůstá incidence neurodegenerativních onemocnění, a tím i osob s demencí, což představuje obrovskou socioekonomickou zátěž pro celou společnost.

Nejčastější příčinou demence u osob nad 65 let je AN. AN je v současné době onemocnění, pro které nemáme kauzální léčbu, dostupná terapie je pouze symptomatická, a měla by být podávána v co nejdřívejších stádiích onemocnění. Se stále hlubším a přesnějším porozuměním patofyziologii AN se zájem kliniků i výrobců léčiv přesunul především k pacientům v prodromálním stádiu, u kterých jsou ještě zachovány aktivity denního života a patologické změny mozku nejsou tak výrazné. Z toho důvodu je zapotřebí v klinické praxi používat jednoduché nástroje, které identifikují pacienty v riziku rozvoje AN.

Současné poznatky z animálních i humánních studií konzistentně prokazují zhoršení prostorové navigace ve vyšším věku. Prostorová navigace je komplex kognitivních operací, kdy k jejímu narušení může docházet na mnoha úrovních a v různých kombinacích. Předkládaná práce rozšiřuje dosavadní informace o allocentrické a egocentrické navigaci a o PI.

Předkládaná práce rozšiřuje dosud známé poznatky v této oblasti. Naše výsledky podporují hypotézu, že vyšetření prostorové navigace jak PI tak allocentrické navigace, které jsou závislé na funkci hipokampu a dalších meziemporálních struktur a parietálního kortexu, jež jsou postiženy velmi časně v rámci AN, jsou vhodným markerem k identifikaci pacientů v prodromálním stádiu AN. Vyšetření prostorové navigace je nejen vhodným diagnostickým markerem, jejíž počítačová verze by mohla umožnit toto vyšetřování i v širší klinické praxi, ale také se nám podařilo prokázat její snadné využití v rámci hodnocení efektu léčiv.

Skutečnost, že prostorová navigace a její postižení je přítomno velmi časně, a to již v preklinickém stádiu AN, jsme prokázali i tím, že jsme poukázali, jak důležité jsou subjektivně udávané stížnosti na navigaci. Na základě našeho výzkumu předpokládáme, že tyto obtíže jsou přítomny již ve stádiu SCD, kdy jsme schopni je detekovat pomocí dotazníku, i když jiný objektivní kognitivní deficit na základě běžného neuropsychologického vyšetření ještě není přítomen.

V neposlední řadě jsme se zabývali i jinými testy, které jsou schopny odlišit pacienty v prodromálních stádiích AN, a to testy vizuální percepce. Zde se ukázalo, že především počítačový test FLI je dostatečně senzitivní a specifický pro identifikaci rizikových pacientů a vyžaduje pouze minimální vybavení a čas testujícího.

Současný výzkum prostorové navigace a její klinické využití je limitováno nedostatkem longitudinálních studií. Předkládaná práce vychází z metodiky BVA, ale v oblasti výzkumu prostorové navigace v současnosti neexistuje jednotné doporučení. Většina laboratoří používá vlastní testy, které nejsou navzájem srovnatelné, a výsledky tedy nelze jednoduše reprodukovat. Dalším problémem na poli tohoto výzkumu je skutečnost, že nemáme dostatek informací o tom, co je „normální“ navigační chování v různých věkových skupinách. Tento problém by mohly objasnit pouze populační studie.

11. Summary

The increasing number of neurodegenerative diseases and people with dementia is related to the aging of population and is associated with significant socioeconomic burden of the whole society.

The most common cause of dementia in people over 65 is Alzheimer Disease (AD). AD is currently a disease that has no causal treatment. The available treatment is just symptomatic and should be given at the earliest stages of the disease. Together with the deeper and more accurate understanding of the AD pathophysiology, the general interest of clinicians and biopharmaceutical companies has moved towards patients in prodromal stages with preserved activities of daily living and mild pathological brain changes. Because of that, there is a need for effective and simple tools for identifying patients in the early stages of the disease or with high risk for AD development.

This paper extends the current knowledge in this field. Our results support the hypothesis, that examination of spatial navigation – both path integration and allocentric navigation that are dependent on the hippocampus and other mesiotemporal structures and parietal cortex affected early in the AD are the reliable markers for identification patients in prodromal stages of AD. Examination of spatial navigation is not only a valuable diagnostic marker but may be also a reliable and easy-to-use tool to evaluate the effect of drug treatment.

We found that spatial navigation impairment is present very early, in pre-clinical stages of AD. This may address the importance of subjective spatial navigation complaints in older population. Based on our research, we assume that spatial navigation difficulties are present already in the SCD stage, where they can be detected with a specific questionnaire even if there is an absence of other objective cognitive deficits in neuropsychological examination.

We also used the other tests including the tests of visual perception that are able to identify patients in prodromal stage of AD. Our results have shown that especially computer test FLI is a sensitive and specific tool for identification of patients at risk for AD, which is time-saving and requires very little additional equipment.

Current research of spatial navigation and its clinical use is limited by the lack of longitudinal studies. This thesis is based on the BVA methodology, but currently there is no uniform recommendation in spatial navigation research. Most laboratories use their own tests that are not comparable and cannot be easily reproduced. Another problem of this research is

that we don't have enough information about "normal" navigation behaviour in different age groups. This problem could be solved only by population studies.

12. Použitá literatura

1. Albert, M. a další, 2011. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, April, p. 270–279.
2. ALZ, 2015. *Alzheimer's Disease International*. [Online] Available at: <https://www.alz.co.uk/research/statistics>
3. Baddeley, 2012. Working Memory: Theories, Models, and Controversies. *Annual Review of Psychology*, Issue Volume 63, pp. 1-29.
4. Blennow, K. & Hampel, H., 2003. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *The Lancet. Neurology*, October, pp. 605-13.
5. Braak, H. & Braak, E., 1991. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, p. 239–259.
6. Braak, H. & Braak, E., 1995. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiology of aging*, May, pp. 278-84.
7. Byrne, P., Becker, S. & Burgess, N., 2007. Remembering the past and imagining the future a neural model of spatial memory and imagery. *Psychological review*, April 2007, pp. 340-75.
8. Corder, E. a další, 1993. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, August, pp. 921-3.
9. deIpolyi, A. a další, 2007. Spatial cognition and the human navigation network in AD and MCI. *Neurology*, September, pp. 986-97.
10. Dubois, B., Feldman, H., Jacova, C. & al, e., 2007. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet. Neurology.*, August, pp. 734-46.
11. Dubois, B., Feldman, H., Jacova, C. & al, e., 2010. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *The Lancet. Neurology.*, November, pp. 1118-27.
12. Dubois, B. a další, 2014. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet. Neurology.*, June, pp. 614-29.
13. Ekman, P., 1976. *Pictures of facial affect*. místo neznámé: Consulting Psychologists Press.

14. Feldman, H. a další, 2001. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology*, August, pp. 613-20.
15. Folstein, M., Folstein, S. & McHugh, P., 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, November, pp. 189-98.
16. Franková, V., 2015. Optimalizace léčby Alzheimerovy choroby. *Psychiatrie pro praxi*, p. 79–82.
17. Fu, H. a další, 2018. Tau Pathology Induces Excitatory Neuron Loss, Grid Cell Dysfunction, and Spatial Memory Deficits Reminiscent of Early Alzheimer's Disease. *Neuron*, February, pp. 533-541.
18. Fuster, J., 2001. The Prefrontal Cortex—An Update. *Neuron*, May, 30(2), p. 319–333.
19. Gallistel, C., 1990. *The Organization of Learning*. Cambridge MA: MIT Press.
20. Gauthier, S. a další, 2006. Mid cognitive impairment.. *Lancet*, April, pp. 1262-70.
21. Gazova, I. a další, 2012. Spatial navigation—a unique window into physiological and pathological aging. *Frontiers in aging neuroscience*, June.
22. Gorno-Tempini, M. & Price, C., 2001. Identification of famous faces and buildings: a functional neuroimaging study of semantically unique items. *Brain*, October, p. 2087–2097.
23. Greenwood, P., Lambert, C., Sunderland, T. & Parasuraman, R., 2005. Effects of apolipoprotein E genotype on spatial attention, working memory, and their interaction in healthy, middle-aged adults: Results from the National Institute of Mental Health's BIOCARD study. *Neuropsychology*, pp. 199-211.
24. Grön, G., Brandenburg, I., Wunderlich, A. & Riepe, M., 2016. Inhibition of hippocampal function in mild cognitive impairment: targeting the cholinergic hypothesis. *Neurobiology of aging*, January, pp. 78-87.
25. Hort, J., 2011. Nová guidelines pro diagnostiku a léčbu Alzheimerovy choroby. *Neurologie pro praxi*, july, pp. 277-81.
26. Hort, J. a další, 2014. Effect of donepezil in Alzheimer disease can be measured by a computerized human analog of the Morris water maze. *Neurodegenerative diseases*, December, pp. 192-6.

27. Hort, J. a další, 2007. Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, November, p. 4042–4047.
28. Hort, J. a další, 2010. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *European journal of neurology*, October, pp. 1236-48.
29. Hort, J. & Rusina, R., 2007. *Pměť a její poruchy*. Praha: Maxdorf.
30. Chai, X. & Jacobs, L., 2009. Sex differences in directional cue use in a virtual landscape. *Behavioral neuroscience*, April, pp. 276-83.
31. Jack, C. J. a další, 2013. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *The Lancet.Neurology.*, February, pp. 207-16.
32. Jack, C. J. a další, 1997. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology*, p. 786–794.
33. Jack, C. J. a další, 2010. Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*, November, pp. 3336-48.
34. Jessen, F. a další, 2014. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, November, pp. 844-52.
35. Jessen, F. a další, 2006. Volume reduction of the entorhinal cortex in subjective memory impairment. *Neurobiology of Aging*, December, pp. 1751-6.
36. Kadlecová, A. a další, 2013. Interrater variabilita v hodnocení míry atrofie hipokampů pomocí Scheltensovy škály. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, pp. 603-607.
37. Keane, J., Calder, A., Hodges, J. & Young, A., 2002. Face and emotion processing in frontal variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, pp. 655-65.
38. Kearns, M., Warren, W., Duchon, A. & Tarr, M., 2002. Path integration from optic flow and body senses in a homing task. *Perception*, pp. 349-74.
39. Kim, S., Sapiurka, M., Clark, R. & Squire, L., 2013. Contrasting effects on path integration after hippocampal damage in humans and rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, March, pp. 4732-7.

40. Kral, V. A., 1962. Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Canadian Medical Association journal*, pp. 57-260.
41. Kryscio, R. a další, 2003. A randomized controlled Alzheimer's disease prevention trial's evolution into an exposure trial: the PREADViSE Trial. *Journal of nutrition, health, and aging*, January, pp. 72-5.
42. Laczó, J. a další, 2015. The effect of TOMM40 on spatial navigation in amnesic mild cognitive impairment. *Neurobiology of aging*, June, pp. 2024-33.
43. Laczó, J. a další, 2010. Human Analogue of the Morris Water Maze for Testing Subjects at Risk of Alzheimer's Disease. *Neuro-degenerative Diseases*, December, p. 148–152.
44. Laczó, J. a další, 2012. From Morris Water Maze to Computer Tests in the Prediction of Alzheimer's Disease. *Neuro-degenerative Diseases*, December, p. 153–157.
45. Laczó, J. a další, 2012. From Morris Water Maze to Computer Tests in the Prediction of Alzheimer's Disease. *Neurodegenerative Diseases*, December, pp. 153-7.
46. Landau, S. a další, 2010. Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology*, July, pp. 230-8.
47. Lester, A. a další, 2017. The Aging Navigational System. *Neuron*, August, pp. 1019-1035.
48. LoGiudice, D. & Watson, R., 2014. Dementia in older people: an update. *Internal Medicine Journal*, June, pp. 1066-73.
49. Loomis, J. a další, 1993. Nonvisual navigation by blind and sighted: assessment of path integration ability.. *Journal of experimental psychology*, March, pp. 73-91.
50. Lyketsos, C. a další, 2007. Naproxen and celecoxib do not prevent AD in early results from a randomized controlled trial. *Neurology*, May, pp. 1800-8.
51. Mapstone, M., Steffenella, T. & Duffy, C., 2003. A visuospatial variant of mild cognitive impairment: getting lost between aging and AD. *Neurology*, May, pp. 802-8.
52. Mátl, O., Mátllová, M. & Holmerová, I., 2016. *Zpráva o stavu demence 2016*, Praha: Česká alzheimerská společnost.

53. McKhann, G. a další, 1984. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, July, pp. 939-44.
54. McKhann, G. a další, 2011. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, May, pp. 263-9.
55. McNaughton, B. a další, 2006. Path integration and the neural basis of the 'cognitive map'. *Nature reviews. Neuroscience*, pp. 663-78.
56. McShane, R. a další, 1998. Getting lost in dementia: a longitudinal study of a behavioral symptom. *International psychogeriatrics*, September, pp. 253-6.
57. Mittelstaedt, M. & Mittelstaedt, H., 2001. Idiopathic navigation in humans: estimation of path length.. *Experimental brain research*, August, pp. 318-32.
58. Moffat, S., Elkins, W. & Resnick, S., 2006. Age differences in the neural systems supporting human allocentric spatial navigation. *Neurobiology of aging*, July, pp. 965-72.
59. Moffat, S. & Resnick, S., 2002. Effects of age on virtual environment place navigation and allocentric cognitive mapping. *Behavioral Neuroscience*, October, pp. 851-9.
60. Mohs, R. a další, 2001. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology*, August, pp. 481-488.
61. Mokrisova, I. a další, 2016. Real-space path integration is impaired in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Behavioural brain research*, July, pp. 150-8.
62. Mokrišová, I., Vališ, M. & Hort, J., 2012. Emoční paměť – patofyziologie a klinické souvislosti. *Česká a Slovenská neurologie a neurochirurgie*, Svazek 75/108(5), pp. 546-551.
63. Monacelli, A., Cushman, L., Kavcic, V. & Duffy, C., 2003. Spatial disorientation in Alzheimer's disease: The remembrance of things passed. *Neurology*, December.
64. Morris, R., 1981. Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation*, May, pp. 239-260.

65. Morris, R., Garrud, P., Rawlins, J. & O'Keefe, J., 1982. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, June, pp. 681-3.
66. Moscovitch, M. a další, 2006. The cognitive neuroscience of remote episodic, semantic and spatial memory. *Current Opinion in Neurobiology*, Issue 5, p. 179–190.
67. Nedelska, Z. a další, 2012. Spatial navigation impairment is proportional to right hippocampal volume. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, pp. 20590-94.
68. Nilsson, L. a další, 1986. Physostigmine restores 3H-acetylcholine efflux from Alzheimer brain slices to normal level. *Journal of Neural Transmission*, pp. 275-85.
69. O'Keefe, J. & Nadel, L., 1978. *The Hippocampus as a Cognitive Map*. místo neznámé: Oxford University Press.
70. Pai, M. & Jacobs, W., 2004. Topographical disorientation in community-residing patients with Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*, May, pp. 250-5.
71. Pai, M. & Y. Y., 2013. Impaired translation of spatial representation in young onset Alzheimer's disease patients. *Current Alzheimer research*., January, pp. 95-103.
72. Parasuraman, R., Greenwood, P. & Sunderland, T., 2002. The apolipoprotein E gene, attention, and brain function. *Neuropsychology*, pp. 254-74.
73. Parron, C. & Save, E., 2004. Evidence for entorhinal and parietal cortices involvement in path integration in the rat. *Experimental brain research*, pp. 349-59.
74. Pengas, G., Hodges, J., Watson, P. & Nestor, P., 2010. Focal posterior cingulate atrophy in incipient Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, January, pp. 25-33.
75. Pengas, G. a další, 2010. The relationship of topographical memory performance to regional neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Frontiers in aging neuroscience*, July 2012.
76. Perrotin, A. a další, 2012. Subjective cognition and amyloid deposition imaging: a Pittsburgh Compound B positron emission tomography study in normal elderly individuals. *Archives of Neurology*, February, pp. 223-9.
77. Perry, E. a další, 1978. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *British Medical Journal*, November.

78. Petersen, R., 2003. *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease*. New York: Oxford University Press, Inc.
79. Petersen, R., 2004. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*, September, pp. 183-94.
80. Petersen, R. & Morris, J., 2005. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Archives of Neurology*, 1160-3 July.
81. Petersen, R. a další, 1999. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *rchives of Neurology*, March, pp. 303-8.
82. Philbeck, J., Behrmann, M., Black, S. & Ebert, P., 2000. Intact spatial updating during locomotion after right posterior parietal lesions. *Neuropsychologia*, pp. 950-63.
83. Philbeck, J. a další, 2004. Path integration deficits during linear locomotion after human medial temporal lobectomy. *Journal of cognitive neuroscience*, May, pp. 510-20.
84. Rami, L. a další, 2011. Cerebrospinal fluid biomarkers and memory present distinct associations along the continuum from healthy subjects to AD patients. *Journal of Alzheimer's disease*, pp. 319-26.
85. Ressler, P. a další, 2009. Doporučené postupy pro diagnostiku ALzheimerovy nemoci a ostatních demencí. *Neurologie pro praxi*, p. 237–241.
86. Román, G. a další, 1993. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. *Neurology*, February, pp. 250-60.
87. Rusina, R., Matěj, R. & kol, a., 2014. *Neurodegenerativní onemocnění*. Praha: Mladá fronta a.s..
88. S. Sorbi, J. H. E. e. a., 2012. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *European Journal of Neurology*, August.
89. Serino, S. & Riva, G., 2013. Getting lost in Alzheimer's disease: a break in the mental frame syncing. *Medical hypotheses*, April, pp. 416-21.
90. Sheardova, K. a další, 2007. Doporučené postupy pro léčbu ALzheimerovy nemoci a dalších onemocnění spojených s demencí. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, pp. 589-594.

91. Sheardova, K. a další, 2014. Famous landmark identification in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Public Library of Science one*, August.
92. Shrager, Y., Kirwan, C. & Squire, L., 2008. Neural basis of the cognitive map: path integration does not require hippocampus or entorhinal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, August, pp. 12034-8.
93. Scheltens, P. a další, 1992. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *ournal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, October, pp. 967-72.
94. Schmidt, R. a další, 2015. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *European journal of neurology*, June, pp. 889-98.
95. Schneider, L., 2008. Prevention therapeutics of dementia. *Alzheimer's and dementia*, January, pp. 122-30.
96. Schuck, N. a další, 2018. Aging and a genetic KIBRA polymorphism interactively affect feedback- and observation-based probabilistic classification learning. *Neurobiology of aging*, January, pp. 36-43.
97. Skoumalová, A. & Hort, J., 2012. Blood markers of oxidative stress in Alzheimer's disease. *Journal of cellular an molecular medecine*, October.
98. Sorbi, S. a další, 2012. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *European journal of neurology*, September, pp. 1159-79.
99. Sperling, R., Aisen, P., Beckett, L. & all, e., 2011. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, May, pp. 280-92.
100. Sperling, R. a další, 2011. Toward defining thepreclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, May, pp. 280-92.

101. Van Cauter, T. a další, 2013. Distinct roles of medial and lateral entorhinal cortex in spatial cognition. *Cerebral cortex*, pp. 451-9.
102. Varjassyova, A. a další, 2013. Recognition of facial emotional expression in amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's disease*, pp. 273-80.
103. Vellas, B. a další, 2012. Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial.. *The Lancet. Neurology*, October, pp. 851-9.
104. Weintraub, S., Wicklund, A. & Salmon, D., 2012. The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, April.
105. Weniger, G. a další, 2009. Egocentric memory impaired and allocentric memory intact as assessed by virtual reality in subjects with unilateral parietal cortex lesions. *Neuropsychologia*, Issue 1, pp. 59-69.
106. Whishaw, I. & Jarrard, L., 1996. Evidence for extrahippocampal involvement in place learning and hippocampal involvement in path integration. *Hippocampus*, pp. 513-24.
107. WHO, 2018. *www.who.int*. [Online].
108. Wiener, S., 1993. Spatial and behavioral correlates of striatal neurons in rats performing a self-initiated navigation task. *The Journal of Neuroscience*, September, Issue 9, pp. 3802-17.
109. Wiest, G. a další, 2000. Idiopathic orientation and path integration in unilateral hippocampal atrophy and sclerosis. *Journal of vestibular research*, pp. 301-9.
110. Winblad, B. a další, 2006. 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous therapy. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, pp. 353-63.
111. Woolley, D. a další, 2010. Sex differences in human virtual water maze performance: novel measures reveal the relative contribution of directional responding and spatial knowledge. *Behavioural brain research*, April, pp. 408-14.
112. Worsley, C. a další, 2001. Path integration following temporal lobectomy in humans. *Neuropsychologia*, pp. 452-64.
113. Yamamoto, N. a další, 2014. Medial temporal lobe roles in human path integration. *Public Library of Science one*, May.

114. Young, A., Hallowell, D., Van De Wal, C. & Johnson, M., 1996. Facial expression processing after amygdalotomy. *Neuropsychologia*, January, pp. 31-9.

13. Přehled použitých zkratk

ADRDA - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

aMCI - amnestická MCI

aMCI_{md} - amnestická vícedoménová MCI

aMCI_{sd} - amnestická jednodoménová MCI

AN – Alzheimerova nemoc

APOE - apolipoprotein E

APP – prekurzorový amyloidový protein

ARAS – ascendentní retikulární aktivační systém

A β – amyloid beta

A β ₄₂ - amyloidu β -42

BVA – Blue Velvet Arena

CBD - kortiko-bazální degenerace

CJN - Creutzfeldt-Jakobova nemoc

CMP – cévní mozková příhoda

CNS – centrální nervová soustava

CT - výpočetní tomografie

DaTSCAN – zobrazení dopaminových transportérů nigrostriatálního systému pomocí radiofarmaka Ioflupanu (I123)

DLB - demence s Lewyho tělísky

DTI – diffusion tensor imaging

EEG – elektroencefalografie

EFNS - Evropské Federace Neurologických společností

FDG PET – fluor-deoxy-glukozová pozitron emisní tomografie

FER – facial emotion recognition

FFI – famous faces identification

FLAIR - Fluid Attenuated Inversion Recovery

FLI – familiar landmark identification

fMRI - funkční magnetická rezonance

FTD - frontotemporální lobární degenerace

FTLD-MND – frontotemporální lobární degenerace-motor neuron disease

HGT - The Hidden Goal Task

HIV – Human Immunodeficiency virus

hMWM - lidská analogie Morrisova vodního bludiště

IVIG – imunoglobuliny G

IWG - International Work Group

MCI - mírná kognitivní porucha (mild cognitive impairment)

MD-MCI - vícedoménová MCI

MRI – magnetická rezonance

naMCI - neamnestická MCI

naMCI_{md} - neamnestická vícedoménová MCI

naMCI_{sd} - neamnestická jednodoménová MCI

NINCDS - National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke

NMDA receptory - glutamátové N-methyl-D-aspartátové receptory

PET – pozitronová emisní tomografie

PIB - Pittsburské substance B

PRNP – gen pro prionový protein

PSEN1 – gen pro presenilin 1

PSEN2- gen pro presenilin 2

PSP - primární supranukleární paréza

sAPP α - spinový amyloid prekurzor protein alfa

SCD – syndrom subjektivního kognitivního poklesu (subjective cognitive decline)

SCD-I - Subjective Cognitive Decline Initiative

SCDplus - subjective cognitive decline due to AN (SCD jako preklinická AN)

SCI - subjective cognitive impairment

SD-MCI - jednodoménová MCI

SMC - subjective memory complains

SMD - subjective memory decline

SPECT - jednofotonová emisní výpočetní tomografie

t-tau - celkový tau-proteinu

WHO – Světová zdravotnická organizace

14. Seznam publikací

14.1 Články k tématu

- a) Mokrisova I, Laczo J, Andel R, Gazova I, Vyhnaek M, Nedelska Z, Levcik D, Cerman J, Vlcek K, Hort J. Real-space path integration is impaired in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Behav Brain Res* 2016, IF 3,002
- b) Cerman J, Andel R, Laczo J, Vyhnaek M, Nedelska Z, Mokrisova I, Sheardova K, Hort J. Subjective spatial navigation complaints – a frequent symptom reported by patients with subjective cognitive decline, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2017, IF 2,952 (2016)
- c) Sheardova K, Laczo J, Andel R, Amlerova J, Mokrisova I, Vyhnaek M, Hort J. Famous landmark identification in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, *PLoS One*. 2014, 9(8), ISSN 1932-6203. IF 3.234.
- d) Laczo J, Andel R, Nedelska Z, Vlcek K, Gazova I, Mokrisova I, Vyhnaek M, Matoska V, Sheardova K, Bojar M, Caselli RJ, Geda Y, Hort J. APOE and Spatial Navigation in Amnesic MCI: Results From a Computer-Based Test. *Neuropsychology*. 2014, 28(5), 676-684. ISSN 0894-4105. IF 3,269.
- e) Hort J, Andel R, Mokrisova I, Gazova I, Amlerova J, Valis M, Coulson EJ, Harrison J, Windisch M, Laczó J. Effect of Donepezil in Alzheimer Disease Can Be Measured by a Computerized Human Analog of the Morris Water Maze. *Neurodegener Dis*. 2014;13(2-3):192-6, IF 3,511.
- f) Gazova I, Laczó J, Rubinova E, Mokrisova I, Hyncicova E, Andel R, Vyhnaek M, Sheardova K, Coulson EJ, Hort J. Spatial navigation in young versus older adults. *Front Aging Neurosci*. 2013 Dec 19;5:94, IF 2,843

14.2 Podpůrné články

- a) Mokrišová I, Vališ M, Hort J. Emoční paměť – patofyziologie a klinické souvislosti. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(5): 546-551, IF 0,366
- b) Gažová I, Laczó J, Nedelská Z, Hynčicová E, Mokrišová I, Vlček K, Hort J. Prostorová orientace při fyziologickém a patologickém stárnutí. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(4): 411-414, IF 0,366
- c) Gazova I, Vlcek K, Laczo J, Nedelska Z, Hyncicova E, Mokrisova I, Sheardova K, Hort J. Spatial navigation – a unique window into physiological and pathological aging. *Front Aging Neurosci*. 2012 Jun 21; 4:16., IF 5,224

- d) Tomek A, Urbanová B, Magerová H, Marková H, Paulasová Schwabová J, Janský P, Mokrišová I, Laczó J, Vyhnálek M, Hort J. Neurosonologické markery predikce kognitivní deteriorace. Cesk Slov Neurol N 2016. IF 0,368

15. Přílohy



Research report

Real-space path integration is impaired in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment



I. Mokrisova^{a,b}, J. Laczó^{a,b,*}, R. Andel^{b,c}, I. Gazova^{a,b}, M. Vyhnalek^{a,b}, Z. Nedelska^{a,b},
D. Levčík^d, J. Cerman^{a,b}, K. Vlček^{b,d,**}, J. Hort^{a,b}

^a Memory Clinic, Department of Neurology, Charles University in Prague, 2nd Faculty of Medicine and University Hospital Motol, Prague, Czech Republic

^b International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

^c School of Aging Studies, University of South Florida, Tampa, FL, USA

^d Department of Neurophysiology of Memory, Institute of Physiology, Academy of Sciences of the Czech Republic, Prague, Czech Republic

h i g h l i g h t s

- Path integration (PI) depends on structures affected early in Alzheimer's disease (AD).
- We examined PI in patients with mild AD and amnesic mild cognitive impairment (aMCI) and assessed the role of the hippocampus, entorhinal and inferior parietal cortices in this association.
- We used a novel real space Arena Path Integration Task.
- AD and aMCI subjects were impaired in PI accuracy.
- Hippocampal volume and thicknesses of entorhinal and parietal cortices partially explained differences in PI between controls, aMCI and AD subjects.

a r t i c l e i n f o

Article history:

Received 27 October 2015

Received in revised form 7 March 2016

Accepted 29 March 2016

Available online 30 March 2016

Keywords:

Alzheimer disease
Mild cognitive impairment
Spatial navigation
Hippocampus
Path integration

a b s t r a c t

Introduction: Path integration (PI) is an important component of spatial navigation that integrates self-motion cues to allow the subject to return to a starting point. PI depends on the structures affected early in the course of Alzheimer's disease (AD) such as the medial temporal lobe and the parietal cortex.

Objectives: To assess whether PI is impaired in patients with mild AD and amnesic mild cognitive impairment (aMCI) and to investigate the role of the hippocampus, entorhinal and inferior parietal cortex in this association.

Methods: 27 patients with aMCI, 14 with mild AD and 18 controls completed eight trials of Arena Path Integration Task. The task required subjects with a mask covering their eyes to follow an enclosed triangle pathway through two previously seen places: start–place1–place2–start. Brains were scanned at 1.5T MRI and respective volumes and thicknesses were derived using FreeSurfer algorithm.

Results: Controlling for age, education, gender and Mini-Mental State Examination score the aMCI and AD subjects were impaired in PI accuracy on the pathway endpoint ($p = 0.042$ and $p = 0.013$) compared to controls. Hippocampal volume and thickness of entorhinal and parietal cortices explained separately 36–45% of the differences in PI accuracy between controls and aMCI and 28–31% of the differences between controls and AD subjects.

Conclusions: PI is affected in aMCI and AD, possibly as a function of neurodegeneration in the medial temporal lobe structures and the parietal cortex. PI assessment (as a part of spatial navigation testing) may be useful for identification of patients with incipient AD.

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

* Corresponding author at: Memory Clinic, Department of Neurology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital, V Uvalu 84, Praha 5, 150 06, Czech Republic.

** Corresponding author at: Department of Neurophysiology of Memory, Institute of Physiology, Academy of Sciences of the Czech Republic, Videnska 1083, Praha 4, 142 00, Czech Republic.

E-mail addresses: janlacz@seznam.cz (J. Laczó), kamil@biomed.cas.cz (K. Vlček).

1. Introduction

Spatial navigation is the process of determining and maintaining a course or trajectory from one place to another [1] and its impairment is seen mainly in older adults, limiting considerably independence and quality of life [2–5]. Spatial navigation difficulties may also be a first hallmark of Alzheimer's disease (AD) evident at the stage of amnesic mild cognitive impairment (aMCI) [6–9]. Most of the studies dealing with spatial navigation used tests under visual control [3,4,6,8–10]. However, impairment of vision among older adults may adversely influence, or even prevent, spatial navigation testing. Thus testing of a specific type of spatial navigation, path integration (PI), that is independent of vision control and depends on the brain structures affected very early in patients with AD, on the medial temporal and parietal lobe [11–13] may be more specific for early AD changes.

PI is a strategy of spatial navigation that uses cues from different sensory sources that are entirely self-generated during locomotion to estimate position relative to a known starting point without reference to visual or external landmarks [14]. The cues are derived from vestibular system (translational and rotational accelerations), proprioception (feedback from muscles, tendons, and joints) [15] or visual system (linear and radial optic flow) [16]. PI is an unconscious process that happens automatically whenever an individual is moving around its environment. It allows an individual to keep track of its own position in space, in relation to its home base or a fixed starting point. The information about homeward direction and distance is maintained by a continuous integration of moment-to-moment changes to update the position [17]. This allows one to return to the starting point along the shortest path without any external (e.g. visual) cues [18]. Signals from vestibular system, proprioception and optic flow in mammals are integrated in specific brain structures, in which neural cells encode information about position and movement in space. The most important brain

structures for PI in animals are the hippocampus with place cells [19,20], entorhinal cortex with grid cells [20,21] and posterior parietal cortex [22]. Lesions of these brain structures may impair the ability of animals to integrate path [22,23].

The medial temporal lobe structures and parietal cortex are further important for PI in humans. PI deficits were found in patients after medial temporal lobe resections, who were impaired in reproducing a complex route [24] or walking without vision toward a previously seen goal [25], and in patients with hippocampal atrophy, who were impaired in reproducing rotational displacements [26]. However, more recent reports suggested that in tasks with spatial working memory demands, medial temporal lobe structures may not be necessary for successful return to the starting place after short outward paths [27,28]. Other studies suggested that the medial temporal lobe structures may be essential for preliminary estimates of the target path and that patients with medial temporal lobe lesions are not impaired in PI tasks, which do not require trajectory prediction (e.g. in the experimenter-guided walking tasks) [29]. In contrast, patients with posterior parietal cortex lesions are not impaired at walking to the previously seen targets [30], however, inhibition of this brain area by repetitive transcranial magnetic stimulation disrupts perception of angular displacements [31].

Impairment of medial temporal lobe structures and parietal cortex has been demonstrated even in the early stages of AD and also in aMCI and may help to explain why spatial navigation deficits are commonly observed in patients with AD and aMCI [6–9]. To the best of our knowledge, none of the studies examined PI in aMCI and AD patients as a potentially important type of spatial navigation. There are several studies which examined PI in cognitively normal older subjects [32–35] and demonstrated that older adults, compared to younger individuals, were less successful in returning to the starting point on triangle completion task. However, most of these studies shared the limitation of using virtual space [33,35],

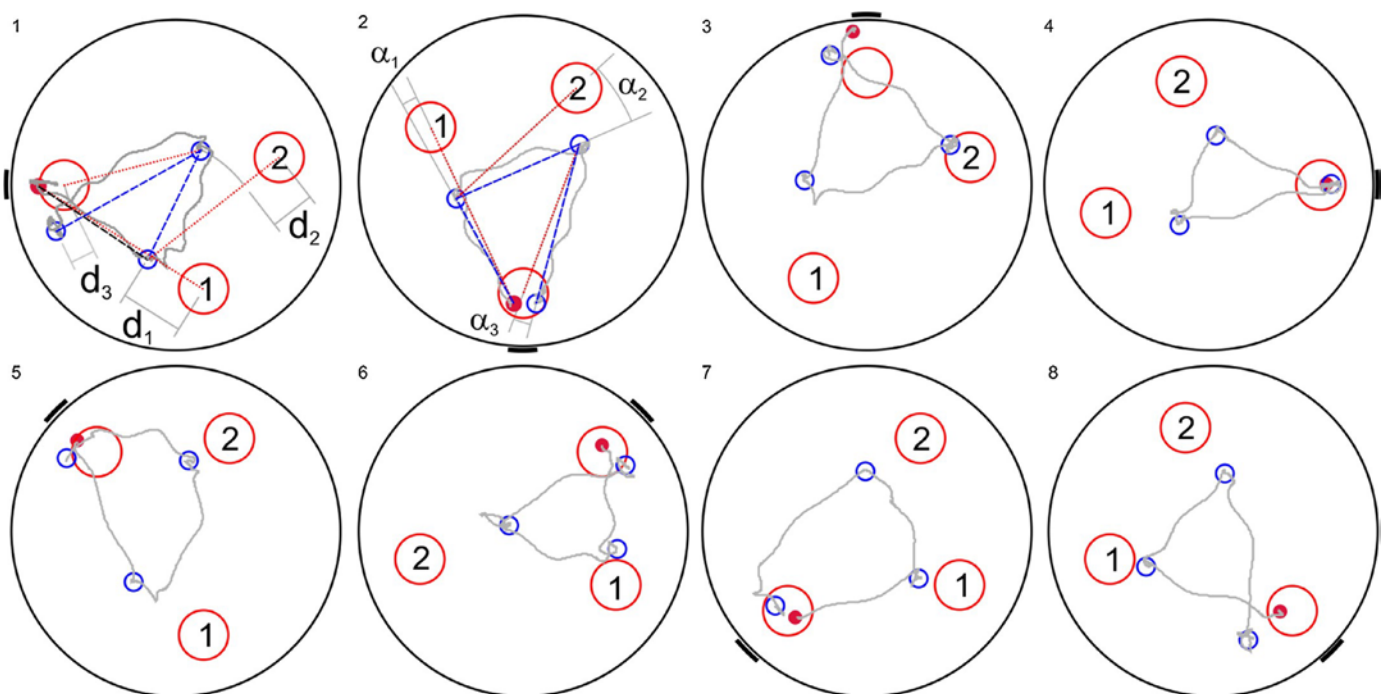


Fig. 1. Example of the recorded path of a hypothetical median control subject in eight trials of APIT. The large red circles with numbers inside indicate the correct start and goal positions, the small open blue circles indicate the goal positions as estimated by the subject. Each path begins at the small filled red circle, near to the short line sign on the arena wall that indicates start position. The first and the second trial further demonstrate the way of computation of the absolute distance (d_1 – d_3) and absolute angular (α_1 – α_3) errors, respectively. For explanation see the Methods section in the body of the manuscript. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

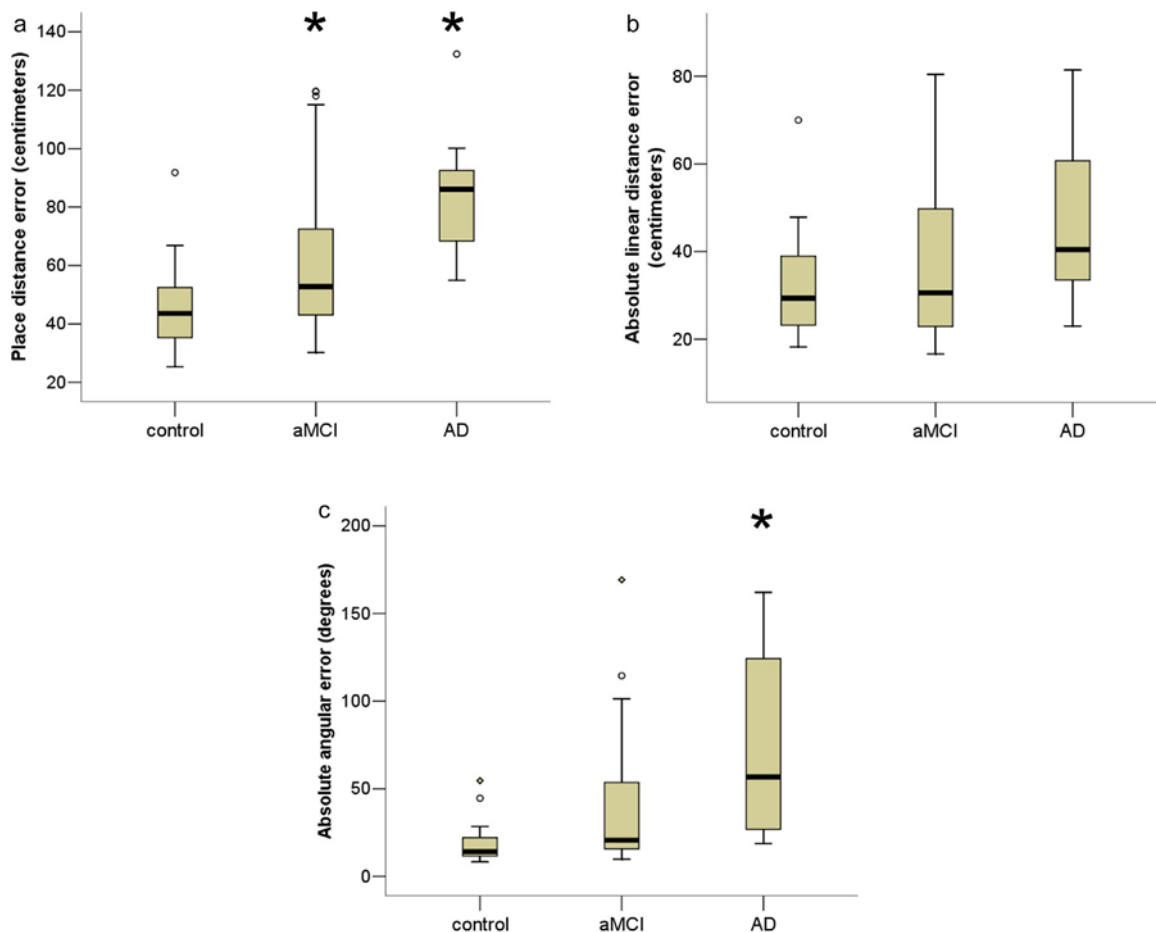


Fig. 2. The between-group differences in the place distance error (a), absolute linear distance error (b) and absolute angular error (c) on the pathway endpoint. * $p < 0.05$ compared to the control group. Box plot with medians, IQRs and whiskers with maximum 1.5 IQRs. AD: Alzheimer's disease; aMCI: amnesic mild cognitive impairment; IQRs: interquartile ranges.

where the subjects are not able to use self-generated cues derived from vestibular system and proprioception as in the real space.

As we reported previously, spatial navigation impairment is a very frequently reported clinical symptom in patients with AD and aMCI [6,8,9,36]. Patients with aMCI are first and foremost impaired in allocentric navigation and later in the disease progression also in route learning and egocentric navigation [2] as a result of AD-related changes in the hippocampus and posterior parietal cortex, respectively [10,12,37]. These impairments have been frequently connected with visuo-perceptual and optic flow perception deficits [38,39]. Here, we build on this research by examining PI in real space as an additional marker of spatial navigation deficits indicative of cognitive impairment due to underlying AD-related changes. We expected that PI performance would reliably distinguish AD and aMCI patients from cognitively normal older adults. The next aim of this study was to assess the associations among volumetric measures of medial temporal lobe structures (the hippocampus and the entorhinal cortex) and the inferior parietal cortex and scores from the PI task in AD and aMCI patients. We expected that PI performance would be associated with hippocampal volume and thicknesses of the entorhinal and the inferior parietal cortices.

2. Methods

2.1. Participants

A total of 46 patients with aMCI and mild AD were recruited at the Memory Clinic, Department of Neurology, Motol Univer-

sity Hospital and 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague. Cognitively healthy controls ($n = 19$) were patients' caregivers, family members or students of the University of the Third Age, associated with 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague. All subjects underwent neurological, internal, and laboratory evaluations, clinical scaling, brain MRI with subsequent automated volumetry, neuropsychological examination, and PI testing in the real-space navigation setting called the Blue Velvet Arena (BVA) within two months. Participants with depression (> 5 points on the 15-item Geriatric Depression Scale), Hachinski Ischemic Scale score > 4 or moderate to severe white matter lesions on MRI (Fazekas score 2 points) were not included in this study. Based on these inclusion criteria 6 participants (9.2%) control ($n = 1$), aMCI ($n = 3$) and AD ($n = 2$) were not included in this study. Patients were classified into three groups based on clinical criteria, results of the neuropsychological tests, subjectively reported memory complaints and information provided by the patients' informants. (1) Mild AD group ($n = 14$) met the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV criteria for dementia and the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer Disease and Related Disorders Association criteria for probable AD [40]. (2) aMCI group ($n = 27$) met Petersen's criteria for MCI [41]. All participants had memory complaints, scored 1.5 SD lower than the control group in memory tests and had Clinical Dementia Rating global score no greater than 0.5 [42]. (3) Control group ($n = 18$) was without neurological and psychiatric disorders and memory complaints, which was subsequently confirmed by neuropsychological testing, and had a

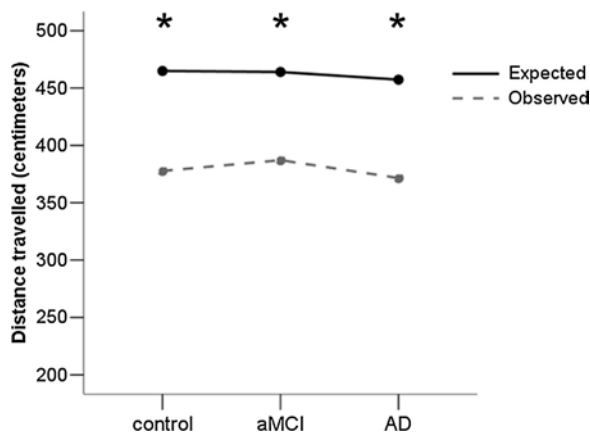


Fig. 3. The differences between total distance covered (Observed) and expected total distance covered (Expected) in the APIT for each group. * $p < 0.05$. AD: Alzheimer's disease; aMCI: amnesic mild cognitive impairment.

CDR score of 0.0. All participants involved in this study had signed written informed consent that was approved by a local ethics committee of the Motol University Hospital.

2.2. Neuropsychological testing

Comprehensive neuropsychological battery that was used to assess all cognitive domains included: Mini-Mental State Examination (MMSE), the Auditory Verbal Learning Test (AVLT), Enhanced Cued Recall test (ECR), Rey-Osterrieth Complex Figure copy and reproduction (ROCF), Digit Span forward and backward, Digit Symbol Substitution Test, Trail Making Test A and B (TMT A and B), Controlled Oral Word Association test (COWAT) and Boston Naming Test (BNT).

2.3. Blue velvet arena

The PI test the Arena Path Integration Task (APIT) was performed in the real-space navigation setting called BVA [36,43], a fully enclosed cylindrical arena 2.8 m in a diameter surrounded by a 2.9 m high dark blue velvet curtain. A TV camera above the center of the arena enabled recording the position of an infrared light emitting diode, which was on the top of a headset placed on the subjects' heads. At the top of the arena eight laser pointers mounted at 45° intervals created eight circles 12 cm in diameter on the arena floor and were used as indicators of the two goal places (place 1, place 2) of the triangle pathway. Decimal point signs on eight large digital numerical displays, hanging at 45° intervals 1.5 m above the floor, indicated starting point of each path. The laser circles and numerical displays were invisible to the subject, unless they were turned on.

2.4. The path integration test the arena path integration task (APIT)

The APIT was designed as a form of the triangle completion task in real space, enabling to record errors in estimation of all three corners of a triangle [44]. The task involved free navigation on triangle paths from a starting point through two indicated places back to the start. Each subject began each trial at one of eight fixed positions on the arena periphery, marked by a circle sign on a numerical display on the arena wall. The order of eight starting positions was pseudo-random but same for all subjects. The subject was instructed to align by hand touching the arena walls and face the arena center. Then two positions were indicated one by one by a laser indicator—place 1 and place 2. The first place was to the left or right from the start

position alternately in the eight trials (from the subject's view when facing the arena center). The examiner asked subjects to point at each position by hand (to ensure they understood) and remember them to walk through both positions in the same order back to the starting place. Then the subject was instructed to navigate to place 1, place 2 and back to the starting place with a mask on his/her eyes. Before going to each place, the subject should first turn to face its assumed position and then go straight. When the subject thought to be at the desired destination, the examiner marked his/her position in computer software (see Fig. 1). No feedback was provided to the subjects. An assistant was present inside the BVA setting to prevent subjects from falling down or accidentally hitting the arena wall. None of the participants hit or had to be stopped before hitting the arena walls.

Three measures of the subjects' performance on each target place position in APIT were used in the analysis and computed from the recorded subject coordinates at the estimated position of each target place. The distance in centimeters between the estimated and correct position (*place distance error*) for starting place at the end of the enclosed triangle pathway (place1–place2–start) represented the overall PI accuracy. To distinguish whether the changes in PI accuracy in patients were caused by the linear and angular navigation components, we used two additional measures. The *absolute distance error* (d) was computed as the absolute difference between the estimated and correct distance between the last two consecutive places (place2–start) on the triangle pathway. Both estimated and correct distance to the starting place was computed from the previously visited place (place2) on the triangle pathway (i.e. not from the correct place2 position). Similarly, the *absolute angular error* (a) was computed as the absolute differences between estimated and correct heading from the last but one place (place2) to the last place (starting place) of the triangle pathway (also computed from the previously visited place and not from the correct place2 positions). The same procedures were used to calculate place distance error, absolute distance error and absolute angular error for the first two places of the enclosed triangle pathway (place1 and place2) representing a combination of visuo-spatial memory and PI ability. See Fig. 1 for graphical explanation.

Additionally, because the degree of error in PI may be proportional to the distance travelled at each point within the triangle [45], we used an additional measure, the *relative place distance error*. It was calculated as a proportion of place distance error over the total distance covered. The total distance covered was computed as a sum of the distances between the consecutive correct places (place1, place 2 and starting place) across the enclosed triangle pathway.

2.5. MRI acquisition and analysis

Brain scans were performed at 1.5T device (Siemens AG, Erlangen, Germany) using T1-weighted 3-dimensional high resolution magnetization-prepared rapid acquisition with gradient echo (MP-RAGE) sequence with the following parameters: TR/TE/TI = 2000/3.08/1100 ms, flip angle 15°, 192 continuous partitions, slice thickness 1.0 mm, and in-plane resolution 1 mm. Scans were visually inspected by a neuroradiologist to ensure appropriate data quality and to exclude patients with a major brain pathology that could interfere with cognitive functioning such as cortical infarctions, neoplasm, subdural hematoma or hydrocephalus. We used fully automated FreeSurfer algorithm (version 5.3.0; <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>), described in details elsewhere [46,47] to measure cortical thicknesses and hippocampal volumes. The outputs from FreeSurfer were visually checked for any potential errors.

To limit the number of multiple comparisons, only regions known to be involved in PI [21,22,24,26,40,41] were included in

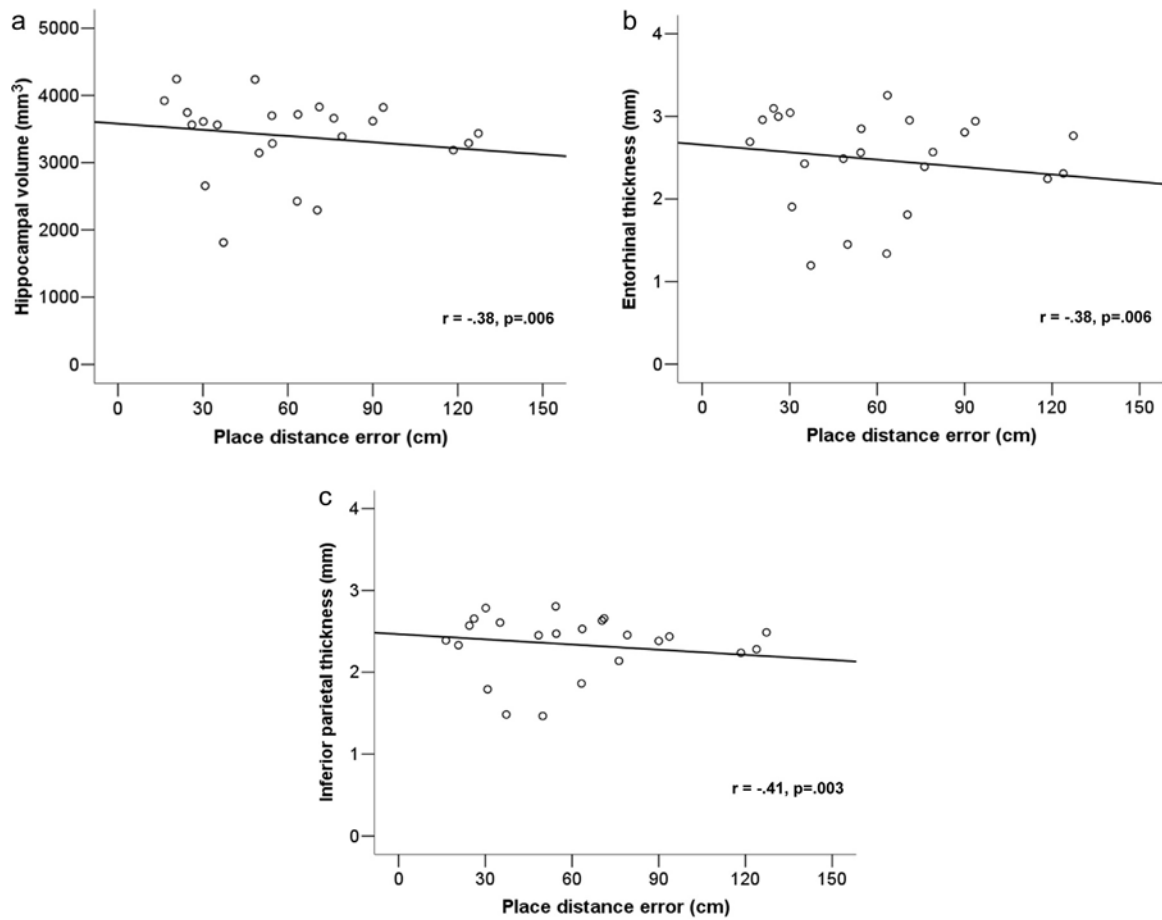


Fig. 4. Correlations (Pearsons') between place distance error and hippocampal volume (a), entorhinal thickness (b) and inferior parietal thickness (c). cm: centimeters; mm: millimeters.

the analyses. These included hippocampal volumes and thickness measurements of entorhinal and inferior parietal cortices. The distributions of hippocampal volumes and all thickness measures were assessed and no substantial outliers were identified. Hippocampal volumes were corrected for the differences in head size by regressing the estimated total intracranial volume (eTIV) using this formula: $\text{Hippocampal volume}_i (\text{adjusted}) = \text{hippocampal volume}_i (\text{baseline}) - B(\text{eTIV}_i - \text{eTIV mean})$, where eTIV_i = the i th subject's eTIV, eTIV mean = overall average eTIV, and B = the slope of the hippocampal volume regression on eTIV. Cortical thickness derived from aforementioned areas was not eTIV adjusted. Finally, the volumes and thicknesses were reported as a mean of the left and right side. We also included arbitrary brain structure measure_brainstem volume as a covariate in the analyses. The brainstem volume was corrected for differences in head size using the same formula as for hippocampal volumes.

2.6. Data analysis

A one-way analysis of variance (ANOVA) in a general linear model (GLM) with post hoc Sidak's test evaluated mean differences between the groups in age, years of education, MMSE, and neuropsychological measures. The χ^2 test evaluated differences in proportions (gender). Data from APIT were found to be adequate for parametric analysis skewness was consistently less than 1.5 (i.e. 1.4 in the control group, 1.1 in the aMCI group and 0.9 in the AD group).

The averages of place distance, absolute distance and absolute angular errors across the eight trials for the starting place were used

in the main PI analyses as the dependent variables, whereas group status was the independent variable. For analysis, we used a one-way analysis of covariance in a GLM with one between-subjects factor (group: controls versus aMCI versus AD). Again, post hoc Sidak's test was used to compare individual groups. Age, gender, and education, which may affect spatial navigation, were controlled to provide more conservative estimates of the hypothesized associations. Because spatial navigation can also be influenced by general cognitive function, we controlled for the MMSE score as well.

Since the groups differed in gender distribution, we also reported the main effect for gender and gender-by-errors interactions, which reflect potential gender differences in PI performance among the groups. To eliminate the potential effect of outliers on differences in PI performance, we repeated the main PI GLM analyses without scores that were more than 2.5 SDs away from the mean. The learning effect across the 8 trials was evaluated for place distance error using a separate repeated measures GLM analysis with the group (controls versus aMCI versus AD) as a between-subjects factor and trial (trials 1–8) as a within-subjects factor controlling for age, gender, education and MMSE score.

Next, we repeated the main fully adjusted PI GLM analysis with another dependent variable, *relative place distance error*, to control for the total distance covered by each subject. To assess whether total distance covered while walking the triangle was different from the expected total distance covered (sum of the distances between the consecutive correct places – place1, place 2 and starting place), we used repeated measures GLM analysis with the group (controls versus aMCI versus AD) as a between-subjects factor and differ-

ence between distances (expected total distance covered versus observed total distance covered) as a within-subjects factor.

Additional GLM analyses with average place distance, absolute distance and absolute angular errors across the eight trials for the place1 and place2 as the dependent variables and group status as the independent variable controlling for age, gender, education and MMSE score were used to assess for differences in a combination

of visuo-spatial memory and PI abilities. To eliminate the potential effect of outliers we repeated the GLM analyses without scores that were more than 2.5 SDs away from the mean.

Further, to assess the influence of medial temporal lobe structures and parietal lobe on PI accuracy, we estimated three separate GLM analyses identical to the main PI GLM analysis (with the place distance error for the starting place as the dependent variable), while also controlling for hippocampal volume, thickness of the entorhinal cortex, or thickness of the inferior parietal cortex. Further, we examined the proportion of the association

accounted for by these structures with the following formula:

$$\% \text{ accounted for} = (\text{adjusted mean difference}_{\text{basic model}} - \text{adjusted}$$

$$\text{mean difference}_{\text{model with volumetric measurements}} / \text{adjusted mean difference}_{\text{basic model}}) \times 100.$$

Finally, to assess the ability of APIT to discriminate the control group (reference) from the aMCI and AD groups relative to standard neuropsychological tests, the Receiver operating characteristics (ROC) analysis was performed, with calculation of the size of the area under the ROC curve (AUC), sensitivity and specificity for PI accuracy (place distance error) and significance of the differences between AUCs of PI and neuropsychological measures.

Statistical significance was set at two-tailed (alpha) of 0.05. All analyses were conducted using SPSS for Windows. Significance of the differences between the AUCs was calculated with the statistical tool on http://vassarstats.net/roc_comp.html [48].

3. Results

The groups did not differ in age ($F[2,56] = 0.63$; $p = 0.538$) or years of education ($F[2,56] = 1.88$; $p = 0.162$), but there were more women in the control group than in the aMCI and AD groups (83% vs. 37% and 29%, $\chi^2[2] = 12.37$; $p = 0.002$). The groups were different in global cognitive functioning measured by the MMSE score ($F[2,56] = 27.36$; $p < 0.001$). Specifically, the AD group had lower MMSE score compared to the control ($p < 0.001$) and aMCI ($p < 0.001$) groups. The descriptive comparisons regarding demographic characteristics and neuropsychological measures are displayed in Table 1.

3.1. Path integration

In the main GLM analysis with the place distance error on the pathway endpoint (starting place) as the dependent variable, controlling for age, gender, education and MMSE score, the groups differed in PI accuracy ($F[2,53] = 4.89$; $p = 0.011$). Specifically, the aMCI group exhibited poorer PI accuracy than the control group on the pathway endpoint ($p = 0.042$). The AD group also exhibited poorer PI accuracy than the control group on the pathway endpoint ($p = 0.013$), see Fig. 2a. The effect of gender was not significant ($F[1,53] = 1.75$; $p = 0.193$). Further, there was no significant gender-by-place distance error interaction ($F[2,53] = 2.19$; $p = 0.123$) indicating no gender differences in PI accuracy among the groups. In the subsequent GLM analyses, we used the same models without scores that were more than 2.5 SDs away from the mean (1.7% of all scores). This adjustment did not change the results. In the repeated measures GLM analysis, the effect of trial was not significant ($F[7,364] = 0.59$; $p = 0.763$), indicating no significant learning effect across consecutive trials on the pathway

Table 1

Demographic and neuropsychological characteristics of the groups.

	Controls	aMCI	AD	P value
Participants	18	27	14	
Men/women	3/15	17/10	10/4	0.001
Age, years	71.3 (6.6)	70.2 (7.8)	75.0 (7.2)	0.538
Education, years	15.5 (3.0)	15.4 (3.4)	12.4 (2.9)	0.162
MMSE score	29.2 (0.9)	27.4 (2.3)	21.5 (3.6)***	<0.001
GDS	2.6 (3.5)	3.7 (3.1)	3.6 (2.6)	0.471
AVLT 1–5	47.8 (6.6)	34.00 (7.0)***	25.20 (8.8)***	<0.001
AVLT 30	9.3 (3.0)	4.0 (3.4)***	1.5 (2.4)***	<0.001
TMT A	31.3 (12.4)	47.3 (34.9)	81.9 (40.0)**	0.002
TMT B	90.6 (26.5)	160.1 (95.9)*	269.1 (68.6)***	<0.001
COWAT	44.5 (13.1)	34.9 (9.1)**	27.2 (9.4)***	<0.001
ROCF-C	30.0 (4.5)	31.0 (3.7)	27.6 (5.1)	0.070
ROCF-R	17.2 (5.4)	10.2 (6.5)**	5.9 (8.0)**	<0.001
Digit Span	9.1 (2.2)	8.7 (2.5)	6.9 (2.3)	0.038
Digit Span R	6.4 (2.1)	5.1 (2.5)	4.0 (1.9)*	0.027
ECR-FR	9.9 (2.1)	5.4 (3.4)***	2.2 (2.3)***	<0.001
ECR-TR	15.9 (0.3)	13.3 (3.8)*	9.9 (4.6)***	0.001
BNT	2.8 (2.8)	4.6 (3.9)	9.0 (3.5)***	<0.001
Digit Symbol	43.2 (10.2)	36.2 (13.0)	18.5 (6.9)***	<0.001

Demographic and neuropsychological characteristics of the groups. Values are means (SD). SD is used here to allow direct comparison of the groups based on the diagnostic criteria. An impairment of at least 1.5 SD from the control group in memory tests either verbal or non-verbal defined the aMCI group. *P*-value indicates the level of significance in the differences among all groups. AD: Alzheimer's disease; aMCI: amnesic mild cognitive impairment; GDS: Geriatric depression scale; AVLT: Auditory verbal learning test; AVLT 1–5: trials 1–5 total; AVLT 30: word recall after 30 min; TMT A and B: Trail making tests A and B, time to completion; COWAT: Controlled oral word association test—Czech version using letters N, K and P; ROCF: Rey-Osterrieth complex figure test, C—copy, R—reproduction; Digit span R: reversed Digit span; ECR-FR: Enhanced cue recall test—free recall; ECR-TR: Enhanced cue recall test—total recall; BNT: Boston naming test; Digit Symbol: Digit symbol substitution test.

* $p < 0.05$.

** $p < 0.01$.

*** $p < 0.001$, compared with controls by ANOVA with post hoc Sidak's test.

endpoint in the sample overall. Finally, there was no significant group-by-trial interaction ($F[14,364] = 0.83$; $p = 0.638$), indicating that differences in learning between the groups were not significant.

To control for total distance covered on the enclosed triangle pathway, which may influence the degree of error in PI [45], the relative place distance error calculated as a proportion of place distance error over the total distance covered was entered as a dependent variable to the fully adjusted main PI GLM analysis. The groups differed in relative place distance error on the pathway endpoint ($F[2,53] = 5.18$; $p = 0.009$). Specifically, the aMCI and AD groups exhibited higher relative place distance error on the pathway endpoint than the control group on the pathway endpoint ($p = 0.041$ and $p = 0.009$, respectively). The next repeated measures GLM analysis revealed the main effect for difference between expected vs. observed distances travelled ($F[1,56] = 217.97$; $p < 0.001$), indicating that, on average, the participants covered less total distance than the expected total distance. There was no significant group-by-difference between distances interaction ($F[2,56] = 0.39$; $p = 0.678$), indicating that the groups did not vary with respect to the difference between the expected vs. observed distance travelled, see Fig. 3.

When the absolute linear distance error on the return path was entered as the dependent variable into the main GLM analysis, controlling for age, gender, education and MMSE score, the groups did not differ in linear distance error ($F[2,53] = 2.71$; $p = 0.076$), see Fig. 2b. The effect of gender was not significant ($F[1,53] = 0.39$; $p = 0.538$). Further, there was no significant gender-by-absolute linear distance error interaction ($F[2,53] = 0.85$; $p = 0.435$) indicating no gender differences among the groups. Re-running these analyses without scores that were more than 2.5 SDs away from the mean (3.4% of all scores) did not change the results.

When the absolute angular error on the return path was entered as the dependent variable into the main GLM analysis, controlling for age, gender, education and MMSE score, the groups differed in angular error ($F[2,53] = 3.48$; $p = 0.039$). Specifically, the AD group had higher angular error than the control group on the pathway endpoint ($p = 0.034$). The aMCI group did not differ from the control group on the pathway endpoint ($p = 0.200$), see Fig. 2c. The effect of gender was not significant ($F[1,53] = 3.49$; $p = 0.068$). Further, there was no significant gender-by-absolute angular error interaction ($F[2,53] < 0.01$; $p = 0.999$) indicating no gender differences among the groups. Eliminating scores more than 2.5 SDs away from the mean (3.4% of all scores) did not change the results.

3.2. First two segments of the triangle path

In the additional GLM analyses controlling for age, gender, education and MMSE score, the groups did not differ in place distance errors on the first ($F[2,53] = 2.64$; $p = 0.081$) or the second ($F[2,53] = 1.29$; $p = 0.285$) place on the pathway (place1 and place2, respectively). Further, the groups did not differ in absolute linear distance errors on the first ($F[2,53] = 0.37$; $p = 0.691$) or the second ($F[2,53] = 1.03$; $p = 0.364$) place on the pathway. Finally, the groups did not differ in absolute angular errors on the first ($F[2,53] = 0.54$; $p = 0.587$) or the second ($F[2,53] = 2.72$; $p = 0.076$) place on the pathway. Removing scores that were more than 2.5 SDs away from the mean from any of these analyses did not change the results.

3.3. Role of specific brain structures in path integration

Associations between hippocampal volume, thickness of the entorhinal and inferior parietal cortices and place distance error on the pathway endpoint are shown in Fig. 4a–c.

The fully adjusted GLM analyses with the place distance error on the pathway endpoint as the dependent variable were repeated while also controlling for available volumetric measures. When hippocampal volume was entered into the model, the differences in PI accuracy became non-significant ($F[2,52] = 1.99$; $p = 0.151$). Using the formula to calculate the proportion of the group difference in adjusted mean value accounted for hippocampal volume, we found that hippocampal volume accounted for 37% of the differences between the control and aMCI group in the PI accuracy on the pathway endpoint and 28% of the differences between the control and AD group.

When thickness of the entorhinal cortex was entered into the fully adjusted GLM analysis, the differences in PI accuracy on the pathway endpoint became non-significant ($F[2,52] = 1.89$; $p = 0.165$). Thickness of the entorhinal cortex accounted for 36% of the differences between the control and aMCI group in the PI accuracy on the pathway endpoint and 29% of the differences between the control and AD group.

When thickness of the inferior parietal cortex was entered into the fully adjusted GLM analysis, the differences in PI accuracy on the pathway endpoint became non-significant ($F[2,52] = 1.84$; $p = 0.172$). Thickness of the inferior parietal cortex accounted for 45% of the differences between the control and aMCI group in the PI accuracy on the pathway endpoint and 31% of the differences between the control and AD group.

To control for the possibility that the hypothesized results (reduction of the magnitude of the association due to the control for brain structure measures) may be due to the loss of statistical power stemming from the addition of a covariate as opposed to the hypothesized mediation, we repeated the GLM analysis while controlling for an arbitrary brain structure measure—brainstem volume, which was not documented to be either affected by AD-related changes (i.e. volume reduction) or be associated with PI accuracy, whereby any reduction of the strength of the association

can be presumed to be purely due to loss of power. When brainstem volume was entered into the fully adjusted GLM, the results were essentially unchanged for the effect of group ($F[2,52] = 4.24$; $p = 0.020$), with the aMCI and AD groups still exhibiting poorer PI accuracy than the control group ($p = 0.042$ and $p = 0.028$, respectively).

3.4. ROC analysis

The size of the area under the ROC curve for place distance error on the pathway endpoint discriminating the aMCI and AD groups from the control group was 0.78 (95% confidence intervals [0.65, 0.91], $p = 0.001$) and the values of optimal sensitivity and specificity were 82% and 68%, respectively. There were no differences between AUCs of place distance error and most of the neuropsychological tests (MMSE, ECR, ROCF reproduction, Digit Span forward and backwards, Digit Symbol Substitution, TMT A and B, COWAT and BNT) indicating that PI accuracy was neither superior nor inferior in discriminating the control group from the aMCI and AD groups relative to these standard neuropsychological measures. PI accuracy was superior in discriminating the control group from the aMCI and AD groups relative to ROCF copy ($AUC_{\text{difference}} = 0.29$, $p = 0.012$) and inferior to AVLT ($AUC_{\text{difference}} = 0.18$, $p = 0.034$). The values of optimal sensitivity and specificity were 53% and 50%, respectively, for ROCF copy and 93% and 89%, respectively, for AVLT.

4. Discussion

Impairment of spatial navigation to a hidden goal under visual control has been described in patients with dementia due to AD and also very early in the course of AD in the stage of aMCI [6,8,10] and has been proposed to be caused by impairment of medial temporal structures, especially of the hippocampus [10,12], and parietal lobe [10,11]. These brain structures, affected very early in patients with AD, are also crucial for spatial navigation independent of vision. PI, which is neither influenced by vision impairment or by knowledge about the environment, and may thus be more specific to early AD-related changes. However, PI ability has not yet been studied in patients with aMCI or AD. Using a real space task APIT, which requires subjects to return to the start after a blindfolded three angles outbound journey, we demonstrated that significant impairment in the PI ability exists in patients with aMCI and AD when compared to cognitively normal controls. In the aMCI group, we found PI impairment on the pathway endpoint of the APIT compared to the control group. In AD patients we found the same pattern of PI deficits as in aMCI patients. Specifically, there were larger errors on the pathway endpoints in the AD group compared to the control group. No differences in PI were found between aMCI and AD groups. The differences between the groups on the first and second points of the APIT pathway were not significant, suggesting that the subjects were similar in a combination of visuo-spatial memory and PI abilities.

Because the degree of error in PI may be proportional to the distance covered while travelling within the triangle, according to the leaky integrator model [45], and because of the nature of the APIT, where the subjects may have covered different distances, we analyzed also relative place distance error, which was calculated as a proportion of place distance error over the total distance covered. The aMCI and AD groups exhibited higher relative place distance error than the control group on the pathway endpoint, suggesting PI deficits in aMCI and AD patients which are not attributable to variation in the length of the triangular path. On average the participants in all groups covered less total distance than the expected total distance on the triangular path and thus generally undershot the intended targets.

We were further interested whether PI inaccuracy on the pathway endpoint may be caused primarily by incorrect estimate of distance or incorrect estimate of rotation angle on the return path of APIT (place2-starting place). Our results suggested that the groups did not differ in the absolute linear distance error, but only in the absolute angular error on the return path. These differences were mainly driven by higher absolute angular error of the AD group compared to the control group. Because the differences in absolute angular error were not found in the aMCI group compared to the control group, it is not obvious whether incorrect estimate of rotation angle may contribute to PI impairment in patients with aMCI. Further research would be necessary to clarify this issue.

Finally, we evaluated whether PI impairment in our cohort was caused by atrophy of medial temporal structures and the parietal cortex, structures substantially affected in patients with aMCI and AD [11–13]. Our results indicated that smaller hippocampal volume and also thinning of entorhinal cortex partially explained poorer PI accuracy in aMCI and AD groups. Specifically, differences in hippocampal volume accounted for 37% of the covariate-adjusted effects in the aMCI group and 28% in the AD group, respectively, resulting in their poor PI accuracy on the pathway endpoint. In addition, differences in thickness of the entorhinal cortex accounted for 36% of the covariate-adjusted effects in the aMCI group and 29% in the AD group, respectively. These findings are consistent with our hypothesis and with previous evidence for the role of the medial temporal lobe structures in human PI [24,25,47]. Further, these findings also converge with animal data showing that hippocampus and entorhinal cortex play an essential role in PI [19–21,49]. Next, more pronounced thinning of the posterior inferior parietal cortex also explained poorer PI accuracy in the aMCI and AD groups. Specifically, differences in thickness of the posterior inferior parietal cortex accounted for 45% of the covariate-adjusted effects in the aMCI group and 31% in the AD group, respectively. This supports previous findings indicating the essential role of posterior parietal cortex in human PI [32,50] and animal data showing that posterior parietal cortex is a part of the neural network mediating PI [22,23].

Our results are consistent with Worsley et al. [24] who found that patients after temporal lobectomy are impaired in finding the endpoint on a triangle completion task but not in estimating simple distances and angles. Similarly, the patients in our study had difficulties to find the pathway endpoint and to estimate a rotation angle toward this endpoint, but they did not have difficulties to estimate a simple linear distance and an angle to the first point of the triangle path. The APIT test may be similar to the triangle completion task [24] in predicting the walking trajectory (i.e. target-directed walking), because the subjects could see their upcoming trajectory, including return path to the starting place, before they started to move. Further, PI impairment in AD and aMCI patients and its association with hippocampal volume is in agreement with the theory of Yamamoto et al. [51]. This and other studies documented impairment of target-directed walking to a previously seen goal in patients after temporal lobectomy [30,51]. However, compared to controls, patients after temporal lobectomy overshoot the goal and walked larger distance, while in the current study the subjects in all groups generally walked shorter distance. In APIT, the target places were close to the arena wall and thus the subjects might deliberately undershoot when approaching places in order to avoid walking into the walls, which may explain the incongruent results.

Currently, there is a lack of research examining path integration in patients with MCI or AD. However, several studies have examined the differences in PI within virtual or real space between young and older subjects, where older subjects compared to the young subjects have shown significantly greater rotation estimation errors in a triangle completion task and where smaller age

effects on distance estimation was shown [32,33]. Older participants seem to be more dependent on vestibular and proprioceptive information during PI [32,34]. The results also indicated that the differences between groups are dependent on a complexity of an outbound pathway and that triangle completion is more sensitive for testing of PI impairment than only simple estimation of distances or angles [32,33]. Our findings are consistent with previous results from virtual space, where older subjects showed errors on the endpoint of the triangle completion task [32,33].

The PI accuracy discriminated with 82% sensitivity and 68% specificity cognitively normal controls from patients with aMCI and AD. The PI accuracy was neither superior nor inferior in this discrimination relative to the most neuropsychological tests with two exceptions. The test of visuospatial functions (ROCF copy) was inferior to PI accuracy and the test of verbal memory and learning (AVLT) was superior to PI accuracy. PI tasks may be a possible option to detect cognitive impairment in AD and aMCI individuals because they are less influenced by age-related changes of vision, hearing and psychomotor speed, which may affect performance in neuropsychological tests [52]. More studies are needed to address this issue.

The strength of our study is that it is the first study examining PI in patients with AD and aMCI in the real space. The study further extends findings from the previous studies, which suggested that spatial navigation deficits in patients with AD and aMCI are caused by visuo-perceptual and optic flow perception deficits [38,39] or allocentric navigation impairment [6,37]. Real space navigation requires input from three sensory sources: vestibular input, proprioceptive and visual input, and subjects are thus encouraged to use self-generated cues, which is less dependent on the environmental knowledge. The APIT is very easy to create as only three marks on the floor, which together create a triangle pathway, and mask for patients' eyes are sufficient to meet condition of spatial navigation without vision. This represents an easy-to-use and inexpensive way to examine spatial navigation in a daily practice with minimal equipment requirements.

Our study could be limited by a relatively small sample size, especially in the AD group, and differences in gender distribution among the groups. However, differences between the groups were still significant, corresponded to the current knowledge [3,4,6,8,9,32,33] and no effect of gender or gender differences in PI accuracy among the groups were observed. Also, it is possible that our APIT did not exhibit a sufficient degree of difficulty to detect greater differences between the groups, possibly also due to the small size of the arena, where subjects might deliberately undershoot the intended targets in order to avoid walking into the walls. Future studies should consider testing PI with more difficult tasks on a larger area and compare the results from APIT with other established tests for spatial navigation testing. Finally, we cannot completely refute that the magnitude of the between-group differences in PI explained by differences in volumes or thicknesses of relevant brain structures may be partially influenced by loss of statistical power in the analyses, although the analysis with an arbitrary brain structure measure as a covariate did not support this possibility.

In summary, this study reports significant differences between the groups in PI, where AD and aMCI patients performed more poorly than healthy controls on the pathway endpoint on APIT in the real space. Specific brain structures including the hippocampus, entorhinal and parietal cortices may play a crucial role in PI performance of aMCI and AD patients. These findings suggest that PI testing could help to identify patients with incipient AD and reflects problems with spatial navigation in their daily life, especially when light condition is poor.

Acknowledgments

This study was supported by Grant Agency of the Charles University in Prague Grants Nos. 624012, 546113 and 1108214; European Regional Development Fund Project FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123) and by project ICRC-ERA-HumanBridge (no. 316345); European Social Fund and the State Budget of the Czech Republic; European Social Fund within the project Young Talent Incubator II (reg. no. CZ.1.07/2.3.00/20.0117); Ministry of Health, Czech Republic conceptual development of research organization, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic 00064203; Institutional Support of Laboratory Research Grant No. 2/2012 [699002]; research projects AV0Z50110509 and RVO:67985823.

References

- [1] C.R. Gallistel, *The Organization of Learning*, MIT Press, Cambridge MA, 1990.
- [2] K. Vlcek, J. Laczko, Neural correlates of spatial navigation changes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, *Front. Behav. Neurosci.* 17 (8) (2014) 89.
- [3] I. Gazova, K. Vlcek, J. Laczko, Z. Nedelska, E. Hyncicova, I. Mokrisova, K. Sheardova, J. Hort, Spatial navigation—a unique window into physiological and pathological aging, *Front. Aging Neurosci.* 21 (4) (2012) 16.
- [4] I. Gazova, J. Laczko, E. Rubinova, I. Mokrisova, E. Hyncicova, R. Andel, M. Vyhnaek, K. Sheardova, E.J. Coulson, J. Hort, Spatial navigation in young versus older adults, *Front. Aging Neurosci.* 19 (5) (2013) 94.
- [5] S.D. Moffat, Aging and spatial navigation: what do we know and where do we go? *Neuropsychol. Rev.* 19 (4) (2009) 478–489.
- [6] J. Hort, J. Laczko, M. Vyhnaek, M. Bojar, J. Bures, K. Vlcek, Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 104 (10) (2007) 4042–4047.
- [7] A.M. Monacelli, L.A. Cushman, V. Kavcic, C.J. Duffy, Spatial disorientation in Alzheimer's disease: the remembrance of things passed, *Neurology* 61 (2003) 1491–1497.
- [8] J. Laczko, R. Andel, M. Vyhnaek, K. Vlcek, H. Magerova, A. Varjassyova, M. Tolar, J. Hort, Human analogue of the morris water maze for testing subjects at risk of Alzheimer's disease, *Neurodegener. Dis.* 7 (1–3) (2010) 148–152.
- [9] J. Laczko, R. Andel, M. Vyhnaek, K. Vlcek, H. Magerova, A. Varjassyova, Z. Nedelska, I. Gazova, M. Bojar, K. Sheardova, J. Hort, From Morris Water Maze to computer tests in prediction of Alzheimer's disease, *Neurodegener. Dis.* 10 (1–4) (2012) 153–157.
- [10] A.R. de Ipolyi, K.P. Rankin, L. Mucke, B.L. Miller, M.L. Gorno-Tempini, Spatial cognition and the human navigation network in AD and MCI, *Neurology* 69 (10) (2007) 986–997.
- [11] G. Weniger, M. Ruhleder, S. Wolf, C. Lange, E. Irle, Egocentric memory impairment and allocentric memory intact as assessed by virtual reality in subjects with unilateral parietal cortex lesions, *Neuropsychologia* 47 (2009) 59–69.
- [12] Z. Nedelska, R. Andel, J. Laczko, K. Vlcek, D. Horinek, J. Lisy, K. Sheardova, J. Bures, J. Hort, Spatial navigation impairment is proportional to right hippocampal volume, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 109 (7) (2012) 2590–2594.
- [13] L. de Toledo-Morrell, B. Dickerson, M.P. Sullivan, C. Spanovic, R. Wilson, D.A. Bennett, Hemispheric differences in hippocampal volume predict verbal and spatial memory performance in patients with Alzheimer's disease, *Hippocampus* 10 (2) (2000) 136–142.
- [14] M.L. Mittelstaedt, H. Mittelstaedt, Mechanismen der orientierung ohne richtende ausenreize, *Fortschr. Zool* 21 (1973) 46–58.
- [15] J.M. Loomis, R.L. Klatzky, R.G. Golledge, J.G. Cicinelli, J.W. Pellegrino, P.A. Fry, Nonvisual navigation by blind and sighted: assessment of path integration ability, *J. Exp. Psychol. Gen.* 122 (1993) 73–91.
- [16] M.J. Kearns, W.H. Warren, A.P. Duchon, M.U. Tarr, Path integration from optic flow and body senses in a homing task, *Perception* 31 (3) (2002) 349–374.
- [17] J.J. Rieser, Access to knowledge of spatial structure at novel points of observation, *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* 15 (6) (1989) 1157–1165.
- [18] M.L. Mittelstaedt, H. Mittelstaedt, Idiothetic navigation in humans: estimation of path length, *Exp. Brain Res.* 139 (3) (2001) 318–332.
- [19] I.Q. Whishaw, L.E. Jarrard, Evidence for extrahippocampal involvement in place learning and hippocampal involvement in path integration, *Hippocampus* 5 (6) (1996) 513–524.
- [20] B.L. McNaughton, F.P. Battaglia, O. Jensen, E.I. Moser, M.B. Moser, Path integration and the neural basis of the 'cognitive map', *Nat. Rev. Neurosci.* 7 (8) (2006) 663–678.
- [21] T. Van Cauter, J. Camon, A. Alverne, C. Elduayen, F. Sargolini, E. Save, Distinct roles of medial and lateral entorhinal cortex in spatial cognition, *Cereb. Cortex* 23 (2013) 451–459.
- [22] C. Parron, E. Save, Evidence for entorhinal and parietal cortices involvement in path integration in the rat, *Exp. Brain Res.* 159 (2004) 349–359.
- [23] E. Save, A. Guazzelli, B. Poucet, Dissociation of the effects of bilateral lesions of the dorsal hippocampus and parietal cortex on path integration in the rat, *Neuroscience* 115 (2001) 1212–1223.
- [24] C.L. Worsley, M. Recce, H.J. Spiers, J. Marley, C.F. Polkey, R.G. Morris, Path integration following temporal lobectomy in humans, *Neuropsychologia* 39 (5) (2001) 452–464.
- [25] J.W. Philbeck, M. Behrmann, L. Levy, S.J. Potolicchio, A.J. Caputy, Path integration deficits during linear locomotion after human medial temporal lobectomy, *J. Cogn. Neurosci.* 16 (2004) 510–520.
- [26] G. Wiest, C. Muller, J. Gluck, L. Deecke, C. Baumgartner, Idiothetic orientation and path integration in unilateral hippocampal atrophy and sclerosis, *J. Vestib. Res.* 10 (6) (2000) 301–309.
- [27] Y. Shrager, C.B. Kirwan, L.R. Squire, Neural basis of the cognitive map: path integration does not require hippocampus or entorhinal cortex, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 105 (33) (2008) 12034–12038.
- [28] S. Kim, M. Sapiurka, R.E. Clark, L.R. Squire, Contrasting effects on path integration after hippocampal damage in humans and rats, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110 (12) (2013) 4732–4737.
- [29] N. Yamamoto, J.W. Philbeck, A.J. Woods, D.A. Gajewski, J.C. Arthur, S.J. Potolicchio, Jr., L. Levy, A.J. Caputy, Medial temporal lobe roles in human path integration, *PLoS One* 9 (5) (2014).
- [30] J.W. Philbeck, M. Behrmann, S.E. Black, P. Ebert, Intact spatial updating during locomotion after right posterior parietal lesions, *Neuropsychologia* 38 (7) (2000) 950–963.
- [31] B.M. Seemungal, V. Rizzo, M. Gresty, J.C. Rothwell, A.M. Bronstein, Posterior parietal rTMS disrupts human path integration during a vestibular navigation task, *Neurosci. Lett.* 437 (2) (2008) 88–92.
- [32] D.E. Adamo, E.M. Briceno, J.A. Sindone, N.B. Alexander, S.D. Moffat, Age differences in virtual environment and real world path integration, *Front. Aging Neurosci.* 25 (4) (2012) 26.
- [33] O. Mahmood, D. Adamo, E. Briceno, S.D. Moffat, Age differences in visual path integration, *Behav. Brain Res.* 205 (1) (2009) 88–95.
- [34] G.L. Allen, K.C. Kirasic, M.A. Rashotte, D.B. Haun, Aging and path integration skill: kinesthetic and vestibular contributions to wayfinding, *Percept. Psychophys.* 66 (2004) 170–179.
- [35] M.A. Harris, T. Wolbers, Ageing effects on path integration and landmark navigation, *Hippocampus* 22 (2012) 1770–1780.
- [36] E. Kalova, K. Vlcek, E. Jarolimova, J. Bures, Allothetic orientation and sequential ordering of places is impaired in early stages of Alzheimer's disease: corresponding results in real space tests and computer tests, *Behav. Brain Res.* 159 (2005) 175–186.
- [37] G. Weniger, M. Ruhleder, C. Lange, S. Wolf, E. Irle, Egocentric and allocentric memory as assessed by virtual reality in individuals with amnesic mild cognitive impairment, *Neuropsychologia* 49 (3) (2011) 518–527.
- [38] V. Kavcic, R. Fernandez, D. Logan, C.J. Duffy, Neurophysiological and perceptual correlates of navigational impairment in Alzheimer's disease, *Brain* 129 (Pt. 3) (2006) 736–746.
- [39] M. Mapstone, T.M. Steffenella, C.J. Duffy, A visuospatial variant of mild cognitive impairment: getting lost between aging and AD, *Neurology* 60(5) (2003) 802–808.
- [40] G. McKhann, D. Drachman, M. Folstein, R. Katzman, D. Price, 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* 34 (1984) 939–944.
- [41] R.C. Petersen, G.E. Smith, S.C. Waring, R.J. Ivnik, E.G. Tangalos, E. Kokmen, Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome, *Arch. Neurol.* 56 (1999) 303–308.
- [42] R.G. Morris, P. Garrud, J.N. Rawlins, J. O'Keefe, Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions, *Nature* 297 (1982) 681–683.
- [43] K. Stepankova, E. Pastalkova, E. Kalova, M. Kalina, J. Bures, A battery of tests for quantitative examination of idiothetic and allothetic place navigation modes in humans, *Behav. Brain Res.* 147 (2003) 95–105.
- [44] K. Vlcek, D. Levčík, Z. Nedelska, J. Laczko, M. Vyhnaek, J. Hort, Prostorová navigace jako kognitivní doména v diagnostice mírně kognitivní poruchy, *Psychiatrie* 15 (2) (2011) 23–27.
- [45] M. Lappe, M. Jenkin, L.R. Harris, Travel distance estimation from visual motion by leaky path integration, *Exp. Brain Res.* 180 (1) (2007) 35–48.
- [46] B. Fischl, D.H. Salat, E. Busa, M. Albert, M. Dieterich, C. Haselgrove, Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain, *Neuron* 33 (2002) 341–355.
- [47] B. Fischl, A. van der Kouwe, C. Destrieux, E. Halgren, F. Segonne, D.H. Salat, Automatically parcellating the human cerebral cortex, *Cereb. Cortex* 14 (2004) 11–22.
- [48] J.A. Hanley, B.J. McNeil, The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve, *Radiology* 143 (1982) 29–36.
- [49] H. Maaswinkel, L.E. Jarrard, I.Q. Whishaw, Hippocampal-ectomized rats are impaired in homing by path integration, *Hippocampus* 9 (5) (1999) 553–561.
- [50] O. Baumann, J.B. Mattingley, Medial parietal cortex encodes perceived heading direction in humans, *J. Neurosci.* 30 (39) (2010) 12897–12901.
- [51] N. Yamamoto, J.W. Philbeck, A.J. Woods, D.A. Gajewski, J.C. Arthur, S.J. Potolicchio Jr., Medial temporal lobe roles in human path integration, *PLoS One* 9 (5) (2014) e96583.
- [52] C.K. Toner, B.E. Reese, S. Neargarder, T.M. Riedel, G.C. Gilmore, A. Cronin-Golomb, Vision-fair neuropsychological assessment in normal aging, Parkinson's disease and Alzheimer's disease, *Psychol. Aging* 27 (3) (2012) 785–790.

RESEARCH ARTICLE

Subjective Spatial Navigation Complaints - A Frequent Symptom Reported by Patients with Subjective Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease

Cerman Jiří^{1,2,*}, Anđel Ross^{2,3}, Laczó Jan^{1,2}, Vyhnálek Martin^{1,2}, Nedelská Zuzana^{1,2}, Mokrišová Ivana^{1,2}, Sheardová Kateřina² and Hort Jakub^{1,2}

¹Department of Neurology, 2nd Faculty of Medicine Charles University in Prague and Motol University Hospital, Czech Republic; ²International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital Brno, Czech Republic; ³School of Aging Studies, University of South Florida, Tampa, Florida, USA

Abstract: Background: Great effort has been put into developing simple and feasible tools capable to detect Alzheimer's disease (AD) in its early clinical stage. Spatial navigation impairment occurs very early in AD and is detectable even in the stage of mild cognitive impairment (MCI).

Objective: The aim was to describe the frequency of self-reported spatial navigation complaints in patients with subjective cognitive decline (SCD), amnesic and non-amnesic MCI (aMCI, naMCI) and AD dementia and to assess whether a simple questionnaire based on these complaints may be used to detect early AD.

Method: In total 184 subjects: patients with aMCI (n=61), naMCI (n=27), SCD (n=63), dementia due to AD (n=20) and normal controls (n=13) were recruited. The subjects underwent neuropsychological examination and were administered a questionnaire addressing spatial navigation complaints. Responses to the 15 items questionnaire were scaled into four categories (no, minor, moderate and major complaints).

Results: 55% of patients with aMCI, 64% with naMCI, 68% with SCD and 72% with AD complained about their spatial navigation. 38-61% of these complaints were moderate or major. Only 33% normal controls expressed complaints and none was ranked as moderate or major. The SCD, aMCI and AD dementia patients were more likely to express complaints than normal controls ($p < 0.050$) after adjusting for age, education, sex, depressive symptoms (OR for SCD=4.00, aMCI=3.90, AD dementia=7.02) or anxiety (OR for SCD=3.59, aMCI=3.64, AD dementia=6.41).

Conclusion: Spatial navigation complaints are a frequent symptom not only in AD, but also in SCD and aMCI and can potentially be detected by a simple and inexpensive questionnaire.

ARTICLE HISTORY

Received: July 02, 2017

Revised: September 30, 2017

Accepted: October 15, 2017

DOI:

10.2174/1567205014666171120145349

Keywords: Alzheimer's disease, anxiety, depressive symptoms, mild cognitive impairment, subjective cognitive decline, spatial navigation complaints, screening.

1. INTRODUCTION

Recently, a great effort has been put into developing a reliable tool for early diagnosis of AD. Following some promising results, diagnostic criteria involving new metabolic biomarkers, neuropsychological tests and imaging studies have been created [1, 2]. However, despite undeniable usefulness of these diagnostic tools, their utilization is challenging and often limited to well-equipped specialized centers. In primary healthcare settings, application of these tools is difficult given their expensive and time consuming nature. Although primary healthcare screening should be the first step

in successful early AD diagnosis, these efforts often produce misleading results as practitioners lack a brief and simple screening tool [3-5].

Spatial navigation impairment is typically a very early indicator of oncoming AD [6, 7]. Patients with early signs of AD are frequently getting lost, particularly in unfamiliar places or in situations challenging in terms of spatial navigation (e.g. parking lots, supermarkets). Therefore, it is possible that inquiring about self-reported spatial navigation complaints may provide useful clues to improve accuracy of cognitive screening without a great burden on clinicians. Spatial navigation impairment in patients with AD has been well documented in a number of studies using the human analogue of Morris Water Maze [8, 9]. However, these studies also show that impairment similar in quality and quantity with early AD may already be present in MCI subjects with

*Address correspondence to this author at the Memory Clinic, Department of Neurology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital, V Úvalu 84, 150 18 Praha 5, Czech Republic; Tel.: +420 224 436 816; Fax: +420 224 436 875; E-mail: cermanjiri@gmail.com

hippocampal type of memory impairment, a prodromal stage of AD [8, 9].

Furthermore, in recent years there is a great effort to detect patients at risk of developing AD in the earliest possible stage. Therefore, to characterize patients who do not have cognitive impairment on neuropsychological testing and thus do not meet criteria for the MCI diagnosis, but who self-report cognitive difficulties, the term subjective cognitive decline (SCD) has been established. Recently, it has been also proposed that SCD may represent preclinical stage of AD, thus preceding the MCI stage (2014, the SCD initiative) [10].

However the prevalence of self-perceived cognitive problems is relatively high [11, 12]. In a large study of 16 900 women the complaint about spatial navigation was one of two complaints that was strongly and systematically associated with cognitive impairment [13]. Inquiring about subjective spatial navigation complaints (SSNC) may therefore represent a more direct approach to detect patients at risk of developing AD, however in order to develop a clinically useful tool, the extent of self-perceived spatial navigation difficulties needs to be assessed and understood first.

The aim of this study was:

1) To compare the frequency of SSNC as a symptom in patients with AD, MCI and SCD.

2) To examine whether significant differences exist on a self-reported questionnaire assessing SSNC across patients with SCD, MCI and AD versus healthy controls, above and beyond the effect of potentially important covariates such as age, sex, education, depressive symptoms and anxiety. If differences could be found, this symptom could be used in further studies to create and validate an inexpensive screening tool that can be used in primary healthcare settings and guide further decision making about patients with self-reported memory complaints.

3) To relate SSNC to well-established cognitive domains (attention, language, visuo-spatial function, executive function, verbal memory and non-verbal memory) in order to assess whether SSNC adds a new, potentially useful diagnostic information.

We hypothesized that SSNC may be a relatively frequent symptom in AD and aMCI patients given the already documented objective spatial navigation impairment in these groups. Although we would expect spatial navigation impairment to increase in intensity with disease progression, the frequency of any self-perceived spatial navigation complaints may not necessarily increase in parallel with disease progression due to developing anosognosia [14-18]. We also expected that some SCD patients would express SSNC.

Although spatial navigation impairment is usually present early in AD and amnesic MCI, it has not been unambiguously documented in non-amnesic MCI patients [9, 19]. Because this patients' group is relatively heterogeneous, we hypothesized that SSNC may not be present in this group as consistently as in patients with AD and amnesic MCI, providing further evidence for keeping the non-amnesic MCI as a separate diagnostic category.

2. MATERIAL AND METHODS

2.1. Subjects and Settings

In total 184 subjects, amnesic MCI (aMCI, n=61), non-amnesic MCI (naMCI, n=27), subjective cognitive decline (SCD, n=63) and patients with dementia due to AD (n=20) were recruited from the Memory Clinic in Motol University Hospital, Prague, Czech Republic during years 2011-2015. Normal controls without subjective cognitive complaints (n=13) were recruited from volunteers attending the University of the Third Age, an education program for older adults. The controls were recruited to approximately match patients with AD, SCD, aMCI and naMCI in age, sex and education (Table 4).

Patients had been referred to our clinic by general practitioners, neurologists, psychiatrists, geriatricians and contact sites of the Czech Alzheimer Society. All subjects signed an informed consent approved by hospital ethics committee and underwent brain MRI, clinical and laboratory evaluations, a semi-structured interview, and the following neuropsychological tests: 1) memory: a) verbal memory – measured with the Auditory Verbal Learning Test (AVLT; trials 1–5 and Delayed Recall), and the Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT; Free Recall and Total Recall), b) non-verbal memory: the Benton Visual Retention Test (BVRT) and Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF) Recall Condition; 2) attention/processing speed – measured with the Digit Span (Forward and Backward) and Trail Making Test (TMT) A; 3) executive function – measured with the TMT B and Controlled Oral Word Association (COWAT); 4) language – measured with the Boston Naming Test (BNT); and 5) visuospatial function – measured with the ROCF Copy Condition. Performance on TMT was measured in time to completion. The Mini-mental State Examination (MMSE) and the Czech version of Addenbrooke's Cognitive Screening were administered to measure global cognitive functioning [20, 21]. Hachinski ischemic scale was also administered to all subjects.

The classification of patients into MCI, SCD, AD was clinically based and included the results of neuropsychological tests mentioned above and self-reported cognitive difficulties, which included any subjective cognitive complaints actively mentioned by subject. Diagnosis of MCI was established according to Petersen's criteria for MCI [22]. Patients with MCI were further classified as 1) amnesic (aMCI) when they scored more than 1.5 standard deviations below the mean of age- and education-adjusted norms on any memory test and 2) non-amnesic (naMCI) when they scored more than 1.5 standard deviations below the mean of age- and education-adjusted norms on any non-memory test (attention/processing speed, executive, language or visuospatial). The MCI subjects had Clinical Dementia Rating (CDR) score of maximum 0.5. SCD was defined with consideration of previous research [10, 23, 24] as individuals actively seeking medical help for cognitive complaints perceived by themselves or their caregiver who did not show objective cognitive deficit characterized by scoring less than 1.5 standard deviations below the mean of age- and education-adjusted norms on any cognitive test [23] (therefore not meeting criteria for MCI). To evaluate cognitive complaints a structured interview by an experienced clinician with the

patient and caregiver was used, taking into account the qualitative and quantitative aspect of complaints as well as the reported timing of their onset and change over time. Diagnosis of dementia due to AD (n=61) was made according to National Institute on Aging – Alzheimer's Association (NIA-AA) criteria [24] and only patients with probable AD were included in the study. The diagnosis of dementia due to AD was supported by CSF biomarker analysis (tau, p-tau and beta-amyloid levels) in 20% of subjects [25].

Subjects in the control group did not report any cognitive difficulties and this was confirmed by neuropsychological testing. They were selected to have similar age, education and sex ratio as the other groups. Subjects with other primary neurological or psychiatric disorders were not included in this study. Subjects with Hachinski ischemic scale score above 4 and GDS above 6 were excluded from the study.

2.2. Questionnaire Regarding Subjective Spatial Navigation Complaints

The questionnaire was designed at our memory clinic based on clinical experience and our previous research. The questionnaire was administered to the subjects at the beginning of the examination. The subjects were asked to choose the most suitable answer with a particular emphasis on the “last 3 months” timeframe. Reasonable assistance was provided by trained person when needed. Otherwise no other general instructions were provided. Questions were formulated to address the extent (e.g. difficulties in neighborhood or outside of own town) and frequency of spatial navigation complaints with an emphasis on navigational skills necessary in everyday functioning.

The questionnaire consisted of 15 items across seven sections (see Table 1): (1) Self-perceived difficulties with navigation in four different environments ordered from the most familiar (own home) to the more challenging (out of own town). Every item (environment) was scored according to the severity of symptoms (0-4 points; never = 0, every day = 4). (2) In the second section we inquired whether subjects actually got lost in the specific environment. This section was scored the same as the previous one. (3) Self-perceived decline of spatial navigation skills in relatively well known places (0-3 points; same or better = 0, significantly worse = 3). (4) Self-perceived decline of spatial navigation skills in relatively less known places (scored the same as previous one). (5) Decline in spatial navigation skills that resulted in seeking more help (0-4 points; never = 0, every day = 4). (6) A question specifically addressing navigational skills at more challenging places (supermarket), scored according to the severity of symptoms (0-4 points; never = 0, every day = 4). The final section (7) investigates whether and how much these self-perceived difficulties influence everyday general functioning. This sections contains dichotomous (yes/no) questions (Each “yes” answer on dichotomous questions was coded as 1 point; “no” as 0 points)

Total composite score (SSNC composite) was calculated as the sum of all points from all items (possible maximum 49 points). Scores in this sample ranged from zero to 31. The sample averaged 3.07 points (SD=5.06 points). In the subsequent analysis, each question (item) was evaluated separately

as well (SSNC specific questions). The Cronbach's alpha for the combined scores was 0.894.

2.3. Covariates

Covariates were age, sex, years of education, depressive symptoms and anxiety. Depressive symptoms were measured with 15-item Geriatric Depression Scale (GDS), (26) and anxiety was measured with Beck Anxiety Inventory (BAI) (27). Both the GDS and BAI were administered during the neuropsychological test session and standardized official Czech translations were used.

2.4. Statistical Analysis

One-way analysis of variance (ANOVA) with diagnostic category as a single factor followed by Tukey's Honestly Significant post-hoc test was used to examine between-group differences in age, education, depressive symptoms and anxiety. Chi-Square was used to determine differences in sex.

To correct for non-linear distribution of the SSNC composite, the SSNC severity scale was categorized based on the SSNC composite as ‘no complaints’ (SSNC composite = 0, coded as SSNC severity scale 0, 39% of the sample), ‘minor complaints’ (SSNC composite = 1, coded as 1, 17% of the sample), ‘moderate complaints’ (SSNC composite 2-4, coded as 2, 23% of the sample), and ‘major complaints’ (SSNC composite greater than 4, coded as 3, 21% of the sample – see Table 2).

Correlations among neuropsychological tests, age, sex, education, depressive symptoms, anxiety and SSNC severity scale were assessed using Pearson correlation for continuous measures and Spearman correlation for ordinal measures.

Finally, four multinomial logistic regression models were used to estimate differences in SSNC severity scale and SSNC specific questions between the groups. First, an unadjusted model was built only with diagnostic category as dependent variable and SSNC severity scale as the fixed factor (Model 1). The second model was adjusted for age, sex, education and either depressive symptoms (Model 2a) or anxiety (Model 2b) to avoid bias due to multicollinearity (high level of correlation between the depressive symptoms and anxiety).

In the next model (Model 3) we examined the possible interaction between GDS and SSNC severity scale in a model based on Model 2a (adjusted for adjusted for age, sex, education, depressive symptoms).

3. RESULTS

3.1. Cohort Characteristics

The group of patients with SCD was younger ($F=4.832$, $p=0.001$) than patients with AD ($p=0.001$) and aMCI ($p=0.031$). We found no significant differences in age compared to controls in any group. In education, the only difference among the groups ($F=2.74$, $p=0.030$) was between the SCD group and AD patients ($p=0.031$), who achieved lower education. As expected, the AD patients achieved lower score in MMSE ($F=86.579$, $p<0.001$) as compared to any

Table 1. Patients' version of SSNC questionnaire. Please note, that reliability of presented wording has been based on reversed translation from Czech language to English and back to Czech language.

I have had difficulties in the last 3 months with:					
Orientation in my home					
	never	less than once a week	approximately once a week	several times a week	every day
Orientation in my neighborhood					
	never	less than once a week	approximately once a week	several times a week	every day
Orientation in my town					
	never	less than once a week	approximately once a week	several times a week	every day
Orientation outside of my town					
	never	less than once a week	approximately once a week	several times a week	every day
I have been lost in the last 3 months:					
in my flat					
	never	less than once a week	approximately once a week	several times a week	every day
in my neighborhood					
	never	less than once a week	approximately once a week	several times a week	every day
in my town					
	never	less than once a week	approximately once a week	several times a week	every day
in the other town, than where I live					
	never	less than once a week	approximately once a week	several times a week	every day
With respect to places that I visit every day or almost every days, in the last 3 months, my ability to orient myself has been _____ compared to when I was young:					
	same or better	little worse	much worse	significantly worse	
With respect to places that I visit several times a year, in the last 3 months, my ability to orient myself has been _____ compared to when I was young:					
	same or better	little worse	much worse	significantly worse	
In the last 3 months, I have had to ask for directions more often than in the past:					
	never	less than once a week	approximately once a week	several times a week	every day
In the last 3 months, I have had difficulties getting oriented in my supermarket:					
	never	less than once a week	approximately once a week	several times a week	every day
Because of worries that I may get lost, I have had to:					
	reduce traveling out of my town.			yes	no
	reduce traveling to my relatives and friends.			yes	no
	reduce activities around my home (shopping, go to post, etc.).			yes	no

other group and there was no difference in MMSE between SCD, aMCI, naMCI or controls. The aMCI ($p=0.004$), naMCI ($p<0.001$) and SCD ($p=0.017$) scored higher in GDS ($F=4.682$, $p=0.001$) compared to the control group, however, we found no difference between AD patients and the control group. The only difference in anxiety ($F=2.646$, $p=0.036$) was between the control group and the naMCI patients

($p=0.022$) who reported more anxious symptoms. The groups did not differ in sex ratio (Table 4).

3.2. Differences in Subjective Spatial Navigation Complaints

The basic frequencies of no complaints, minor, moderate- and major complaints were compared among the groups. The

Table 2. SSNC severity scale categorization.

SSNC severity scale	Frequency	SSNC composite	Percent
0 (no complaints)	73	0	39
1 (minor complaints)	32	1	17
2 (moderate complaints)	43	2-4	23
3 (major complaints)	39	≥ 5	21

Table 3. Correlations among SSNC, neuropsychological tests, age, sex, education, depressive symptoms anxiety.

	Age	MMSE	EDU	GDS	BAI	SSNC sev. s.	AVLT 1-5	Del. R.	TMT A	TMT B	COW AT	ROCF C	ROCF R	Digit Sp. F	Digit Sp. B	FCSRT F	FCSRT T	BNT
Age	-																	
MMSE	-0.253**	-																
EDU	0.028	0.291**	-															
GDS	-0.162*	-0.036	-0.161*	-														
BAI	-0.276**	0.011	-0.139	0.704**	-													
SSNC sev. s.	-0.163*	-0.058	0.006	0.235**	0.362**	-												
AVLT 1-5	-0.313**	0.635**	0.210**	-0.024	0.076	0.181*	-											
Del. R.	-0.289**	0.475**	0.098	0.105	0.158	0.100	0.721**	-										
TMT A	0.144	-0.489**	-0.063	0.178*	0.143	0.030	-0.297**	-0.229**	-									
TMT B	-0.254**	-0.686**	-0.171*	0.076	-0.065	0.037	-0.438**	-0.304**	0.498**	-								
COWAT	-0.106	0.343**	0.384**	0.018	0.104	0.036	0.453**	0.432**	-0.365**	-0.317**	-							
ROCF C	-0.214**	0.400**	-0.021	-0.012	0.011	0.015	0.164*	0.176*	-0.401**	-0.293**	0.167*	-						
ROCF R	-0.418**	0.615**	0.232**	-0.086	0.100	-0.062	0.539**	0.500**	-0.251**	-0.446**	0.332**	0.570**	-					
Dig Sp. F	-0.024	0.285**	0.176*	-0.104	-0.106	-0.112	0.263**	0.236**	-0.221**	-0.165*	0.376**	0.045	0.160*	-				
Dig Sp. B	-0.144	0.457**	0.183*	-0.195*	-0.156	-0.013	0.418**	0.286**	-0.268**	-0.330**	0.353**	0.178*	0.286**	0.584**	-			
FCSRT F	-0.295**	0.614**	0.268**	0.034	0.160	-0.037	0.691**	0.572**	-0.208**	-0.438**	0.435**	0.339**	0.662**	0.215**	0.294**	-		
FCSRT T	-0.287**	0.719**	0.267**	0.073	0.133	-0.054	0.536**	0.502**	-0.217**	-0.510**	0.253**	0.278**	0.543**	0.203**	0.299**	0.693**	-	
BNT	0.426**	-0.417**	-0.264**	0.180*	0.031	-0.012	-0.360**	-0.327**	0.318**	0.456**	-0.363**	-0.283**	-0.451**	-0.157*	-0.270**	-0.324**	-0.397**	-
BVRT	-0.382**	0.136	0.557**	-0.171*	-0.063	0.029	0.668**	0.499**	-0.262**	-0.443**	0.367**	0.319**	0.600**	0.186*	0.368**	0.611**	0.477**	0.398**

Note: Pearsons correlation are shown except for SSNC sev. s. where Spearman correlation coefficient is shown

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed), **. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Abbreviations: MMSE – Mini-mental State Examination, EDU – Education; GDS – Geriatric Depression Scale; SSNC sev. s.– Subjective Spatial Navigation Complaints Severity Scale; AVLT – Auditory Verbal Learning Test trials 1–5; Delayed R. – AVLT Delayed Recall; TMT A, B – Trail Making Test (A, B); COWAT – Controlled Oral Word Association; ROCF C, R – Rey-Osterrieth Complex Figure Copy, Recall Condition; Dig Sp. F, B – Forward and Backward; FCSRT F– Free and Cued Selective Reminding Test Free Recal; FCSRT T – Free and Cued Selective Reminding Test Total Recall; BNT – Boston Naming Test; BVRT – Benton Visual Retention Test.

highest percentage of no complaints and minor complaints were in the control group (67% and 33%), whereas highest percentage of major complaints was in the SCD group (29%) and moderate complaints in the AD group (44%) respectively. Overall, the lowest percentage of no complaints and minor complaints was in the AD group. (Fig. 1).

SSNC score correlated depressive symptoms (r=0.235, p=0.003) and anxiety (r=0.362, p<0.001). The scale did not correlate with any of the neuropsychological tests except the very weak and correlation with AVLT (1-5 trials; r = 0.165, p=0.04; see Table 3).

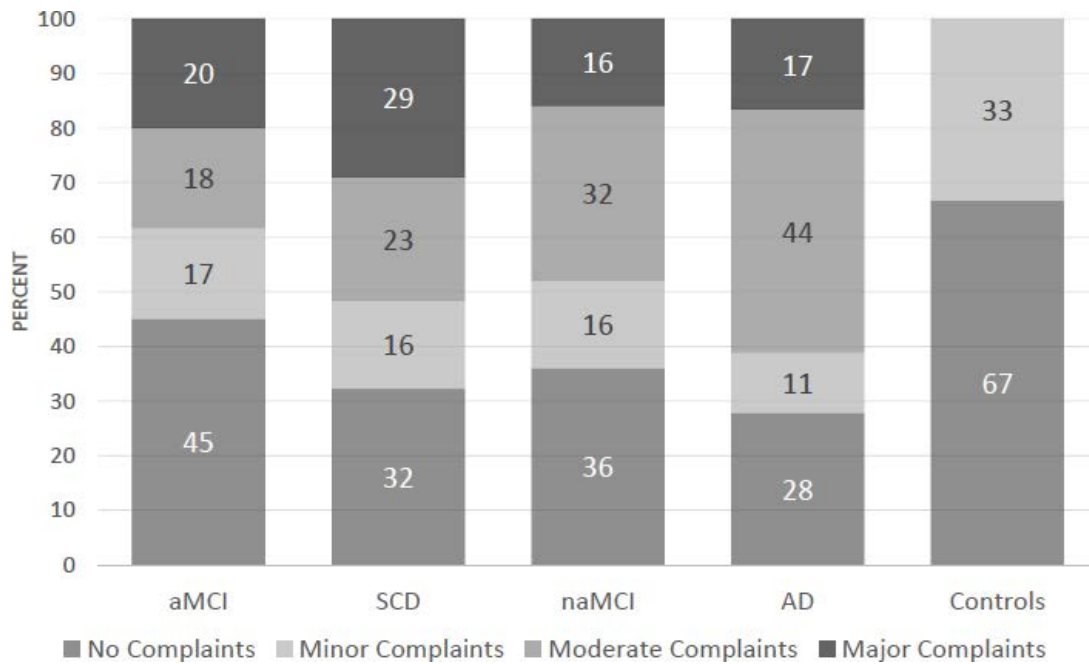


Fig. (1). Distribution of SSNC across diagnostic categories.

Table 4. Characteristics of the Sample by Diagnostic Category.

	Total		AD		SCD		aMCI		naMCI		Controls	
	n= 184		n=20		n=63		n=61		n=27		n=13	
Female, n (%)	103	(56)	10	(50)	39	(62)	31	(51)	15	(56)	8	(62)
Age, mean (SD)	70.38	(9.07)	74.88*	(6.17)	67.40*†	(9.43)	71.96†	(8.74)	71.36	(8.99)	69.54	(4.01)
Education, mean (SD)	14.67	(3.14)	13*	(2.73)	15.32*	(2.79)	14.25	(3.19)	14.89	(3.97)	15.54	(2.07)
MMSE, mean (SD)	26.48	(3.63)	19.3*†,‡,‡‡	(3.31)	28.55*	(1.25)	25.60†	(2.97)	27.77‡	(1.76)	28.92‡	(1.19)
GDS, mean (SD)	3.96	(3.17)	3.40	(2.01)	3.85†	(2.89)	4.26*	(3.41)	5.28‡	(3.37)	0.92*†,‡	(1.04)
Beck, mean (SD)	11.89	(10.72)	8.56	(8.67)	12.3	(10.38)	11.53	(10.62)	16.36*	(12.54)	5.38*	(6.17)

Notes. *, †, ‡, ‡‡. Two corresponding symbols indicate that the mean difference between two specific diagnostic categories is significant at the 0.05 level.

The SSNC severity scale was a significant factor for diagnostic category prediction in all groups in the unadjusted Model 1 (SCD OR=3.14, p=0.008; aMCI OR=2.43, p=0.040; naMCI OR=2.71, p=0.027; and AD OR=3.18, p=0.013) and in Model 2a, which was adjusted for age, sex, education and depressive symptoms (SCD OR=4.00, p=0.032; aMCI OR=3.90, p=0.037; naMCI OR=3.83, p=0.046; and AD OR=7.02, p=0.007).

In Model 2b, which was adjusted for age, sex, education and anxiety, the SSNC severity scale was significant in SCD (OR=3.59, p=0.014), aMCI (OR=3.64, p=0.014), and AD (OR=6.41, p=0.03) groups and non-significant in the naMCI group (OR=6.41, p=0.055). Although the greatest effect was observed for AD vs. the control group, the effects were com-

parable in magnitude when confidence intervals around the odds ratios were considered (Table 5).

Depressive symptoms was the only covariate that consistently conferred association with diagnostic classification, with depressive symptoms being higher for SCD, aMCI and naMCI (but not AD) compared to the control group. The interaction of depressive symptoms by SSNC severity scale was not significant for SCD (p=0.923), aMCI (p=0.931), naMCI (p=0.949) and AD (p=0.882).

Only one specific question (difficulty with orientation in places that are not often visited) was associated with the diagnostic category in the unadjusted model, however this association became insignificant after correction for covariates (education, age, sex, depressive symptoms and anxiety).

Table 5. SSNC Severity Scale multinominal logistic regression models.

	SCD			aMCI			naMCI			AD		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
Model 1 [†]	3.14	1.35–7.32	0.008	2.43	1.04–5.67	0.040	2.71	1.12–6.56	0.027	3.18	1.28–7.88	0.013
Model 2a ^{††}	4.00	1.13–14.20	0.032	3.90	1.09–14.02	0.037	3.83	1.03–14.26	0.046	7.02	1.72–28.68	0.007
Model 2b ^{†††}	3.59	1.30–9.90	0.014	3.64	1.30–10.20	0.014	2.87	0.98–8.40	0.055	6.41	1.91–21.51	0.003
Model 3 ^{††††}	1.05	0.36–3.05	0.923	1.05	0.36–3.03	0.931	1.04	0.36–3.00	0.949	1.09	0.37–3.23	0.882

[†]Unadjusted SSNC Severity Scale model

^{††}SSNC Severity Scale adjusted for age, sex, education and depressive symptoms

^{†††}SSNC Severity Scale adjusted for age, sex, education and anxiety

^{††††}Interaction between GDS and SSNC scale (adjusted for age, sex, education, depressive symptoms and SSNC severity scale)

Participants in the control group were the reference category.

4. DISCUSSION

The aim of this study was to describe and compare the frequency of SSNC as a symptom in patients with AD, MCI and SCD and as such imply utility as a potential screening tool. To address these aims, we proposed a simple 15-item self-reported questionnaire that was administered to the patients and healthy controls as well. Using a four-level scale classification of self-reported spatial navigation complaints (no complaints, minor, moderate, and major complaints), we found that 55% of patients with aMCI, 64% with naMCI, 68% with SCD and 72% with AD complained about their spatial navigation. 38-61% of these complaints were moderate or major on our scale. These results are in strong contrast to the healthy controls group, where only 33% subjects complained about their spatial navigation and none was ranked as moderate or major on our scale.

We also found that subjects expressing significantly more complaints on the SSNC severity scale are more likely to be associated with other diagnostic category other than normal controls (SCD, aMCI or AD). The odds ratios became even larger after controlling for age, education and gender and depressive symptoms or anxiety. The odds ratios were similar in both models controlled for either depressive symptoms or anxiety. The subjects were approximately 3-4x times more likely to be diagnosed with SCD or aMCI for each point at the SSNC severity scale (odds ratios 4.00 for SCD and 3.90 in the model controlled for depressive symptoms and 3.59 and 3.64 in the model controlled for anxiety) and 6-7x more likely to belong to the AD group (odds ratios 7.02 and 6.41 – Table 5) in comparison to the controls. These findings support the potential diagnostic value of the SSNC screening tool.

Our results are consistent with previous reported findings indicating that patients with dementia due AD experience difficulties in spatial navigation in everyday activities [28, 29]. This may also be true for some patients with aMCI [30, 31]. Studies describing subjective spatial navigation impairment in patients with SCD are lacking. Although patients with SCD by definition do not suffer from any objective impairment, in our study they expressed complaints about spatial navigation ability that appear more similar to patients with aMCI than to normal controls.

Our previous study showed that objective spatial navigation impairment is present very early in both aMCI and AD patients and undetectable in patients with SCD [8]. However, based on recent advances in the biomarker model of the AD, it has been proposed that the SCD stage may represent pre-clinical stage AD, where cognitive changes are already present, but undetectable by standardized diagnostic tools [10, 32]. Recent metaanalysis also showed they are at twofold increased risk of developing dementia as compared to controls without SCD. Our screening tool based on SSNC was able to detect these patients.

The relationship between depressive symptoms, anxiety and self-reported cognitive complaints in general is well documented in literature [33-35]. Patients with SCD, MCI and dementia due AD report frequently depressive symptoms [36, 37]. This is consistent with our findings, where both depressive symptoms and SSNC severity scale were associated with diagnostic category. Our group has also shown previously that anxiety influences subjective perception of spatial navigation abilities in non-demented elderly, regardless of their objective spatial navigation deficit [38]. However, depressive symptoms and SSNC appear to act independently of each other as we found no interaction between these two variables and their correlation was very weak ($r_s=0.235$; $p<0.01$). SSNC may reflect the ongoing pathological process with depressive symptoms accompanying it.

The SSNC severity scale did not correlate with any of the well-established cognitive domains tested (attention, language, visuo-spatial function, executive function, verbal memory and non-verbal memory). Except for the correlation between AVLT 1-5 and SSNC severity scale that was very weak and of a low statistical and clinical value. Our results may thus indicate that SSNC can enrich standardized neuropsychological testing which focuses on the traditional cognitive domains.

4.1. Limitations and Further Research

Our main objective was to examine whether simple tool based on the frequency of SSNC can discriminate between healthy controls and subjects in risk of developing AD. In order to be usable in clinical practice such a tool needs to be kept as simple as possible.

Given the relatively stringent definition of the SCD in our study and despite our great effort we were not able to recruit more subjects who would meet the inclusion criteria for the control group.

Based on the SSNC severity scale, the questionnaire could not distinguish between patients with SCD, MCI or AD. In our previous studies, we found a clearer pattern of results with objective spatial navigation tests, whereby it was possible to differentiate between patients with SCD, naMCI and AD based on their results in egocentric and allocentric subtests and their learning curve. Objective spatial navigation impairment in patients with early AD and aMCI appears to be similar in quality and quantity [8, 39]. SSNC did not elucidate diagnosis-based differences in the same manner, either as a result of limited explanatory power of the categories representing SSNC or because potential limited sensitivity of the SSNC. Future research should investigate SSNC to confirm or refute its clinical utility. The score in the SSNC questionnaire is subjective in its nature and cannot be used interchangeably with real spatial navigation testing. Patients with SCD may tend to exacerbate their complaints [40] (they even complained more frequently than patients with aMCI). On the other hand, patients with AD and aMCI may not be able to realize the full extent of their impairment due to limited awareness and anosognosia [14-18].

The difference in the SSNC severity scale between the naMCI group and the controls was reduced to non-significant after correcting for anxiety, but it was significant when controlling for all other covariates including depressive symptoms. The association between the likelihood of being in the naMCI group compared to the control group was initially relatively weak. We also found that the correlation between SSNC severity scale and anxiety was quite strong ($r=0.362$). Therefore, controlling for anxiety could be expected to affect this result in particular. Overall, the naMCI group is a very heterogeneous group of patients [41] who may progress into vascular dementia or frontotemporal lobar degeneration that presents with relatively spared spatial navigation and this may be reflected in the SSNC questionnaire [42].

It appears that global SSNC severity scale is a good indicator of the diagnostic category. However, items from the scale may not offer the same validity as the overall scores. In our clinical experience, the spatial navigation complaints are often very individual in their nature as every patient describes his symptoms in his unique way. In our study none of SSNC specific question yielded significant differences across the diagnostic categories but some of them appear to be potentially promising (i.e. difficulty with orientation in places that are not often visited or difficulty with orientation in situations challenging for spatial navigation). Based on these results, in further studies a more sensitive set of questions could be proposed and subsequently validated on a larger number of subjects.

It needs to be highlighted that although the questionnaire identified subjects likely at the highest risk of developing AD, its predictive value was not tested in this cohort study. The question of which subjective measure has greater predictive value of conversion to AD, memory or navigation falls beyond the scope of this study. However, the predictive

value of a SSNC-based questionnaire and perhaps also sensitivity and reliability of a SSNC-based screening tool may be tested in future, preferably longitudinal, studies. Given the relatively high prevalence of SCD in the population of older adults, the clinical significance of self-perceived general cognitive complaints is yet to be fully understood. Using the SSNC and the frequency of these complaints may offer a more direct pathway to identifying individuals at risk of developing AD.

It should be noted, that this questionnaire may not replace spatial navigation testing and comprehensive neuropsychological examination.

Also, given the association of depressive symptoms with diagnostic category in our analysis, we would propose that in the clinical settings the GDS, BAI and SSNC questionnaire are administered together as they both add different valuable information. Depressive symptoms may affect the subjects' performance in cognitive tests and are also associated with an increased risk of AD [43, 44]. The SSNC questionnaire has been shown to detect early AD stages in our study.

CONCLUSION

According to our findings, the subjective spatial navigation complaints are a frequent symptom reported by SCD, MCI and AD patients. This symptom may be exploited to create an inexpensive screening tool that can be used in primary healthcare settings. We proposed a simple questionnaire that was able to distinguish healthy controls from patients with SCD, aMCI and AD and thus detect early AD stages in our study.

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

Not applicable.

HUMAN AND ANIMAL RIGHTS

No Animals/Humans were used for studies that are base of this research.

CONSENT FOR PUBLICATION

Not applicable.

CONFLICT OF INTEREST

Prof. Hort consulted for Pfizer, Janssen, Merck, Novartis, Elan, Zentiva, Ipsen and Polyhymnia-TS.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by the AVASTipendium for the human brain – Alzheimer Foundation Czech Republic, Grant Agency of Charles University in Prague Grants No. 308216, 624012, 546113 and 1108214; Supported by the project no. LQ1605 from the National Program of Sustainability II (MEYS CR); European Social Fund and the State Budget of the Czech Republic; European Social Fund within the project Young Talent Incubator II (reg. no. CZ.1.07/2.3.00/20.0117); Ministry of Health, Czech Republic - conceptual development of research organization, Uni-

versity Hospital Motol, Prague, Czech Republic 00064203; Institutional Support of Laboratory Research Grant No. 2/2012 (699002).

REFERENCES

- [1] Jack CR, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, *et al.* Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7(3): 257-62 (2011).
- [2] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, *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 Dement* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;7(3):263-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- [3] Löppönen M, Riihää I, Isoaho R, Vahlberg T, Kivelä S-L. Diagnosing cognitive impairment and dementia in primary health care -- a more active approach is needed. *Age Ageing* 32(6): 606-12 (2003).
- [4] Valcour VG, Masaki KH, Curb JD, Blanchette PL. The detection of dementia in the primary care setting. *Arch Intern Med Am Med Assoc* 160(19): 2964 (2000).
- [5] Bradford A, Kunik ME, Schulz P, Williams SP, Singh H. Missed and delayed diagnosis of dementia in primary care: prevalence and contributing factors. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 23(4): 306-14 (2015).
- [6] Burgess N, Trinkler I, King J, Kennedy A, Cipolotti L. Impaired allocentric spatial memory underlying topographical disorientation. *Rev Neurosci* 17(1-2): 239-51 (2006).
- [7] Kalová E, Vlcek K, Jarolímová E, Bures J. Allothetic orientation and sequential ordering of places is impaired in early stages of Alzheimer's disease: corresponding results in real space tests and computer tests. *Behav Brain Res* 159(2): 175-86 (2005).
- [8] Hort J, Laczó J, Vyhánek M, Bojar M, Bures J, Vlcek K. Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci USA* 104(10): 4042-7 (2007).
- [9] Laczó J, Anđel R, Vyhánek M, Vlcek K, Magerova H, Varjassyova A, *et al.* Human analogue of the morris water maze for testing subjects at risk of Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis* 7(1-3): 148-52 (2010).
- [10] Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, *et al.* A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 10(6): 844-52 (2014).
- [11] Reid LM, MacLulich AMJ. Subjective memory complaints and cognitive impairment in older people. *Dement Geriatr Cogn Disord* 22(5-6): 471-85 (2006).
- [12] Slavin MJ, Brodaty H, Kochan NA, Crawford JD, Trollor JN, Draper B, *et al.* Prevalence and predictors of "subjective cognitive complaints" in the Sydney Memory and Ageing Study. *Am J Geriatr Psychiatry* 18(8): 701-10 (2010).
- [13] Amariglio RE, Townsend MK, Grodstein F, Sperling RA, Rentz DM. Specific subjective memory complaints in older persons may indicate poor cognitive function. *J Am Geriatr Soc* 59(9): 1612-7 (2011).
- [14] Lin F, Wharton W, Dowling NM, Ries ML, Johnson SC, Carlsson CM, *et al.* Awareness of memory abilities in community-dwelling older adults with suspected dementia and mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 30(1): 83-92 (2010).
- [15] Vogel A, Stokholm J, Gade A, Andersen BB, Hejl A-M, Waldemar G. Awareness of deficits in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: do MCI patients have impaired insight? *Dement Geriatr Cogn Disord* 17(3): 181-7 (2004).
- [16] Hanyu H, Sato T, Akai T, Sakai M, Takasaki R, Iwamoto T. Awareness of memory deficits in patients with dementias: a study with the Everyday Memory Checklist. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* 44(4): 463-9 (2007).
- [17] Mak E, Chin R, Ng LT, Yeo D, Hameed S. Clinical associations of anosognosia in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 30(12): 1207-14 (2015).
- [18] Ecklund-Johnson E, Torres I. Unawareness of deficits in Alzheimer's disease and other dementias: operational definitions and empirical findings. *Neuropsychol Rev* 15(3): 147-66 (2005).
- [19] Hort J, Laczó J, Vyhánek M, Bojar M, Bures J, Vlcek K. Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci USA* 104(March): 4042-7 (2007).
- [20] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12(3): 189-98 (1975).
- [21] Hummelová Z, Rektorová I, Sheardová K, Bartoš A, Líněk V, Rössner P, *et al.* Czech adaptation of the Addenbrooke's cognitive examination. *Ces Psychol* 53: 376-88 (2009).
- [22] Petersen RC, Negash S. Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectr* 13: 45-53 (2008).
- [23] Laczó J, Anđel R, Vlcek K, Macoška V, Vyhánek M, Tolar M, *et al.* Spatial navigation and APOE in amnesic mild cognitive impairment. *Neurodegener Dis* 8(4): 169-77 (2011).
- [24] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, *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 Dement* 7(3): 263-9 (2011).
- [25] Hort J, Glosová L, Vyhánek M, Bojar M, Škoda D, Hladíková M. Tau protein a beta amyloid v likvoru u Alzheimerovy choroby. *Ces Slov Neurol N* 103(1): 30-6 (2007).
- [26] Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, *et al.* Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 17(1): 37-49 (1982).
- [27] Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 56(6):893-7 (1988).
- [28] McShane R, Gedling K, Keene J, Fairburn C, Jacoby R, Hope T. Getting lost in dementia: a longitudinal study of a behavioral symptom. *Int Psychogeriatr* 10(3): 253-60 (1998).
- [29] Mapstone M, Steffenella TM, Duffy CJ. A visuospatial variant of mild cognitive impairment: getting lost between aging and AD. *Neurology* 60(5): 802-8 (2003).
- [30] Pai M-C, Jacobs WJ. Topographical disorientation in community-residing patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 19(3): 250-5 (2004).
- [31] Lim T-S, Iaria G, Moon SY. Topographical disorientation in mild cognitive impairment: a voxel-based morphometry study. *J Clin Neurol* 6(4): 204-11 (2010).
- [32] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, *et al.* Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 3(3): 280-92 (2007).
- [33] Balash Y, Mordechovich M, Shabtai H, Giladi N, Gurevich T, Korczyn AD. Subjective memory complaints in elders: depression, anxiety, or cognitive decline? *Acta Neurol Scand* 127(5): 344-50 (2013).
- [34] Pearman A, Storandt M. Predictors of subjective memory in older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 59(1): P4-6 (2004).
- [35] Pearman A, Storandt M. Self-discipline and self-consciousness predict subjective memory in older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 60(3): P153-7 (2005).
- [36] Panza F, Frisardi V, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Imbimbo BP, *et al.* Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *Am J Geriatr Psychiatry* 18(2): 98-116 (2010).
- [37] Zandi T. Relationship between subjective memory complaints, objective memory performance, and depression among older adults. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 19(6): 353-60 (2015).
- [38] Sheardova K, Laczó J, Vyhánek M, Mokrisova I, Telensky P, Anđel R, *et al.* Spatial navigation complaints are associated with anxiety regardless of the real performance in non-demented elderly. *J Depress Anxiety* 4(4): 1000205 (2015).
- [39] Laczó J, Vlcek K, Vyhánek M, Vajnerová O, Ort M, Holmerová I, *et al.* Spatial navigation testing discriminates two types of amnesic mild cognitive impairment. *Behav Brain Res* 202(2): 252-9 (2009).
- [40] Lehner J, Kogler S, Lamm C, Moser D, Klug S, Pusswald G, *et al.* Awareness of memory deficits in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Int Psychogeriatr* 27(3): 357-66 (2015).

- [41] Maioli F, Coveri M, Pagni P, Chiandetti C, Marchetti C, Ciarrocchi R, *et al.* Conversion of mild cognitive impairment to dementia in elderly subjects: a preliminary study in a memory and cognitive disorder unit. *Arch Gerontol Geriatr* 44(1): 233-41 (2007).
- [42] Cerman J, Laco J, Vyhnalek M, Vlcek K, Lerch O, Sheardova K, *et al.* Differences in spatial navigation impairment in neurodegenerative dementias. *Ces A Slov Neurol A Neurochir. CZECH MEDICAL SOC SOKOLSKA 31, PRAGUE 2 120 26, CZECH REPUBLIC* 77(4): 449-55 (2014).
- [43] Dotson VM, Beydoun MA, Zonderman AB. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology* 75(1): 27-34 (2010).
- [44] Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S, Auerbach S, Wolf PA, Au R. Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology* 75(1): 35-41 (2010).

DISCLAIMER: The above article has been published in Epub (ahead of print) on the basis of the materials provided by the author. The Editorial Department reserves the right to make minor modifications for further improvement of the manuscript.

PMID: 29165083

Neuropsychology

APOE and Spatial Navigation in Amnestic MCI: Results From a Computer-Based Test

Jan Laczó, Ross Andel, Martin Vyhnalek, Kamil Vlcek, Zuzana Nedelska, Vaclav Matoska, Ivana Gazova, Ivana Mokrisova, Katerina Sheardova, and Jakub Hort

Online First Publication, April 21, 2014. <http://dx.doi.org/10.1037/neu0000072>

CITATION

Laczó, J., Andel, R., Vyhnalek, M., Vlcek, K., Nedelska, Z., Matoska, V., Gazova, I., Mokrisova, I., Sheardova, K., & Hort, J. (2014, April 21). APOE and Spatial Navigation in Amnestic MCI: Results From a Computer-Based Test. *Neuropsychology*. Advance online publication. <http://dx.doi.org/10.1037/neu0000072>

APOE and Spatial Navigation in Amnesic MCI: Results From a Computer-Based Test

Jan Laczó

Charles University and Motol University Hospital, and
International Clinical Research Center, St. Anne's University
Hospital Brno

Ross Andel

University of South Florida and International Clinical Research,
Center, St. Anne's University Hospital Brno

Martin Vyhnalek

Charles University and Motol University Hospital, and
International Clinical Research Center, St. Anne's University
Hospital Brno

Kamil Vlcek

International Clinical Research Center, St. Anne's University
Hospital Brno, and Institute of Physiology, Academy of
Sciences of the Czech Republic, Prague, Czech Republic

Zuzana Nedelska

Charles University and Motol University Hospital, and
International Clinical Research Center, St. Anne's University
Hospital Brno

Vaclav Matoska

Homolka Hospital, Prague, Czech Republic

Ivana Gazova and Ivana Mokrisova

Charles University and Motol University Hospital, and
International Clinical Research Center, St. Anne's University
Hospital Brno

Katerina Sheardova

International Clinical Research Center, St. Anne's University
Hospital Brno

Jakub Hort

Charles University and Motol University Hospital, and International Clinical Research Center,
St. Anne's University Hospital Brno

Objective: We investigated the association between APOE $\epsilon 4$ status and spatial navigation in patients with amnesic mild cognitive impairment (aMCI) and assessed the role of hippocampal volume in this association.

Method: Participants were 74 patients with clinically confirmed aMCI (33 APOE $\epsilon 4$ noncarriers, 26 heterozygous, and 15 homozygous $\epsilon 4$ carriers). Body-centered (egocentric) and world-centered (allocentric) spatial navigation in a computerized human analogue of the Morris Water Maze was assessed. Brain MRI with

Jan Laczó, Charles University and Motol University Hospital, and International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital Brno; Ross Andel, University of South Florida and International Clinical Research, Center, St. Anne's University Hospital Brno; Martin Vyhnalek, Charles University and Motol University Hospital, and International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital Brno; Kamil Vlcek, International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital Brno, and Institute of Physiology, Academy of Sciences of the Czech Republic, Prague, Czech Republic; Zuzana Nedelska, Charles University and Motol University Hospital, and International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital Brno; Vaclav Matoska, Homolka Hospital, Prague, Czech Republic; Ivana Gazova and Ivana Mokrisova, Charles University and Motol University Hospital, and International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital Brno; Katerina Sheardova, International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital Brno; Jakub Hort, Charles University and Motol University Hospital, and International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital Brno.

Dr. Laczó has consulted for Pfizer and holds shares of Polyhymnia-TS. He declares that he has no other competing interests. Dr. Hort has consulted for Pfizer, Janssen, Merck, Novartis, Elan, Zentiva, and Ipsen and holds shares of Polyhymnia-TS. He declares that he has no other competing interests. Other coauthors declare that they have no commercial or financial relationships that

could be construed as a potential conflict of interest. This study was supported by Grant Agency of the Czech Republic Grants 309/09/1053 and 309/09/0286; Grant Agency of Charles University in Prague Grants 624012 and 546113; Internal Grant Agency of the Ministry of Health of the Czech Republic Grant NT11225-4; European Regional Development Fund-Project FNUSA-ICRC (CZ.1.05/1.1.00/02.0123); European Social Fund and the State Budget of the Czech Republic; European Social Fund within the project Young Talent Incubator II (reg. CZ.1.07/2.3.00/20.0117); Ministry of Health, Czech Republic- conceptual development of research organization, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic 00064203; Institutional Support of Laboratory Research Grant 2/2012 (699002); research projects AV0Z50110509 and RVO:67985823. Zuzana Nedelska is currently appointed as a research fellow with the Departments of Neurology and Radiology Alzheimer's Disease Imaging Research Laboratory, Mayo Clinic Rochester, MN and is further supported by CTSA Grant Number UL1 TR000135 from the National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS), a component of the National Institutes of Health (NIH). Its contents are solely the responsibility of the authors and do not necessarily represent the official view of NIH.

Correspondence concerning this article should be addressed to Ross Andel, School of Aging Studies, University of South Florida, 13301 Bruce B. Downs Blvd, Tampa, FL 33612. E-mail: randel@usf.edu

subsequent automated hippocampal volumetry was included. **Results:** Groups were similar in neuropsychological profile. Controlling for age, sex, education, and free memory recall, the APOE $\epsilon 4$ carriers performed more poorly on all spatial navigation subtasks ($ps < .05$). APOE $\epsilon 4$ homozygotes performed worse than heterozygotes ($p = .021$). Right hippocampal volume accounted for the differences in allocentric and delayed subtasks ($ps > .05$), but not in the egocentric subtask ($p < .001$). **Conclusions:** Using an easy-to-use, computer-based tool to assess spatial navigation, we found spatial navigation deficits to worsen in a dose-dependent manner as a function of APOE $\epsilon 4$ status. This was at least partially due to differences in right hippocampal volume.

Keywords: mild cognitive impairment, apolipoprotein E, hippocampus, Hidden Goal Task, neuropsychology

Dementia due to Alzheimer's disease (AD) is preceded by the prodromal stage of mild cognitive impairment (MCI). Diversity of symptomatology and the scarcity of easy to use, reliable instruments designed to predict conversion rates from MCI to dementia due to AD have been major obstacles to the development of preventive and therapeutic strategies (Andrieu et al., 2008). Impaired orientation in space is a frequently reported symptom in AD patients and recent studies have confirmed spatial navigation impairment in AD and MCI patients in both real-space (Cherrier, Mendez, & Perryman, 2001; Monacelli, Cushman, Kavcic, & Duffy, 2003; dePolvi, Rankin, Mucke, Miller, & Gorno-Tempini, 2007) and virtual (Cushman, Stein, & Duffy, 2008) environments, with similar results (Cushman et al., 2008; Kalová, Vlček, Jarolímová, & Bureš, 2005; Hort et al., 2007). For example, cognitively intact APOE $\epsilon 4$ noncarriers were found to outperform APOE $\epsilon 4$ carriers on spatial navigation and on object recognition tasks, yet performed similarly on a number of other cognitive measures (Berteau-Pavy, Park, & Raber, 2007). Although the underlying neurostructural correlates of this association were not assessed, hippocampal dysfunction, a known early finding in AD (Dubois et al., 2007; Jack et al., 2011) is the likely culprit. Further, APOE $\epsilon 4$ has been associated with greater atrophy of the right hippocampus (Farlow et al., 2004; den Heijer et al., 2002), which plays a major role in spatial navigation (Astur, Taylor, Mamelak, Philpott, & Sutherland, 2002).

In our previous study (Laczó et al., 2011), we used a real-space version of the Hidden Goal Task (HGT). The HGT is a human analogue of the Morris Water Maze. We found that APOE $\epsilon 4$ carriers with amnesic MCI (aMCI) had poorer spatial navigation accuracy, mirroring the performance of patients with early-stage AD, yet their neuropsychological profile was similar to APOE $\epsilon 4$ noncarriers with aMCI. However, real-space navigation testing takes time, special equipment, and substantial effort to administer. Therefore, we aimed to compare performance of APOE $\epsilon 4$ carriers and noncarriers with aMCI in a computerized 2-dimensional version of the HGT, which is a more practical, easier-to-administer diagnostic tool to measure spatial navigation in clinical settings.

An advantage of both versions of the HGT is the ability to allow for separate and more refined measurements of two basic navigation strategies (egocentric and allocentric) that rely on different brain structures (Astur et al., 2002; Aguirre & D'Esposito, 1999). Another important point is that the computerized version appears to be a good approximation of the real-space version. Specifically, in our original article (Hort et al., 2007), we reported that the two versions yielded almost the same results when used within one study. Specifically, both versions reliably distinguished different patterns of spatial navigation impairment in patients with aMCI.

Further, in the following studies, we reported strong correlations between the results from the computerized and real-space versions for allocentric (Laczó et al., 2012; Nedelska et al., 2012) and egocentric (Laczó et al., 2012) navigation, respectively. Additionally, Nedelska and colleagues (2012) found almost an identical pattern of results for the association between spatial navigation and hippocampal volume using the real-space and computerized test.

We build on previous research by presenting the initial investigation of the structural correlates of variations in computer-based spatial navigation performance as a function of APOE status. Our goals were to examine: (a) Whether spatial navigation performance in a computerized setting would vary in a dose-dependent manner across APOE $\epsilon 4$ noncarriers ($\epsilon 4-/-$), APOE $\epsilon 4$ heterozygous carriers ($\epsilon 4+/-$), and homozygous carriers ($\epsilon 4+/+$) and, if so, (b) whether these APOE-based differences in spatial navigation would be accounted for by volume reduction of the right hippocampus, a center for spatial navigation and topographical memory (Spiers et al., 2001). We hypothesized that APOE $\epsilon 4$ noncarriers would outperform APOE $\epsilon 4$ carriers, particular the homozygous carriers. In addition, we hypothesized that right hippocampal volume would at least partially account for these differences.

Method

Participants

Seventy-four right-handed participants with clinically confirmed amnesic MCI (aMCI) were recruited at the Memory Disorders Clinic at Motol University Hospital in Prague, Czech Republic, and underwent standard neurological, internal, and laboratory evaluations, clinical scaling, brain MRI, neuropsychological examination, and computer-based spatial navigation testing in the HGT. Participants were referred to the clinic by general practitioners, neurologists, psychiatrists, and geriatricians. Referral to the memory clinic was triggered by memory complaint from the patient or the caregiver. All participants met published clinical criteria for aMCI including memory complaints reported by a patient or caregiver, evidence of memory dysfunction on neuropsychological testing, generally intact activities of daily living (measured by Functional Activities Questionnaire), and absence of dementia (Petersen, 2004). All aMCI patients had Clinical Dementia Rating global score no greater than 0.5, which commonly designates MCI (Morris, 1993). Memory impairment was established when the patient scored more than 1.5 standard deviations below the mean of age- and education-adjusted norms on any memory test. The aMCI patients included patients with aMCI

single domain (aMCIs; $n = 26$), with isolated memory impairment, and patients with aMCI multiple domain (aMCI_m; $n = 48$), with additional impairment in any other nonmemory domain. Participants with depression (>5 points on the 15-item Geriatric Depression Scale; Yesavage, 1988; $n = 8$), those meeting the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV-TR* criteria for dementia ($n = 1$), and those unable or unwilling to complete the spatial navigation task were excluded ($n = 5$). The 74 aMCI patients were further stratified into three groups based on the APOE genotype— $\epsilon 4$ noncarriers (aMCI $\epsilon 4-/-$; $n = 33$), $\epsilon 4$ heterozygous carriers (aMCI $\epsilon 4+/-$; $n = 26$) and $\epsilon 4$ homozygous carriers (aMCI $\epsilon 4+/+$; $n = 15$). Those in the aMCI $\epsilon 4-/-$ group represented $\epsilon 3/\epsilon 3$ homozygotes ($n = 27$) and $\epsilon 2/\epsilon 3$ ($n = 6$) heterozygotes. Those in the aMCI $\epsilon 4+/-$ group represented $\epsilon 2/\epsilon 4$ ($n = 1$) and $\epsilon 3/\epsilon 4$ ($n = 25$) heterozygotes. The distribution of APOE alleles was similar in patients with aMCIs ($\epsilon 4-/-$, $n = 11$; $\epsilon 4+/-$, $n = 8$; $\epsilon 4+/+$, $n = 7$) and aMCI_m ($\epsilon 4-/-$, $n = 22$; $\epsilon 4+/-$, $n = 18$; $\epsilon 4+/+$, $n = 8$).

The study was approved by an institutional ethical committee and the participants have signed written informed consent.

Neuropsychological Tests

The psychometric battery included the Mini-Mental State Examination (MMSE), the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT): Trials 1–6 (sum of the five learning trials and the delayed recall Trial 6) and the 30-min delayed recall trial, Trail Making Tests A and B, Controlled Oral Word Association Test, Forward and Backward Digit Spans and Benton's Visual Retention Test (BVRT): A and C administration.

APOE Genotyping

To determine the APOE genotype, DNA was isolated from blood samples and genotyping was performed using a polymerase chain reaction-based assay (Laczó et al., 2011; Hixson & Vernier, 1990).

MRI Acquisition and Automated Volumetry

Brain images were obtained on a 1.5T scanner (Gyrosan, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) using T1-weighted 3-dimensional Fast Field Echo sequence in coronal plane with 170 contiguous partitions, with slice thickness 1.0 mm and no gap, TE/TR = 5/25 ms, flip angle 30°, field of view = 256 mm, matrix 256 X 256 and in-plane resolution 1 mm. Scans were visually inspected by a neuroradiologist to ensure appropriate data quality and to exclude patients with relevant brain pathology such as cortical infarctions, neoplasm, subdural hematoma or hydrocephalus. Volumes of the left and right hippocampus were computed using fully automated FreeSurfer algorithm (Fischl et al., 2002) v4.4.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) installed on local Mac OS X (Apple) workstation. We have visually checked the outputs of FreeSurfer's segmentation for potential errors in hippocampal ROI segmentation. We also assessed the distribution of hippocampal volumes and did not identify any substantial outliers. Finally, we normalized hippocampal volumes with estimated total intracranial volume (eTIV) using following formula: Normalized hippocampal volume = raw hippocampal volume $\text{mm}^3/\text{eTIV} \text{mm}^3 * 1000$.

Spatial Navigation Testing With the Hidden Goal Task—the Human Analogue of the Morris Water Maze Test

Spatial navigation testing was performed in the Laboratory of Spatial Cognition, a joint workplace of the Department of Neurology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Czech Republic and Institute of Physiology, Academy of Sciences of the Czech Republic v.v.i., Prague, Czech Republic. The HGT was designed to test separately two basic types of navigation. The first type is allocentric (world-centered) navigation, which is hippocampus-dependent and independent of an individual's position and where salient distal cues (landmarks) are used for navigation (Astur et al., 2002). The second type is egocentric (body-centered) navigation, which is parietal cortex-dependent, and relies on an individual's position and the start location (Weniger, Ruhleder, Wolf, Lange, & Irlle, 2009). The HGT has two versions—the 2-dimensional computerized version and the real-space version performed in the real-space navigation setting called the Blue Velvet Arena (BVA) described in detail in our previous studies (Hort et al., 2007; Laczó et al., 2011) and also in our last study (Hort et al., 2014), where the apparatus was described under a different name. In this study we used the 2-dimensional computerized version of the HGT, where a map-view of the arena (used in the real-space testing procedure) was projected on a 17-inch computer touch screen (Laczó et al., 2012). The arena in the computerized version was shown as a large white circle with the start position (medium-sized red circle) and two orientation cues (red and green lines) on its perimeter. A small red circle inside the arena represented the goal (Figure 1a).

The aim was to locate the invisible goal in four different subtasks using the start position or two distal orientation cues, respectively (Figure 1b). On the computer touch screen, the participants were requested to move a pointer directly from their start position at the arena's perimeter to the goal position inside the arena, which was briefly visible (approximately 10–15 seconds) just prior to the trial, and to finish on the presumed goal position. The allocentric-egocentric subtask involved locating the goal using its spatial relationship with both the start position and the two distal orientation cues. This was considered a training subtask designed to familiarize participants with the testing procedure. The egocentric subtask involved using only the start position to locate the goal with no distal orientation cues displayed. The allocentric subtask involved using only two distal orientation cues at the perimeter for navigation to the goal as the start position was unrelated to the goal position. Finally, the delayed subtask was a repeat of the allocentric subtask administered 30 minutes after the initial allocentric subtask was completed (see Table 1).

Each subtask involved eight trials performed in direct sequence. The delayed subtask involved only two trials. The positions of the goal were consistent across trials relative to (a) the positions of the start location and both orientation cues in the allocentric-egocentric subtask, (b) positions of the start location in the egocentric subtask, and (c) positions of both orientation cues in the allocentric and delayed subtask. Each consecutive trial involved a 45-degree clockwise rotation around the virtual arena. For example, in the allocentric-egocentric task (Figure 1a), the two cues positioned at about 7:30 o'clock and 10:30 o'clock, respectively, and the start location positioned at about 4:30 o'clock all rotated

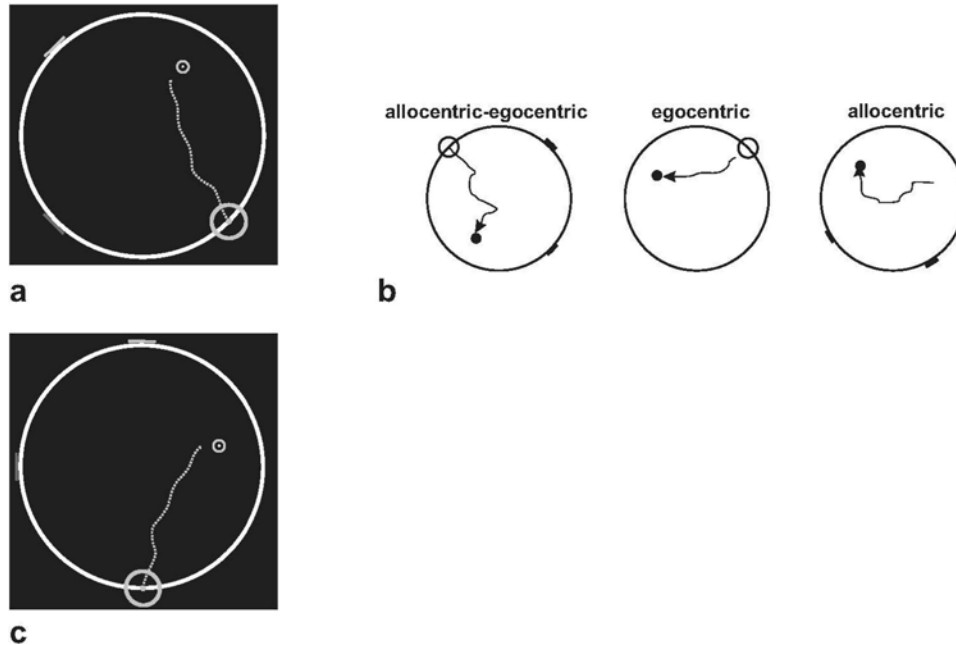


Figure 1. The Hidden Goal Task. (a) Computerized version—a computer screen view with the largest circle representing the arena, the small circle in the arena representing the goal position, the midsize circle on the edge of the arena representing the start position and the two lines on the edge of the arena representing the cues. The line representing tracking by a subject between the start and the goal positions is also depicted. (b) The scheme of the first three individual subtasks: allocentric-egocentric, egocentric, and allocentric. The delayed subtask (not shown here) is the same as the allocentric subtask. (c) A computer screen view of the arena rotated 45 degrees clockwise from the previous trial shown in Figure 1a.

clockwise by 45 degrees between two trials. This rotation is expressed Figure 1c with the cues moved to 9 o'clock and 12 o'clock and the start position moved to 6 o'clock. The goal position also moved correspondingly. The correct position of the goal was visible for 10–15 seconds after each trial in each subtask as feedback to enable continual learning of the goal position. It

Table 1
Description of Spatial Navigation Subtasks

	Spatial navigation subtasks			
	Allocentric- egocentric	Egocentric	Allocentric	Delayed allocentric
Number of trials	8	8	8	2
Start related to the goal ^a	Yes	Yes	No	No
Orientation cues ^b	Yes	No	Yes	Yes
Learning ^c	Yes	Yes	Yes	No

Note. Allocentric-egocentric navigation subtask = both the positions of the start and orientation cues are used for navigation to the goal; egocentric navigation subtask = only the start position is used for navigation; allocentric navigation subtask = only the position of the orientation cues is used for navigation; delayed allocentric subtask = similarly to allocentric subtask only orientation cues are used for navigation.

^a The goal is a consistent distance away from the starting position, the goal is always in the same distance and direction from the starting position. ^b Orientation cues are visible at the sides of the circle to facilitate orientation, they always appear at the same angle and distance from the goal position. ^c Each trial was followed by feedback to facilitate learning.

was, however, not shown anytime during the delayed subtask. Thus, all tasks except for the delayed subtask allowed for learning across trials.

Performance was measured automatically by the computer as the distance error between the estimated position on the screen and the actual goal location (in screen pixels, the diameter of the map-view of the arena was 280 pixels). There was no time limit to find the goal, mainly to reduce bias by differences in cognitive, sensory, and physical functioning. Examiners were blinded to the

results of the other examinations and they supervised the correct performance of the task without interference beyond standard instructions.

Statistical Analyses

An analysis of variance (ANOVA) with post hoc Tukey's test evaluated mean differences between groups in age, years of education, the MMSE, neuropsychological tests, and left and right hippocampal volumes. The χ^2 test evaluated differences in proportions (gender).

To properly account for the repeated measures structure of the data, we used linear mixed effects regression (Littell, Milliken, Stroup, Wolfinger, & Schabenberger, 2006; Singer & Willett, 2003). This method of analysis yields the same output as repeated measures ANOVA but it is also more versatile, properly handling repeated measures and allowing specification of best-fitting covariance structure accounting for random effects.

The distance between the participant's choice of the goal position and the correct goal position (distance error) measured in pixels on each of the eight spatial navigation trials (allocentric or egocentric), or the two delayed allocentric trials was entered as the outcome in linear mixed effects models. APOE status was the independent variable. The models yielded main effect for group (aMCI $\epsilon 4-/-$ vs. aMCI $\epsilon 4+/-$ vs. aMCI $\epsilon 4+/+$) and trial (Trials 1–8 for the egocentric or allocentric subtasks, or Trials 1–2 for the delayed subtask). All distance error values were converted into z-scores ($M = 0$, standard deviation = 1), which allowed us to present the main results in standard deviation units.

Age, gender, and education, which may affect spatial navigation, were controlled to provide more conservative estimates of the hypothesized associations. Because spatial navigation can be influenced by memory impairment, we subsequently also controlled for free verbal memory recall, measured with the sum of two indices from the RAVLT (sum of the five learning trials and the Trial 6) and for free nonverbal memory recall, measured with the index from the BVRT administration A (total number of errors). To assess the influence of right hippocampal volume, we estimated the same linear mixed effects models while also controlling for the right hippocampal volumes. The same models were estimated separately for women and men. The intercept and a person identifier were specified as random effects. Based on model fit, the final models used the compound symmetric covariance structure.

We examined the proportion of the association accounted for by right hippocampal volume with the following formula: % ac-

counted for = (adjusted mean difference_{basic model} – adjusted mean difference_{model with hippocampal volume} / adjusted mean difference_{basic model}) * 100.

Statistical significance was set at 2-tailed (alpha) of .05. Effect sizes were reported using Cramér's V for the χ^2 test (Cramér, 1999) and partial η^2 for ANOVA and linear mixed effects regression analyses (Tabachnick & Fidell, 2007). Partial η^2 of 0.2 corresponds to Cohen's d of 1.0. With our sample size, Cramér's V of about 0.47 corresponds to Cohen's d of 1.0. All analyses were conducted by using IBM SPSS for Windows version 20.0.

Results

The groups did not differ in age, education, MMSE and GDS scores or any neuropsychological test, but there were more men in the aMCI $\epsilon 4-/-$ group than in the $\epsilon 4+/-$ and $\epsilon 4+/+$ groups (33% vs. 73% and 73%, $\chi^2 = 11.74$; $p = .003$; Cramér's V = 0.40). The aMCI groups did not differ in left hippocampal volume ($F(2, 71) = 2.48$; $p = .096$; partial $\eta^2 = 0.10$), but differed in right hippocampal volume ($F(2, 71) = 3.99$; $p = .026$; partial $\eta^2 = 0.19$). Specifically, the aMCI $\epsilon 4+/+$ group had smaller right hippocampal volume compared to the aMCI $\epsilon 4-/-$ group (see Table 2).

APOE E4 Genotype and Spatial Navigation in aMCI

Controlling for age, gender and education, we found significant main effects for group in all spatial navigation subtasks—in the egocentric ($F(2, 68) = 19.44$; $p < .001$; partial $\eta^2 = 0.40$), allocentric ($F(2, 68) = 6.74$; $p = .001$; partial $\eta^2 = 0.36$) and

Table 2
Demographic, Neuropsychological and MRI Volumetric Characteristics of Study Participants

Variables	aMCI $\epsilon 4-/-$ ($n = 33$)	aMCI $\epsilon 4+/-$ ($n = 26$)	aMCI $\epsilon 4+/+$ ($n = 15$)	Effect sizes
Women, n (%)	11 (33)	19 (73)	11 (73)	0.40**
Age in years, mean (SD)	74.4 (10.8)	74.9 (7.3)	71.7 (7.3)	0.02
Education in years, mean (SD)	13.4 (2.4)	13.6 (2.9)	12.7 (3.0)	0.02
MMSE raw score, mean (SD)	27.0 (2.1)	26.7 (2.6)	25.5 (2.4)	0.07
GDS raw score, mean (SD)	4.2 (3.2)	3.1 (1.6)	2.5 (1.7)	0.08
RAVLT 1–6 raw score, mean (SD)	35.4 (9.3)	35.7 (11.6)	32.0 (9.1)	0.02
RAVLT 30 raw score, mean (SD)	4.0 (2.9)	2.9 (3.3)	2.1 (2.3)	0.06
TMT A score (in seconds), mean (SD)	24.7 (11.2)	27.0 (12.8)	32.3 (12.7)	0.05
TMT B score (in seconds), mean (SD)	178.1 (85.1)	182.0 (83.4)	167.5 (95.0)	0.01
COWAT raw score, mean (SD)	33.2 (11.6)	34.8 (11.8)	38.4 (9.6)	0.03
Digit span total numbers recalled, mean (SD)	6.7 (3.2)	6.4 (1.3)	6.0 (1.2)	0.01
Reversed digit span total numbers recalled, mean (SD)	4.2 (1.3)	4.5 (1.1)	3.9 (1.0)	0.05
BVRT A errors' raw score, mean (SD)	7.8 (4.9)	10.7 (3.2)	8.7 (4.7)	0.05
BVRT C errors' raw score, mean (SD)	1.1 (1.6)	1.1 (1.0)	0.7 (1.2)	0.01
Egocentric navigation subtask (pixels), mean (SD)	39.4 (29.9)	78.5 (43.6) [§]	96.7 (30.1) [§]	0.40***
Allocentric navigation subtask (pixels), mean (SD)	73.2 (40.5)	97.7 (32.3) [†]	113.7 (26.5) [‡]	0.36**
Delayed navigation subtask (pixels), mean (SD)	65.7 (46.4)	101.5 (52.3) [†]	110.9 (50.9) [‡]	0.29*
Left hippocampal volume normalized with eTIV, mean (SD)	2276 (685)	2302 (361)	1767 (235)	0.10
Right hippocampal volume normalized with eTIV, mean (SD)	2371 (509)	2223 (436)	1776 (259) [†]	0.19*

Note. MCI = mild cognitive impairment; aMCI $\epsilon 4-/-$ = amnesic MCI $\epsilon 4$ negative; aMCI $\epsilon 4+/-$ = amnesic MCI $\epsilon 4$ heterozygotes; aMCI $\epsilon 4+/+$ = amnesic MCI $\epsilon 4$ homozygotes; MMSE = Mini-Mental State Examination; GDS = Geriatric Depression Scale; RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test; RAVLT 1–6 = trials 1 to 6 total; RAVLT 30 = word recall after 30 minutes; TMT A and B = Trail Making Tests A and B; COWAT = Controlled Oral Word Association Test; BVRT A and C = Benton's Visual Retention Test A and C administration; eTIV = estimated total intracranial volume. Neuropsychological characteristics of the groups. Values are mean (SD) except for gender. Effect sizes indicating the differences among all groups were calculated as Cramér's V for chi-square (gender) and partial eta-squared for ANOVA comparisons (all other variables). For p indicating the level of significance for the size effects are: * $p < .05$. ** $p < .01$. *** $p < .001$. For p indicating the level of significance compared with aMCI $\epsilon 4-/-$ group are: [†] $p < .05$. [‡] $p < .01$. [§] $p < .001$.

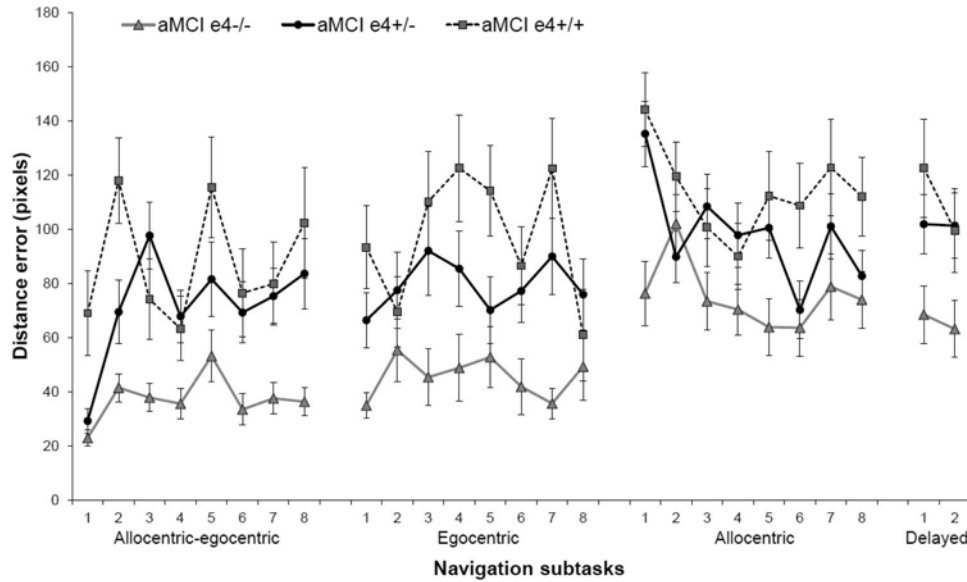


Figure 2. Spatial navigation performance across trials. Mean distance errors from the goal and *SD* are depicted.

delayed ($F(2, 68) = 4.85$; $p = .012$; partial $\eta^2 = 0.29$). Specifically, the aMCI $\epsilon 4+/+$ group exhibited poorer overall navigation accuracy than the aMCI $\epsilon 4-/-$ group in the egocentric, allocentric and delayed subtasks (see Figure 2). In addition, the aMCI $\epsilon 4+/-$ group exhibited poorer overall navigation accuracy than the aMCI $\epsilon 4-/-$ group in the egocentric, allocentric and delayed subtasks. The aMCI $\epsilon 4+/+$ group also exhibited poorer overall navigation accuracy than the aMCI $\epsilon 4+/-$ group in the egocentric subtask, whereas differences in the allocentric and delayed subtasks were not significant (see Table 3).

The main effects for trial in the egocentric and allocentric subtasks were not significant, indicating no significant learning effect across consecutive trials in the sample overall ($F(1, 476) = 0.06$; $p = .812$; partial $\eta^2 = 0.02$ and $F(1, 476) = 0.46$; $p = .422$; partial $\eta^2 = 0.02$, for egocentric and allocentric subtasks, respectively). Finally, there were no significant group-by-trial interactions, suggesting no differences in learning between the groups in the egocentric ($F(2, 476) = 0.43$; $p = .650$; partial $\eta^2 = 0.03$) and allocentric ($F(2, 476) = 0.26$; $p = .769$; partial $\eta^2 = 0.06$) subtasks. In the subsequent analyses, we used the same models

while also adding the RAVLT score (sum of Trials 1 to 6) and BVRT score from administration A (total number of errors), respectively, as a covariate to control for free verbal and nonverbal memory recall. This adjustment did not change the results in any spatial navigation subtask.

The linear mixed effects models analyses conducted for women and men separately yielded results similar to those with the overall sample. Specifically, significant main effects for group in both men and women were found in egocentric ($F(2, 36) = 11.76$; $p < .001$; partial $\eta^2 = 0.37$ and $F(2, 28) = 13.92$; $p < .001$; partial $\eta^2 = 0.48$, respectively) and delayed ($F(2, 36) = 4.86$; $p = .016$; partial $\eta^2 = 0.25$ and $F(2, 28) = 6.57$; $p = .007$; partial $\eta^2 = 0.33$, respectively) subtasks. Only in the allocentric subtask the differences between groups were driven mainly by men ($F(2, 28) = 8.16$; $p < .001$; partial $\eta^2 = 0.35$) and not by women ($F(2, 36) = 1.88$; $p = .155$; partial $\eta^2 = 0.20$).

The main effects for trials and for group-by-trial interactions in the linear mixed effects models analyses conducted for women and men separately remained nonsignificant for women ($ps > .50$) and men ($ps > .60$), which mimics the results with the overall sample.

Table 3
Comparisons of Adjusted Mean Error Distances From the Goal Across Groups

(I) Group code	(J) Group code	Egocentric subtask		Allocentric subtask		Delayed subtask	
		Mean difference (I-J)	Effect size	Mean difference (I-J)	Effect size	Mean difference (I-J)	Effect size
aMCI $\epsilon 4-/-$	aMCI $\epsilon 4+/-$	-0.71	0.76***	-0.41	0.50*	-0.63	0.71*
	aMCI $\epsilon 4+/+$	-1.24	1.55***	-0.74	0.91**	-0.85	0.98*
aMCI $\epsilon 4+/-$	aMCI $\epsilon 4+/+$	-0.54	0.64*	-0.33	0.59	-0.22	0.26

Note. aMCI = amnesic Mild Cognitive Impairment; $\epsilon 4-/-$ = APOE $\epsilon 4$ noncarriers; $\epsilon 4+/-$ = APOE $\epsilon 4$ heterozygous carriers; $\epsilon 4+/+$ = APOE $\epsilon 4$ homozygous carriers.

Linear mixed models adjusted for age, gender and education. Mean differences are measured in standard deviation units. Effect sizes were calculated as Cohen's d using standardized mean differences and pooled standard deviation. For p indicating the level of significance for the size effects are: * $p < .05$. ** $p < .01$. *** $p < .001$.

The Role of Hippocampal Volume in the Association Between APOE E4 Genotype and Spatial Navigation in aMCI

In models adjusted for age, gender, and education, the right hippocampal volume accounted for the association between $\epsilon 4$ status and spatial navigation on the allocentric ($F(2, 67) = 1.78$; $p = .170$; partial $\eta^2 = 0.13$) and delayed ($F(2, 67) = 1.22$; $p = .306$; partial $\eta^2 = 0.07$) subtasks, but not on the egocentric subtask ($F(2, 67) = 15.69$; $p < .001$; partial $\eta^2 = 0.34$). Specifically, the aMCI $\epsilon 4+/+$ group still exhibited poorer overall navigation accuracy than the aMCI $\epsilon 4-/-$ group in the egocentric, but not in the allocentric and delayed subtasks (see Figure 2). Further, also the aMCI $\epsilon 4+/-$ group still exhibited poorer overall navigation accuracy than the aMCI $\epsilon 4-/-$ group in the egocentric, but not in the allocentric and delayed subtasks. Differences between aMCI $\epsilon 4+/+$ and aMCI $\epsilon 4+/-$ groups were reduced to the trend in the egocentric subtask, and remained nonsignificant in the allocentric and delayed subtasks (see Table 4).

Using the formula to calculate the proportion of the group difference in adjusted mean value accounted for right hippocampal volume (see values in Tables 3 vs. 4), we found that right hippocampal volume accounted for 50% of the association between being a $\epsilon 4+/+$ carrier (as opposed to $\epsilon 4-/-$ carrier) and spatial navigation on the allocentric subtask, 69% of the association on the delayed subtask, and 4% of the association on the egocentric subtask. Further, right hippocampal volume accounted for 41% of the association between being a $\epsilon 4+/-$ carrier and spatial navigation on the allocentric subtask, 33% of the association on the delayed subtask, and 1% of the association on the egocentric subtask.

The main effects for trial in the egocentric ($F(1, 469) = 0.38$; $p = .540$; partial $\eta^2 = 0.02$) and allocentric ($F(1, 469) = 0.14$; $p = .708$; partial $\eta^2 = 0.02$) subtasks, as well as the group-by-trial interactions in the egocentric ($F(2, 469) = 0.06$; $p = .938$; partial $\eta^2 = 0.05$) and allocentric ($F(2, 469) = 0.50$; $p = .607$; partial $\eta^2 = 0.05$) subtasks, remained nonsignificant.

Discussion

We examined the influence of APOE $\epsilon 4$ genotype on spatial navigation using a computerized version of the human variant of the Morris Water Maze in patients with amnesic MCI (aMCI). Consistent with our hypothesis, patients with aMCI who carried at

least one APOE $\epsilon 4$ allele performed significantly worse on spatial navigation than their counterparts without this allele irrespective of age, gender, education, and degree of verbal and nonverbal memory impairment. Further, spatial navigation in this aMCI sample was sensitive to the influence of APOE $\epsilon 4$ in a dose-dependent manner, particularly in the egocentric (body-centered) type of navigation, whereby APOE $\epsilon 4$ homozygotes were more impaired than APOE $\epsilon 4$ heterozygotes and APOE $\epsilon 4$ noncarriers.

The results for allocentric (world-centered) navigation as a function of APOE $\epsilon 4$ categorization were not significant. One possibility is that these results were affected by the floor effect. Specifically, the APOE $\epsilon 4$ heterozygotes scored rather poorly on this task, recording large distance errors from the goal. Although the APOE $\epsilon 4$ homozygotes scored even more poorly than the APOE $\epsilon 4$ heterozygotes, they sometimes reached the threshold for the magnitude of the error allowed by the program, presumably preventing the difference between these two groups from reaching the threshold for statistical significance.

Overall, these findings map on our previous findings showing poor navigation by APOE $\epsilon 4$ heterozygous carriers with aMCI in the real space (Laczó et al., 2010, 2011) and extend them to an easy-to-use computerized variant that has much greater clinical utility. Furthermore, they show that spatial navigation may be sensitive to the number of APOE $\epsilon 4$ alleles. Therefore, these findings strengthen the notion that APOE genotype is an important determinant of spatial navigation performance in nondemented older adults, possibly in a similar way as it affects spatial attention and spatial working memory (Parasuraman, Greenwood, & Sunderland, 2002; Greenwood, Lambert, Sunderland, & Parasuraman, 2005).

There are notable differences between the studies by Parasuraman et al. (2002) and Greenwood et al. (2005) and our study. Both Parasuraman and Greenwood focused on spatial working memory where the task revolves around the ability to recognize whether a dot on a screen is located on the same (match) or a different (nonmatch) location from an attached location cue dot over a delay of 2 seconds, with reaction time (RT) being the main outcome. The task we used here revolves around the assessment of spatial navigation per se and its two basic components—egocentric (using a start position to find a hidden goal) and allocentric (using a configuration of landmarks in relation to the position of the hidden goal). Also, by using the human analogue of the Morris Water Maze, the subjects are asked to imagine navigating themselves

Table 4
Comparisons of Adjusted Mean Error Distances From the Goal Across Groups Controlled for Right Hippocampal Volume

(I) Group code	(J) Group code	Egocentric subtask		Allocentric subtask		Delayed subtask	
		Mean difference (I-J)	Effect size	Mean difference (I-J)	Effect size	Mean difference (I-J)	Effect size
aMCI $\epsilon 4-/-$	aMCI $\epsilon 4+/-$	-0.70	0.75***	-0.24	0.29	-0.42	0.47
	aMCI $\epsilon 4+/+$	-1.19	1.48***	-0.37	0.46	-0.26	0.30
aMCI $\epsilon 4+/-$	aMCI $\epsilon 4+/+$	-0.49	0.57	-0.14	0.25	-0.16	0.19

Note. aMCI = amnesic Mild Cognitive Impairment; $\epsilon 4-/-$ = APOE $\epsilon 4$ noncarriers; $\epsilon 4+/-$ = APOE $\epsilon 4$ heterozygous carriers; $\epsilon 4+/+$ = APOE $\epsilon 4$ homozygous carriers.

Linear mixed models adjusted for age, gender, education, and right hippocampal volume. Mean differences are measured in standard deviation units. Effect sizes were calculated as Cohen's d using standardized mean differences and pooled standard deviation. For p indicating the level of significance for the size effects are: * $p < .05$. ** $p < .01$. *** $p < .001$.

within a defined space (or an arena). Finally, we were interested in spatial navigation accuracy rather than time to completion to minimize the influence of spatial attention and psychomotor speed. Therefore, this study provides a new view of the utility of spatial tasks in the examination of the association between APOE $\epsilon 4$ and cognitive function.

Our findings are in line with research indicating that spatial navigation may be an important indicator of cognitive impairment. Notably, AD patients have approximately 3–4 times higher prevalence of APOE $\epsilon 4$ genotype compared to the general population, and APOE $\epsilon 4$ is a significant risk factor for conversion from MCI to AD (Xu et al., 2013). Future research should investigate spatial navigation impairment as an important indicator of cognitive impairment among individuals with APOE $\epsilon 4$.

Right hippocampal volume was decreased in APOE $\epsilon 4$ homozygous carriers, which is consistent with studies reporting a greater atrophy of the hippocampus among nondemented APOE $\epsilon 4$ carriers (Farlow et al., 2004; den Heijer et al., 2002). Because the hippocampus is known to play a major role in spatial navigation (Astur et al., 2002; Aguirre & D'Esposito, 1999), we hypothesized that its volume loss could be at least partially responsible for spatial navigation impairment in the APOE $\epsilon 4$ carriers. In fact, decreased right hippocampal volume accounted for a substantial portion of the association between APOE $\epsilon 4$ status and poorer allocentric and allocentric delayed navigation accuracy. Specifically, 50% and 69% of the covariate-adjusted effect showing poor navigation on the allocentric and allocentric delayed subtasks among APOE $\epsilon 4$ homozygous carriers was accounted for by differences in right hippocampal volume. In parallel, 41% and 33% of the covariate-adjusted effect for the APOE $\epsilon 4$ heterozygous carriers on the same subtasks was accounted for by right hippocampal volume. This finding is consistent with our hypothesis and with previous evidence for the role of the right hippocampus for allocentric navigation (Feigenbaum & Morris, 2004; Nedejska et al., 2012). Allocentric navigation with the computerized test directly examines functional, but reflects also structural changes of the (primarily right) hippocampus (Gazova et al., 2012).

Combined with the relative simplicity of administration compared to the real-space version, we propose that the computerized test based on the MWM paradigm may be a useful tool for evaluation of spatial navigation deficits and may be a more appropriate cognitive task than traditional tests for examination of the role of APOE in human cognition. However, with respect to study limitations, it should be noted that the real-space and computerized 2-dimensional versions are inherently not fully interchangeable, as the computerized spatial navigation tasks lack vestibular and proprioceptive feedback that is normally available in the real-world navigation tasks and that contributes to successful navigation (Hort et al., 2007). Second, we used a cross-sectional design, which does not allow for tracking aMCI patients for risk of dementia diagnosis. Third, the diagnostic criteria used to define aMCI vary across studies to at least some extent, which reduces generalizability of our findings. Finally, we were unable to evaluate the association between egocentric navigation and parietal cortex, which is associated with poorer egocentric navigation performance in aMCI patients (Weniger et al., 2011). Future studies where these data are available may provide a more refined look at the mechanisms underlying egocentric navigation. Along

the same lines, the relationship between APOE status and egocentric navigation in patients with MCI is still underexplored and should be a focus of future studies.

Conclusion

Our findings indicate that APOE genotype influences spatial navigation in aMCI patients in a computerized version of the HGT, similar to our previous findings with the real-space version of this test, in a dose-dependent manner. Spatial navigation impairment in APOE $\epsilon 4$ carriers with aMCI was independent of demographic variables and neuropsychological profile, but was partially accounted for by differences in right hippocampal volume. Future studies are needed to correlate performance on this test with real life spatial navigation outcomes such as driving impairments, getting lost and misplacing items. If such correlation was demonstrated, this test could serve as a clinical screening tool for evaluation of spatial navigation deficits in people at risk of AD.

References

- Aguirre, G. K., & D'Esposito, M. (1999). Topographical disorientation: A synthesis and taxonomy. *Brain*, *122*, 1613–1628. doi:10.1093/brain/122.9.1613
- Andrieu, S., Ousset, P. J., Coley, N., Ouzid, M., Mathiex-Fortunet, H., & Vellas, B. (2008). GuidAge study: A 5-year double blind, randomized trial of EGb 761 for the prevention of Alzheimer's disease in elderly subjects with memory complaints. I. Rationale, design and baseline data. *Current Alzheimer Research*, *5*, 406–415. doi:10.2174/156720508785132271
- Astur, R. S., Taylor, L. B., Mamelak, A. N., Philpott, L., & Sutherland, R. J. (2002). Humans with hippocampus damage display severe spatial memory impairments in a virtual Morris water task. *Behavioural Brain Research*, *132*, 77–84. doi:10.1016/S0166-4328(01)00399-0
- Berteau-Pavy, F., Park, B., & Raber, J. (2007). Effects of sex and APOE $\epsilon 4$ on object recognition and spatial navigation in the elderly. *Neuroscience*, *147*, 6–17. doi:10.1016/j.neuroscience.2007.03.005
- Cherrier, M. M., Mendez, M., & Perryman, K. (2001). Route learning performance in Alzheimer disease patients. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology*, *14*, 159–168.
- Cramér, H. (1999). *Mathematical methods of statistics (PMS-9)* (Vol. 9). Princeton, NJ: Princeton University Press.
- Cushman, L. A., Stein, K., & Duffy, C. J. (2008). Detecting navigational deficits in cognitive aging and Alzheimer's disease using virtual reality. *Neurology*, *71*, 888–895. doi:10.1212/01.wnl.0000326262.67613.fe
- delpolyi, A. R., Rankin, K. P., Mucke, L., Miller, B. L., & Gorno-Tempini, M. L. (2007). Spatial cognition and the human navigation network in AD and MCI. *Neurology*, *69*, 986–997. doi:10.1212/01.wnl.0000271376.19515.c6
- den Heijer, T., Oudkerk, M., Launer, L. J., Van Duijn, C. M., Hofman, A., & Breteler, M. M. B. (2002). Hippocampal, amygdalar, and global brain atrophy in different apolipoprotein E genotypes. *Neurology*, *59*, 746–748. doi:10.1212/WNL.59.5.746
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., . . . Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, *6*, 734–746. doi:10.1016/S1474-4422(07)70178-3
- Farlow, M. R., He, Y., Tekin, S., Xu, J., Lane, R., & Charles, H. C. (2004). Impact of APOE in mild cognitive impairment. *Neurology*, *63*, 1898–1901. doi:10.1212/01.WNL.0000144279.21502.B7
- Feigenbaum, J. D., & Morris, R. G. (2004). Allocentric versus egocentric spatial memory after unilateral temporal lobectomy in humans. *Neuropsychology*, *18*, 462–472. doi:10.1037/0894-4105.18.3.462

- Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., . . . Dale, A. M. (2002). Whole brain segmentation: Automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, *33*, 341–355. doi:10.1016/S0896-6273(02)00569-X
- Gazova, I., Vlcek, K., Laczó, J., Nedelska, Z., Hyncicova, E., Mokrisova, I., . . . Hort, J. (2012). Spatial navigation—A unique window into physiological and pathological aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *4*, 16. doi:10.3389/fnagi.2012.00016
- Greenwood, P. M., Lambert, C., Sunderland, T., & Parasuraman, R. (2005). Effects of apolipoprotein E genotype on spatial attention, working memory, and their interaction in healthy, middle-aged adults: Results from the National Institute of Mental Health's BIOCARD study. *Neuropsychology*, *19*, 199–211. doi:10.1037/0894-4105.19.2.199
- Hixson, J. E., & Vernier, D. T. (1990). Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *Journal of Lipid Research*, *31*, 545–548.
- Hort, J., Andel, R., Mokrisova, I., Gazova, I., Amlerova, J., Valis, M., . . . Laczó, J. (2014). Effect of donepezil in Alzheimer's disease can be measured by a computerized human analog of the Morris water maze. *Neurodegenerative Diseases*, *13*, 192–196. doi:10.1159/000355517
- Hort, J., Laczó, J., Vyhánek, M., Bojar, M., Bureš, J., & Vlček, K. (2007). Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, *104*, 4042–4047. doi:10.1073/pnas.0611314104
- Jack, C. R., Barkhof, F., Bernstein, M. A., Cantillon, M., Cole, P. E., DeCarli, C., . . . Foster, N. L. (2011). Steps to standardization and validation of hippocampal volumetry as a biomarker in clinical trials and diagnostic criterion for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *7*, 474–485. doi:10.1016/j.jalz.2011.04.007
- Kalová, E., Vlček, K., Jarolímová, E., & Bureš, J. (2005). Allothetic orientation and sequential ordering of places is impaired in early stages of Alzheimer's disease: Corresponding results in real space tests and computer tests. *Behavioural Brain Research*, *159*, 175–186. doi:10.1016/j.bbr.2004.10.016
- Laczó, J., Andel, R., Vlček, K., Macoška, V., Vyhánek, M., Tolar, M., . . . Hort, J. (2011). Spatial navigation and APOE in amnesic mild cognitive impairment. *Neurodegenerative Diseases*, *8*, 169–177. doi:10.1159/000321581
- Laczó, J., Andel, R., Vyhánek, M., Vlcek, K., Magerova, H., Varjassyova, A., . . . Hort, J. (2010). Human analogue of the Morris water maze for testing subjects at risk of Alzheimer's disease. *Neurodegenerative Diseases*, *7*, 148–152. doi:10.1159/000289226
- Laczó, J., Andel, R., Vyhánek, M., Vlcek, K., Magerova, H., Varjassyova, A., . . . Hort, J. (2012). From Morris water maze to computer tests in the prediction of Alzheimer's disease. *Neurodegenerative Diseases*, *10*, 153–157. doi:10.1159/000333121
- Littell, R. C., Milliken, G. A., Stroup, W. W., Wolfinger, R. D., & Schabenberger, O. (2006). *SAS for mixed models*. Cary, NC: SAS Institute Inc.
- Monacelli, A. M., Cushman, L. A., Kavcic, V., & Duffy, C. J. (2003). Spatial disorientation in Alzheimer's disease: The remembrance of things passed. *Neurology*, *61*, 1491–1497. doi:10.1212/WNL.61.11.1491
- Morris, J. C. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology*, *43*, 2412–2414. doi:10.1212/WNL.43.11.2412-a
- Nedelska, Z., Andel, R., Laczó, J., Vlcek, K., Horinek, D., Lisy, J., . . . Hort, J. (2012). Spatial navigation impairment is proportional to right hippocampal volume. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, *109*, 2590–2594. doi:10.1073/pnas.1121588109
- Parasuraman, R., Greenwood, P. M., & Sunderland, T. (2002). The apolipoprotein E gene, attention, and brain function. *Neuropsychology*, *16*, 254–274. doi:10.1037/0894-4105.16.2.254
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, *256*, 183–194. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x
- Singer, J. D., & Willett, J. B. (2003). *Applied longitudinal data analysis: Modeling change and event occurrence*. New York, NY: Oxford University Press. doi:10.1093/acprof:oso/9780195152968.001.0001
- Spiers, H. J., Burgess, N., Maguire, E. A., Baxendale, S. A., Hartley, T., Thompson, P. J., & O'Keefe, J. (2001). Unilateral temporal lobectomy patients show lateralized topographical and episodic memory deficits in a virtual town. *Brain*, *124*, 2476–2489. doi:10.1093/brain/124.12.2476
- Tabachnick, B. G., & Fidell, L. S. (2007). *Using multivariate statistics*. Boston, MA: Allyn & Bacon.
- Weniger, G., Ruhleder, M., Wolf, S., Lange, C., & Irle, E. (2009). Egocentric memory impaired and allocentric memory intact as assessed by virtual reality in subjects with unilateral parietal cortex lesions. *Neuropsychologia*, *47*, 59–69. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.08.018
- Xu, W. L., Caracciolo, B., Wang, H. X., Santoni, G., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2013). Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia among APOE $\epsilon 4\epsilon 4$ carriers. *Journal of Alzheimer's Disease*, *33*, 507–515.
- Yesavage, J. A. (1988). Geriatric Depression Scale. *Psychopharmacology Bulletin*, *24*, 709–711.

Received September 9, 2013

Revision received December 16, 2013

Accepted January 16, 2014 ■



Famous Landmark Identification in Amnestic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease

Katerina Sheardova¹, Jan Laczó^{1,2*}, Martin Vyhnaek^{1,2}, Ross Andel^{1,3}, Ivana Mokrisova^{1,2}, Kamil Vlcek^{4,2}, Jana Amlerova², Jakub Hort^{1,2}

1 International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital Brno, Brno, Czech Republic, 2 Memory Clinic, Department of Neurology, Charles University in Prague, 2nd Faculty of Medicine and University Hospital Motol, Prague, Czech Republic, 3 School of Aging Studies, University of South Florida, Tampa, Florida, United States of America, 4 Department of Neurophysiology of Memory, Institute of Physiology, Academy of Sciences of the Czech Republic, Prague, Czech Republic

Abstract

Background: Identification of famous landmarks (FLI), famous faces (FFI) and recognition of facial emotions (FER) is affected early in the course of Alzheimer's disease (AD). FFI, FER and FLI may represent domain specific tasks relying on activation of distinct regions of the medial temporal lobe, which are affected successively during the course of AD. However, the data on FFI and FER in MCI are controversial and FLI domain remains almost unexplored.

Objectives: To determine whether and how are these three specific domains impaired in head to head comparison of patients with amnestic MCI (aMCI) single domain (SD-aMCI) and multiple domain (MD-aMCI). We propose that FLI might be most reliable in differentiating SD-aMCI, which is considered to be an earlier stage of AD pathology spread out, from the controls.

Patients and Methods: A total of 114 patients, 13 with single domain (SD-aMCI) and 30 with multiple domains (MD-aMCI), 29 with mild AD and 42 controls underwent standard neurological and neuropsychological evaluations as well as tests of FLI, FER and FFI.

Results: Compared to the control group, AD subjects performed worse on FFI ($p = 0.020$), FER ($p > 0.001$) and FLI ($p > 0.001$), MD-aMCI group had significantly worse scores only on FLI ($p = 0.002$) and approached statistical significance on FER (0.053). SD-aMCI group performed significantly worse only on FLI ($p = 0.028$) compared to controls.

Conclusions: Patients with SD-aMCI had an isolated impairment restricted to FLI, while patients with MD-aMCI showed impairment in FLI as well as in FER. Patients with mild dementia due to AD have more extensive impairment of higher visual perception. The results suggest that FLI testing may contribute to identification of patients at risk of AD. We hypothesize that clinical examination of all three domains might reflect the spread of the disease from transentorhinal cortex, over amygdala to fusiform gyrus.

Citation: Sheardova K, Laczó J, Vyhnaek M, Andel R, Mokrisova I, et al. (2014) Famous Landmark Identification in Amnestic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. PLoS ONE 9(8): e105623. doi:10.1371/journal.pone.0105623

Editor: Christian Holscher, University of Lancaster, United Kingdom

Received June 10, 2014; Accepted July 22, 2014; Published August 21, 2014

Copyright: © 2014 Sheardova et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability: The authors confirm that all data underlying the findings are fully available without restriction. All relevant data are within the paper and its supporting information files.

Funding: Funding provided by the European Union Regional Development Fund – Project FNUSA-ICRC (CZ.1.05/1.1.00/02.0123)- JH; Grant Agency of Charles University (74308)- IM; Ministry of Health, Czech Republic - conceptual development of research organization, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic 00064203-JH; Institutional Support of Laboratory Research Grant No. 2/2012 (699002)-JH. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* Email: janlaczó@gmail.com

Introduction

Alzheimer disease (AD) is considered to be a continuum from preclinical stage through the prodromal stage represented by mild cognitive impairment (MCI) syndrome to the dementia syndrome [1,2,3]. The difference between MCI and dementia is in preserved functional capacity of MCI individuals whereas cognitive impairment is present in both stages. It is well accepted that beside the impairment of episodic memory, there are also other cognitive domains affected in early stages of AD, such as semantic memory,

executive functions, attention, language, visuo-constructive skills and spatial navigation [4,5,6,7].

The individuals with MCI form a heterogeneous group, where those with memory impairment – amnestic MCI (aMCI), seem to be more vulnerable to convert to AD with estimated average rate of conversion 12% per year [8]. Some of aMCI subjects present with isolated memory impairment – aMCI single domain (SD-aMCI), while others present with impairment in additional domains to memory – aMCI multiple domain (MD-aMCI) [9]. Individuals with MD-aMCI are more likely to convert to dementia than SD-aMCI subjects [10] and might thus represent a more

advanced stage of AD pathology than SD-aMCI subjects. However, not all of the individuals with aMCI syndrome convert to dementia; some may remain stable or even reverse back to normal cognition. Therefore much effort is spent to identify subjects at higher risk with putative underlying AD pathology who are considered to be at prodromal stages of AD.

Besides the structural and functional neuroimaging, focused on the hippocampus and related structures, and the cerebrospinal fluid assessment of amyloid- β peptide, tau, and phosphorylated tau proteins, specific memory tests play an important role in identification of the high risk MCI subjects. Specifically, “amnesic syndrome of the hippocampal type” [11] seems to be characteristic for prodromal stages of AD [12,13]. Besides clinically well-established episodic memory tests [14], there has been ongoing search for novel instruments aiming even for earlier AD related changes with highest possible sensitivity and specificity.

Higher visual perception, which includes identification and recognition of faces and landmarks as well as recognition of facial emotions, is dependent on the medial temporal lobe structures that are affected early in the course of AD. There is some empirical evidence that these domains might be affected already in the MCI subjects [15,16,17].

Studies on famous faces identification (FFI) report consistently impairment of this domain in subjects with dementia due to AD [18,19,20] while studies with MCI subjects report rather inhomogeneous results [15,16,21,22].

Another domain affected early in patients with AD is recognition of facial emotions (FER) [17,23]. Reports on FER impairment in MCI are controversial [24,25,26,27]. However, evidence favors the hypothesis that worse FER is associated with MCI compared to normal aging [28].

Only very sporadic data exists on famous landmark identification (FLI) in AD – casuistic report is available of an AD patient with impaired discrimination between famous and unknown buildings despite of preserved identification of faces [29]. The single study with FLI in MCI [16] found that MCI subjects were impaired in naming of famous buildings, famous faces, and of well-known objects compared to controls.

The inconsistent results of FLI, FFI and FER impairment in MCI might be the result of different study populations: Some studies compared subgroups of patients with amnesic MCI while the others also included those with non-amnesic MCI. In addition, these studies use different paradigms exploring each specific domain. Some studies rely on testing the naming of famous faces/objects which also involves some semantic processing [15,16] while others use face matching tasks, comparing similarities or differences in facial features or emotions [17,21,22].

Recognizing famous faces, famous landmarks and emotions is probably domain specific task. Imaging studies in cognitively healthy subjects have shown category specific activation in medial temporal structures during tasks with buildings, emotion and famous faces recognition. Parahippocampal/lingual gyri are more responsive to buildings [30]; amygdala and adjacent cortex are activated during emotion recognition [31,32], while the fusiform gyri are preferentially responsive to famous faces [22,33].

Clinical staging of AD corresponds with spread of tau pathology (formation of typical argyrophilic neurofibrillary tangles and neuropil threads within the neurons) characterized in Braak staging [34], where stage I-IV corresponds with the spread of pathology in the direction from transentorhinal and parahippocampal cortices, to hippocampus, fusiform gyrus and beyond [35]. We suggest that the impairment in identification of these domain specific categories (FER, FFI and FLI) could appear based on their structural correlates in a timely manner during the course of AD

following the Braak stages. We have used well defined groups of patients (SD-aMCI, MD-aMCI and mild AD).

The aim of our study was to perform head to head comparison of these three domain specific paradigms relying on various medial temporal lobe structures in well-defined subgroups of aMCI and mild AD and to assess whether these tests can reliably distinguish SD-aMCI and MD-aMCI from controls. Based on the domain specific structural correlates, we expected that all 3 tasks will be affected in mild AD, while only FER and FLI would be impaired in aMCI compared to controls. Assuming that SD-aMCI might be an earlier stage of AD pathology than MD-aMCI, we hypothesize that FLI, which is relying on the parahippocampal gyrus, a brain region affected very early in the course of AD, might be more reliable in distinguishing SD-aMCI from controls.

Materials and Methods

1. Participants

The study was approved by the institutional ethics committee of University Hospital Motol and all participants provided a written informed consent. In demented people a research consent form was approved and signed on the patient's behalf by the caregiver. A total of 114 subjects were recruited at the Memory Clinic of the University Hospital Motol, 29 patients with mild AD, 43 patients with aMCI (13 SD-aMCI and 30 MD-aMCI), and 42 cognitively healthy controls. Cognitively healthy participants were recruited from the older adults attending University of the Third Age at Charles University in Prague or from relatives of patients of the Memory Clinic, Motol University Hospital in Prague. Subjects with memory complaints, history of neurological or psychiatric disease, psychiatric medication usage, or abnormal neurological examination including gait or movement difficulties were not included. Participants meeting DSM IV-TR criteria for dementia, Petersen's criteria for MCI [36] or scoring more than 1.5 SD below the age- and education-adjusted norms on neuropsychological examination were not included into the control group. MCI and AD subjects were referred to the clinic by general practitioners, neurologists, psychiatrists, and geriatricians. AD patients met the NINDS ADRDA diagnostic criteria and all participants with aMCI met published revised clinical criteria for MCI [36] including memory problem reported by patient or caregiver, generally intact activities of daily living, evidence of cognitive dysfunction with predominant memory involvement on neuropsychological testing, and absence of dementia. The aMCI patients scored in memory tests 1.5 standard deviation points below the mean of age- and education-adjusted norms. The aMCI subjects were further classified into SD-aMCI and MD-aMCI. SD-aMCI patients had an isolated memory deficit. Cognitive impairment in attention and executive function, language skills, or visuospatial skills in addition to memory impairment was used to classify subjects as having MD-aMCI. Patients with a Hachinski Ischemic Scale score ≤ 4 [37] or with a history of other neurological or psychiatric disorders including depression – scoring ≤ 5 in the short 15 items Geriatric depression scale [38] were not included in the study. All participants underwent standard neurological and laboratory evaluations, 1.5T magnetic resonance brain imaging, clinical scaling Mini Mental State Examination (MMSE) [39] and complex neuropsychological testing. Patients with extensive vascular changes – Fazekas score 3 [40], lacunar stroke, meningioma or other severe structural pathology on brain MRI were excluded from the study.

2. Neuropsychological evaluation

The neuropsychological battery was covering 1) memory, measured by Auditory Verbal Learning Test trials 1–6 and the Auditory Verbal Learning Test Delayed Recall [41,42], Rey-Osterrieth Complex Figure Recall condition [43] and modified version of FCSRT called Enhanced Cued Recall (ECR test in Czech validated version) [13,44]; 2) attention/processing speed, measured with the Digit Span Backwards [45] and Trail Making Test A [46]; 3) executive functions, measured with the Trail Making Test B [46] and Controlled Oral Word Association (COWAT) test [47]; 4) language, measured with the Boston Naming Test [48]; and 5) visuospatial functions measured with the Rey-Osterrieth Complex Figure Copy condition [43]. The score for each domain was expressed as a unit weighted composite score from the relevant tests. The Trail Making Test subtasks, which are expressed in seconds to completion, were reverse scored before the means were generated. Boston Naming Test scores were used only for MCI patient classification. The MMSE was administered to measure global cognitive functions.

3. Test of famous faces identification

This test was adapted from Keane's study [49] and adjusted for a Czech population [50]. Faces of 10 highly famous persons (politicians, actors, musicians, etc.) and 10 unfamiliar faces were presented to the subjects in a fixed pseudo-random order. We used pictures of famous people from visual media. For each face, the participant decided whether the person was familiar or not. The performance was measured by the number of faces correctly recognized as familiar or unfamiliar (correct rejections) with possible scores ranging from 0–20. The battery of famous faces was composed only from Czech personalities. The test was administered by a single qualified test administrator to avoid interrater variability.

4. Test of famous landmarks identification (Fig.1)

The famous objects were depicted considering Czech generally well known buildings and international buildings well-known within the Czech population. Identification of these objects was previously tested on a set of elderly cognitively healthy volunteers. Items which were not recognized by 20% or more of the volunteers were not included in the test. The administration of the test was fully computer based to avoid interrater variability.



Figure 1. Test of famous landmarks identification. Illustration of two famous places for the Czech population and two similar but unfamiliar places. For each place, the participant decided whether the place was familiar or not.

doi:10.1371/journal.pone.0105623.g001

Pictures of 25 highly famous places worldwide (buildings, bridges, statues etc.) and 25 matched pictures of unfamiliar places were presented in a fixed pseudo-random order. For each place, the participant decided whether the place was generally familiar or not. Each correctly recognized place as familiar or unfamiliar (correct rejections) was scored with one point – score range 0-50.

5. Test of facial emotions recognition

Pictures from the Ekman and Friesen series [51] representing five basic emotions, i.e., happiness, anger, sadness, fear and disgust were used to measure recognition of facial emotions. Each category of the five emotions was presented by using five pictures of different faces. The description of each emotion was printed under each picture in a random order in multiple choices. The participants were asked to point to the emotion which correlated best with the facial expression shown above. There were 25 trials (five for each emotion) with possible scores ranging from 0–25. The emotions were randomly presented and no target picture was used more than once.

6. Statistical evaluation

Inferential statistics involved a one-way analysis of variance (ANOVA) to evaluate between-group differences in age, MMSE, and neuropsychological tests. The χ^2 test was used to evaluate differences in proportions (gender). The between-group differences in the main analyses with FFI, FER and FLI were evaluated using a general linear model (GLM). As the groups differed in the level of education, education was used as a covariate in these models. In the second GLM model we controlled for global cognitive functioning by adding a MMSE score to the previous model. All post hoc analyses were carried out with the Sidak test.

In the correlation analyses, first, zero-order Pearson correlation with Holm-Bonferroni correction for multiple comparisons was used to assess the relationship between the FFI, FER and FLI and neuropsychological tests. Subsequently, partial Pearson correlation with Holm-Bonferroni correction was used to control for the effect of group membership. Due to low variability of the scores across the groups, we used all participants within one correlation analysis. This step did not affect the results. The significance level was set at two-tailed 0.05. All analyses were run using SPSS 13.0 for Windows.

Results

The groups did not differ in age ($F[3,110] = 2.11$; $p = 0.103$) and gender ($\chi^2(3) = 3.03$; $p = 0.387$), but in education ($F[3,110] = 8.65$; $p > 0.001$), specifically AD ($p > 0.001$) and SD-aMCI ($p = 0.023$) had less years of education than the control group. The demographical and neuropsychological characteristics are presented in Table 1.

There was a moderate positive correlation between FER and FLI, and a low positive correlation between FFI and FLI and between FFI and FER. Correlations between FFI, FER, FLI, MMSE and cognitive domains are presented in Table 2. When we controlled for a group membership in the correlation analyses, only a low positive correlation between FER and FFI and between FER and FLI together with a moderate positive correlation between FLI and MMSE remained significant; see Table 2.

In the main GLM analysis controlling for education, we found significant main effects for group in FFI ($F[3,109] = 3.54$; $p = 0.017$), FER ($F[3,109] = 12.00$; $p > 0.001$) and FLI ($F[3,109] = 15.60$; $p > 0.001$) tests. Specifically, the SD-aMCI was impaired only in FLI ($p = 0.028$) compared to the control group. Further, the MD-aMCI had lower performance in FLI ($p = 0.002$)

Table 1. Demographic characteristics of the groups.

	Controls (n = 42)	SD-aMCI (n = 13)	MD-aMCI (n = 30)	mild AD (n = 29)	P value	Effect size
Age	71.55 (4.95)	72.62 (7.68)	71.93 (9.18)	74.41 (8.44)	0.103 ^a	0.054 ^c
Sex W/M	25/17 (0.60)	9/4 (0.69)	13/17 (0.43)	17/12 (0.59)	0.387 ^b	0.162 ^d
Education	15.79 (2.59)	13.23 (2.89)*	14.83 (3.44)	12.59 (2.21)***	> 0.001 ^a	0.190 ^c
MMSE	28.54 (1.44)	27.04 (2.32)	26.02 (2.86)***	19.79 (3.26)***	> 0.001 ^a	0.617 ^c
FCSRT	15.88 (0.33)	12.25 (2.71)	13.81 (3.03)*	9.00 (1.41)***	> 0.001 ^a	0.362 ^c
AVLT 1-6	58.41 (12.15)	30.75 (9.71)***	29.00 (6.57)***	30.0 (2.83) ***	> 0.001 ^a	0.701 ^c
AVLT 30	10.18 (3.38)	1.25 (1.49)***	2.24 (1.64)***	0.50 (0.71) ***	> 0.001 ^a	0.752 ^c
ROCF - R	18.38 (6.17)	6.80 (4.10)***	8.95 (5.16)***	1.50 (2.12)***	> 0.001 ^a	0.501 ^c
DSB	4.94 (0.97)	4.50 (1.41)	4.19 (1.66)	4.50 (0.71)**	0.003 ^a	0.193 ^c
TMT A	40.68 (8.72)	45.63 (30.66)	60.14 (23.80)	65.00 (32.53)**	0.001 ^a	0.172 ^c
TMT B	87.56 (19.74)	113.75 (36.51)	186.62 (119.79)**	355.00 (205.06)***	> 0.001 ^a	0.353 ^c
COWAT	43.24 (11.86)	37.88 (9.99)	30.76 (10.40)**	25.50 (7.78)***	> 0.001 ^a	0.249 ^c
ROCF - C	31.76 (1.79)	31.88 (2.03)	26.95 (5.24)*	16.75 (9.55)***	> 0.001 ^a	0.448 ^c
BNT err.	2.50 (1.89)	5.25 (2.44)	6.19 (3.81)*	12.40 (5.76)***	> 0.001 ^a	0.800 ^c
FFI	18.61 (1.48)	18.38 (1.66)	17.66 (2.72)	16.79 (2.90)*	0.017	0.098 ^c
FER	21.93 (2.23)	20.00 (2.20)	20.03 (2.54)	17.13 (4.02)***	> 0.001	0.223 ^c
FLI	42.27 (3.79)	37.62 (4.25)*	37.90 (4.72)**	33.17 (5.91)***	> 0.001	0.317 ^c

Mean values (SD); Auditory Verbal Learning Test (AVLT) trials 1–6 and AVLT Delayed Recall (AVLT 30), Rey-Osterrieth Complex Figure Copy (ROCF - C) and Recall (ROCF - R), Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) total recall, Digit Span Backward (DSB), Trail Making Test (TMT) A and B, Controlled Oral Word Association (COWAT), Boston Naming Test errors (BNT err.); one-way ANOVA - between-group differences.

^aANOVA, ^bX² test, ^cPartial eta², ^dCramér's V, * p > .05, ** > .01, *** > .001 (compared to the control group) Note: Partial eta² of 0.2 corresponds to Cohen's d of 1.0 with our sample size, Cramér's V of about 0.175 corresponds to Cohen's d of 0.356.

doi:10.1371/journal.pone.0105623.t001

compared to the control group. Differences between the MD-aMCI and the control group in FER approached statistical significance (p = 0.053). Finally, the AD group had lower performance in all three main tests, FFI (p = 0.020), FER (p > 0.001) and FLI (p > 0.001), compared to the control group. There were no differences between the SD-aMCI and MD-aMCI groups. For the differences in the performance among the groups see in Figure 2, 3, 4. In the second GLM analysis controlling for education and MMSE score, the main significant effect remained for the FLI (F[3,108] = 5.97; p = 0.001) and FER (F[3,108] = 5.38; p = 0.002) tests, but not for the FFI (F[3,108] = 2.21; p = 0.091). Specifically, the differences between the SD-aMCI and the control

group approached statistical significance in FLI (p = 0.057). Further, the differences between the MD-aMCI and the control group remained significant for FLI (p = 0.013), but not for FER (p = 0.083). Finally, the differences between the AD and the control group remained significant for FER (p = 0.001) and FLI (p = 0.001) tests. The differences between the SD-aMCI and MD-aMCI groups remained non-significant.

Discussion

The findings indicate that SD-aMCI patients performed significantly worse than controls on FLI but not on FER and

Table 2. Correlations of FFI, FER and FLI with cognitive domains (EGM – correlations controlled for effect of group membership).

		FFI	FER	FLI
MMSE	EGM	0.127	0.114	0.407**
		0.313*	0.411**	0.681***
memory	EGM	0.220	0.171	0.139
		0.370**	0.438**	0.531***
attention	EGM	0.248	0.248	0.177
		0.309*	0.333*	0.299*
executive	EGM	0.092	0.228	0.245
		0.247	0.425**	0.511***
visuospatial	EGM	20.094	20.110	0.228
		0.104	0.181	0.504***

* p > 0.05, ** > 0.01, *** > 0.001 values in bold indicate significant correlations after Holm-Bonferroni correction for multiple comparisons. The tests used for testing each cognitive domain are closely described in the methods. doi:10.1371/journal.pone.0105623.t002

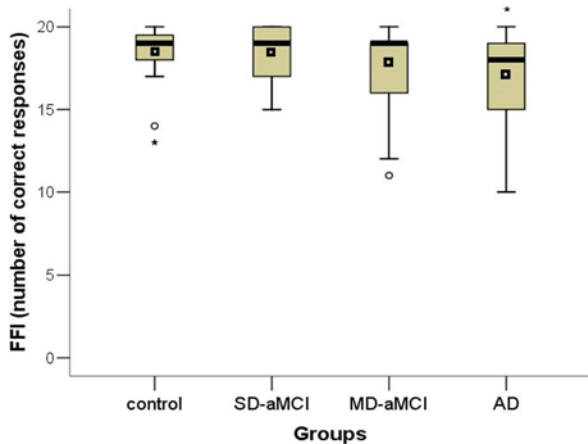


Figure 2. Differences across groups in the FFI test. The total number of faces correctly recognized as familiar or unfamiliar (correct rejections) in each group is depicted. * $p < 0.05$. Note: mean, median and interquartile ranges characterise performance of each group. FFI = Test of famous faces identification, SD-aMCI = single domain amnesic mild cognitive impairment, MD-aMCI = multiple domain amnesic mild cognitive impairment, AD = Alzheimer's disease dementia. doi:10.1371/journal.pone.0105623.g002

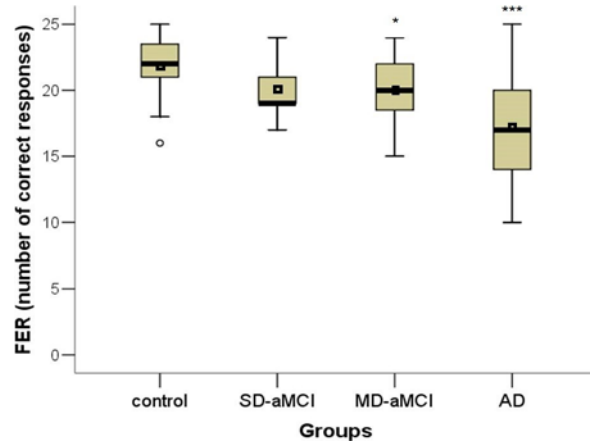


Figure 3. Differences across groups in the FER test. The total number of correctly recognized groups in the FER test. The total number of correctly recognized emotions in each group is depicted. * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$. Note: mean, median and interquartile ranges characterise performance of each group. FER = Test of facial emotions recognition, SD-aMCI = single domain amnesic mild cognitive impairment, MD-aMCI = multiple domain amnesic mild cognitive impairment, AD = Alzheimer's disease dementia. doi:10.1371/journal.pone.0105623.g003

FFI, MD-aMCI scored worse on FLI and approached statistical significance in FER performance. Further, AD patients exhibited impairment in all 3 visual domains. The findings could not be explained by differences in education but were partially modified by MMSE.

In our previous work we have shown that FER but not FFI may be impaired in MD-aMCI and that neither FER nor FFI is impaired in SD-aMCI [27] which is consistent with the results of this study using different patients' cohort. Similar finding was reported from the study of University of California Los Angeles, which also compared two groups of aMCI subtypes [26]. However, FLI seems to be impaired in both SD-aMCI as well as MD-aMCI group of patients compared to controls and no differences in FLI performance seem to be present between SD-aMCI and MD-aMCI patients. This suggests that FLI could be helpful in combination with other scales in cognitive screening for aMCI in geriatric population.

On the contrary, impairment of FFI does not seem to be very sensitive for MCI. Studies with face matching tasks in MCI subjects suggested no differences in the number of correct answers, but only longer completion time when compared to normal controls [21,22]. This is consistent with our results where no impairment of FFI compared to controls was found in any of the aMCI subtype and both, SD-aMCI as well as MD-aMCI group, performed similarly when compared with each other.

On the other hand, the Barcelona group [15] reported that slight FFI impairment may be predictive of dementia due to AD developed 2 years later and the Cambridge group did report impairment of FFI in MCI [16]. The different results can be explained by using of different paradigm. Both studies relay the testing of these categories on naming faces and/or buildings, which involves a complex processing network including involvement of stored semantic knowledge about the people or buildings. Psychological studies have suggested that the task of fully identifying and naming a famous person is achieved by a cascade of sequential processing stages [52]: the pre-semantic stage, when recognition of famous faces is impaired only in the visual domain, the semantic stage, when loss of biographical information about known people (person-specific semantics) occurs regardless of the

stimulus modality; and the post-semantic lexical retrieval stage, when name retrieval is impaired but semantic information is retrieved correctly. In our study however, subjects did not name the faces/buildings, they were just deciding whether the presented item was famous or not. This is similar to paradigm used in a different Cambridge study [19], which indicated that pure recognition and sense of familiarity can occur independently of accessing semantic information.

Results of our present study show that impairment of FLI is present in aMCI subjects and it can discriminate both aMCI subtypes from controls. There are very few studies on recognizing famous or familiar buildings or landmarks in AD and MCI [16,29]; the results of these studies correspond with our findings of

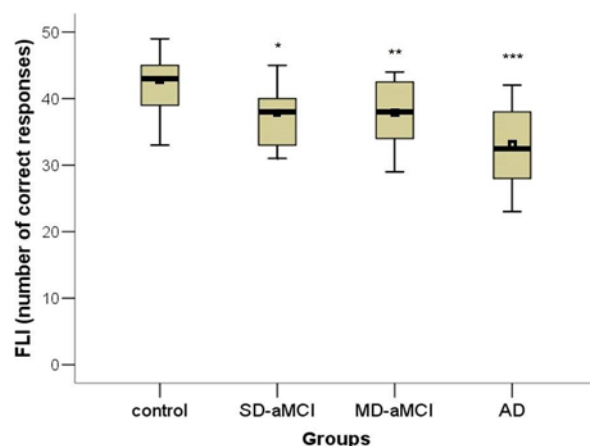


Figure 4. Differences across groups in the FLI test. The total number of correctly recognized places as familiar or unfamiliar (correct rejections) in each group is depicted. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. Note: mean, median and interquartile ranges characterise performance of each group. FLI = Test of famous landmarks identification, SD-aMCI = single domain amnesic mild cognitive impairment, MD-aMCI = multiple domain amnesic mild cognitive impairment, AD = Alzheimer's disease dementia. doi:10.1371/journal.pone.0105623.g004

FLI impairment in AD as well as in MCI and to a more pronounced FLI than FFI impairment in these subjects [53].

According to the literature the FLI, FER and FFI depends on various anatomical structures [17,21,30,31,32,54] therefore the differences in the impairment of specific domains among the groups of patients with different severity of cognitive impairment might be caused by distinct neuropathological correlates involved in each paradigm. According to Braak and Braak [35], underlying AD pathology spreads gradually; affecting medio-temporal structures in the typical order and clinical staging corresponds with tau pathology and Braak staging [34]. Our results could be interpreted in this context. FLI refers to parahippocampal/lingual gyri [30].

Lesion of the parahippocampal gyrus may lead to inability to recognize salient environmental landmarks during spatial navigation and may thus cause significant spatial navigation deficits [54].

Transentorhinal cortex, a part of parahippocampal gyrus is the first affected by the AD pathology. This corresponds with a view that SD-aMCI is an earlier stage than MD-aMCI, where besides

FLI also FER is impaired. FER depends on the function of the amygdala [31,32] which is affected later in the course of AD [35]. Spreading of the pathology beyond the mesiotemporal structures in subjects with dementia would correspond to our observation that FFI impairment relying on more lateral regions within temporal neocortex [17,21] was present together with FLI and FER impairment only in demented subjects.

Our study shares limitation with similar studies in the field which is the absence of neuroimaging correlates. Further, we used a relatively small sample size, which could also influence the results. Especially, due to the small sample size we failed to find differences between SD-aMCI and MD-aMCI groups in FER, although MD-aMCI patients seem to be impaired unlike SD-aMCI patients when compared to the control group. We could not exclude problems with familiarity assessment as an influencing factor, similarly like the other studies on familiarity cited in this article. We acknowledge that some studies in aMCI reported difficulties with assessing familiarity in these subjects [55] and over-reliance on familiarity as well [56]. However other studies did not find impaired familiarity-based recognition in contrary to impaired recognition based on recollection in MCI subjects, suggesting that recollection and familiarity might be independent processes associated with distinct anatomical substrates [57,58]. PET studies also show that the distinction of famous and non-famous stimuli independently of its category [30,59,60,61] relies on anterior temporal pole, which as a part of associative neocortex is affected later in the course of AD pathology spread out (Braak IV). This might suggest that the statistical differences observed in aMCI subjects reflect the domain specific differences in the task rather than difficulties in familiarity assessment. We cannot also exclude a ceiling effect in the FFI task, which could cover up some of the group differences in performance within this task. The selection of participants is limited because the diagnosis of aMCI was based only on a complex neuropsychological examination and no imaging or biochemical biomarkers were used. Therefore we could not exclude subjects which would not convert to AD in a short time.

However, this study has potential implications for future research. We have introduced a new paradigm on famous landmark identification which allows direct comparison with analogical paradigm described in Keane's study [49] on identification of famous faces. This is to our knowledge the first head to head comparison of these 3 paradigms, which allows interpretation of the usefulness of each paradigm for distinguishing aMCI patients from the controls. The tasks of FLI, FER and FFI probably involve segregated neurocognitive networks part of

which are affected in prodromal stages of AD and future research is needed to test this hypothesis. Especially studies with the employment of functional neuroimaging would be of a great advantage. The early spread-out of pathology through the visual ventral stream is a specific feature for AD therefore assessment of these domains could also help in early differential diagnosis of AD versus other forms of dementia such as frontotemporal lobar degeneration where ventral visual stream is spared and diffuse Lewy body disease where dorsal visual stream is early involved.

Another important future implication for research would be to assess how FLI impairment correlates with real spatial navigation difficulties. Spatial orientation difficulties is a well-known and stressful feature reported by caregivers of individuals with dementia due to AD and impairment in spatial navigation is one of the early markers of MCI due to AD pathology while it correlates with hippocampal type of memory impairment [62] and with right hippocampal volume [63]. FLI is related to the ability of recognizing landmarks important for navigation. Recent findings indicated that learning and subsequent recalling or recognition of landmarks or famous places may not be dependent on the way how and in which environment they were perceived. In the study addressing this issue [64] similar results were found when landmarks or places visited by subjects were learned in the real-world and virtual environment, respectively, and also when they were subsequently recalled or recognized from photographs and video clips. The more unique an object is within an environment and the more it is perceived as having a stable spatial position, the more likely it is that it will be used as a landmark. Objects rated as more stable (larger and less "portable") automatically evoked landmark-based neural processes in the study subjects [65]. In line with this, it has also been shown that making spatial judgments with reference to stable environmental objects (e.g., a large buildings) compared with unstable objects (e.g., a ball) elicit greater activity in navigationally relevant medial parietal and temporal brain regions, including the hippocampus (for review see [66,67]). Objects included in our FLI test fulfil both of these criteria (shape uniqueness and stability) hence could be relevant for testing one part of complex spatial navigation behaviour used in. Objects used for navigation in the neighbourhood and town are usually landmarks learned long time ago. Therefore difficulties in recognizing them as familiar could be part of the problem everyday navigation scenario of AD subjects. Establishing the relationship between FLI and spatial navigation impairment might confirm the usefulness of FLI in assessment in MCI at high risk for conversion to AD dementia. The practical implication may be that being impaired in the FLI can reflect the difficulties with orientation in the real environment, which may contribute to driving impairments and getting lost.

Conclusions

Our results suggest that the tasks with recognizing famous landmarks, facial emotions and familiar faces involve segregated neurocognitive networks and might be impaired in a time order in relation to the course of AD. Since these tests refer to different brain structures which are considered to be related to various stages of the disease, assessment of FLI, FER and FFI may provide valuable clinical information indirectly reflecting underlying pathology. Future research is needed to match pathological changes, test performance and longitudinal data.

Acknowledgments

We would like to thank J. Cerman, O. Lerch and H. Markova for help with data collection.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: JL MV KV JA JH. Performed the experiments: IM MV. Analyzed the data: KS RA JA. Contributed

reagents/materials/analysis tools: KV JL. Contributed to the writing of the manuscript: KS JL MV RA KV IM JA JH.

References

- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, et al. (2011) Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement* 7: 280–292. doi: 10.1016/j.jalz.2011.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, et al. (2011) The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement* 7: 270–9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, et al. (2011) The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement* 7: 263–9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
- Hodges JR, Patterson K (1995) Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications. *Neuropsychologia* 33: 441–459. doi: 10.1016/0028-3932(94)00127-B.
- Dudas RB, Clague F, Thompson SA, Graham KS, Hodges JR (2005) Episodic and semantic memory in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 43: 1266–1276. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2004.12.005.
- Baudic S, Barba GD, Thibaudet MC, Smaghe A, Remy P, et al. (2006) Executive function deficits in early Alzheimer's disease and their relations with episodic memory. *Arch Clin Neuropsychol* 21: 15–21.
- Kertesz A, Appell J, Fisman M (1986) The dissolution of language in Alzheimer's disease. *Can J Neurol Sci* 13: 415–418.
- Petersen RC, Morris JC (2003) Clinical features. In: Petersen RC, editor. *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease*. New York: Oxford University Press. pp. 15–40.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, et al. (2001) Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 58: 1985–1992. doi: 10.1001/archneur.58.12.1985.
- Tabert MH, Manly JJ, Liu X, Pelton GH, Rosenblum S, et al. (2006) Neuropsychological Prediction of Conversion to Alzheimer Disease in Patients With Mild Cognitive Impairment. *Arch Gen Psychiatry* 63: 916–924.
- Dubois B, Albert ML (2004) Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol* 3: 246–248. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00710-0.
- Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, Fabrigoule C, Pasquier F, et al. (2007) Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology* 69: 1859–1867. doi: 10.1212/01.wnl.0000279336.36610.f7.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. (2007) Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 6: 734–746. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70178-3.
- Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R (1988) Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 38: 900–903.
- Estevez-Gonzalez A, Garcia-Sanchez C, Boltes A, Otermer P, Pascual-Sedano B, et al. (2004) Semantic Knowledge of Famous People in Mild Cognitive Impairment and Progression to Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 17: 188–195. doi: 10.1159/000076355.
- Ahmed S, Arnold R, Thompson SA, Graham KS, Hodges JR (2008) Naming of objects, faces and buildings in mild cognitive impairment. *Cortex* 44: 746–752. doi: 10.1016/j.cortex.2007.02.002.
- Roudier M, Marcie P, Grancher AS, Tzortzis C, Starkstein S, et al. (1998) Discrimination of facial identity and of emotions in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 154: 151–158. doi: 10.1016/S0022-510X(97)00222-0.
- Hodges JR, Salmon DP, Butters N (1993) Recognition and naming of famous faces in Alzheimer's disease: a cognitive analysis. *Neuropsychologia* 31: 775–788.
- Greene JDW, Hodges JR (1996) Identification of famous faces and famous names in early Alzheimer's disease - Relationship to anterograde episodic and general semantic memory. *Brain* 119: 111–128. doi: 10.1093/brain/119.1.111.
- Thompson SA, Graham KS, Patterson K, Sahakian BJ, Hodges JR (2002) Is knowledge of famous people disproportionately impaired in patients with early and questionable Alzheimer's disease? *Neuropsychology* 16: 344–358. doi: 10.1037//0894-4105.16.3.344.
- Lim TS, Lee HY, Barton JJS, Moon SY (2011) Deficits in face perception in the amnesic form of mild cognitive impairment. *J Neurol Sci* 309: 123–127. doi: 10.1016/j.jns.2011.07.001.
- Teipel SJ, Bokde ALW, Born C, Meindl T, Reiser M, et al. (2007) Morphological substrate of face matching in healthy ageing and mild cognitive impairment: a combined MRI-fMRI study. *Brain* 130: 1745–1758. doi: 10.1093/brain/awm117.
- Bucks RS, Radford SA (2004) Emotion processing in Alzheimer's disease. *Aging Ment Health* 8: 222–232. doi: 10.1080/13607860410001669750.
- Spoletini I, Marra C, Di Iulio F, Gianni W, Sancasario G, et al. (2008) Facial emotion recognition deficit in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 16: 389–398. doi: 10.1097/JGP.0b013e318165dbce.
- Weiss EM, Kohler CG, Vonbank J, Stadelmann E, Kemmler G, et al. (2008) Impairment in emotion recognition abilities in patients with mild cognitive impairment, early and moderate Alzheimer disease compared with healthy comparison subjects. *Am J Geriatr Psychiatry* 16: 974–980. doi: 10.1097/JGP.0b013e318186bd53.
- Teng E, Lu PH, Cummings JL (2007) Deficits in facial emotion processing in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 23: 271–279. doi: 10.1159/000100829.
- Varjassyova A, Horinek D, Andel R, Amlerova J, Laczko J, et al. (2013) Recognition of facial emotional expression in amnesic mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 33: 273–280. doi: 10.3233/JAD-2012-120148.
- McCade D, Savage G, Naismith SL (2011) Review of emotion recognition in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 32: 257–266. doi: 10.1159/000335009.
- Rosenbaum RS, Gao F, Richards B, Black SE, Moscovitch M (2005) "Where to?" Remote Memory for Spatial Relations and Landmark Identity in Former Taxi Drivers with Alzheimer's Disease and Encephalitis. *J Cogn Neurosci* 17: 446–462.
- Gorno-Tempini ML, Price CJ (2001) Identification of famous faces and buildings: a functional neuroimaging study of semantically unique items. *Brain* 124: 2087–2097. doi: 10.1093/brain/124.10.2087.
- Young AW, Hellawell DJ, Van De Wal C, Johnson M (1996) Facial expression processing after amygdalotomy. *Neuropsychologia* 34: 31–39. doi: 10.1016/0028-3932(95)00062-3.
- Adolphs R (2002) Recognizing emotion from facial expressions: psychological and neurological mechanisms. *Behav Cogn Neurosci Rev* 1: 21–62.
- Kanwisher N, McDermott J, Chun MM (1997) The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci* 17: 4302–4311.
- Nelson PT, Alafuzoff I, Bigio EH, Bouras C, Braak H, et al. (2012) Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. *J Neuropathol Exp Neurol* 71: 362–81. doi: 10.1097/NEN.0b013e31825018f7.
- Braak H, Braak E (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-Related changes. *Acta Neuropathol* 82: 239–259.
- Petersen RC, Ivnik RJ, Boeve BF, Knopman DS, Smith GE, et al. (2004) Outcome of clinical subtypes of mild cognitive impairment. *Neurology* 62: A295.
- Hachinski VC (1983) Differential diagnosis of Alzheimer's dementia: multi-infarct dementia. In: Riseberg B, editor. *Alzheimer's disease*. New York: Free Press. pp. 188–192.
- Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, et al. (1983) Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 17: 37–49.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12: 189–198.
- Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA (1987) MR Signal Abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's Dementia and Normal Aging. *AJR* 149: 351–356.
- Bezdicek O, Stepankova H, Motak L, Axelrod BN, Woodard JL, et al. (2013) Czech version of Rey's Auditory Verbal Learning test: Normative data. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. doi: 10.1080/13825585.2013.865699.
- Rey A (1964) *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses universitaires de France.
- Meyers JE, Meyers KR (1995) *Rey Complex Figure Test and Recognition Trial: Professional manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Topinkova E, Jirak R, Kozeny J (2002) Krátká neurokognitivní baterie pro screening demence v klinické praxi: Sedminutový screeningový test. *Neurol. praxi* 2: 232–238.
- Wechsler D (1997) *Wechsler Memory Scale*. Toronto: The Psychological Corporation, San Antonio.
- Reitan RM, Wolfson D (1993) *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and Clinical Interpretation*. South Tucson: Neuropsychology Press.
- Loonstra AS, Tarlow AR, Sellers AH (2001) COWAT metanorms across age, education, and gender. *Appl Neuropsychol* 8: 161–166.
- Kaplan EGHBS (1983) *Boston naming test*. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Keane J, Calder AJ, Hodges JR, Young AW (2002) Face and emotion processing in frontal variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* 40: 655–665. doi: 10.1016/S0028-3932(01)00156-7.
- Bechyne K, Varjassyova A, Lodinska D, Vyhnaek M, Bojar M, et al. (2008) The relation between amygdala atrophy and other selected brain structures and

- emotional agnosia in Alzheimer disease. *Cesk Slov Neurol Neurochir* 71: 675–681.
51. Ekman P, Friesen WV (1976) *Pictures of Facial Affect*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press.
 52. Bruce V, Young A (1990) Understanding face recognition. *Br J Psychol* (1986) 77: 305–27. Comment in: *Br J Psychol*. 81, 361–380.
 53. Cheng PJ, Pai MC (2010) Dissociation between recognition of familiar scenes and of faces in patients with very mild Alzheimer disease: an event-related potential study. *Clin Neurophysiol* 121:1519–1525.
 54. Takahashi N, Kawamura M (2002) Pure topographical disorientation-The anatomical basis of landmark agnosia. *Cortex* 38: 717–725. doi: 10.1016/S0010-9452(08)70039-X.
 55. Newsome RN, Duarte A, Barense MD (2012) Reducing perceptual interference improves visual discrimination in mild cognitive impairment: implications for a model of perirhinal cortex function. *Hippocampus* 22: 1990–1999. doi: 10.1002/hipo.22071.
 56. Gallo DA, Shahid KR, Olson MA, Solomon TM, Schacter DL, et al. (2006) Overdependence on degraded gist memory in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 20: 625–32. doi: 10.1037/0894-4105.20.6.625.
 57. Serra L, Bozzali M, Cercignani M, Perri R, Fadda L, et al. (2010) Recollection and familiarity in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychology* 24(3): 316–326. doi: 10.1037/a0017654.
 58. Westerberg CE, Paller KA, Weintraub S, Mesulam MM, Holdstock JS, et al. (2006) When memory does not fail: familiarity-based recognition in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 20: 193–205. doi: 10.1037/0894-4105.20.2.193.
 59. Grabowski TJ, Damasio H, Tranel D, Ponto LL, Hichwa RD, et al. (2001) A role for left temporal pole in the retrieval of words for unique entities. *Hum Brain Mapp* 13: 199–212.
 60. Gorno-Tempini M, Wenman R, Price C, Rudge P, Cipolotti L (2001) Identification without naming: a functional neuroimaging study of an amnesic patient. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 397–400. doi: 10.1136/jnnp.70.3.397.
 61. Leveroni CL, Seidenberg M, Mayer AR, Mead LA, Binder JR, et al. (2000) Neural Systems Underlying the Recognition of Familiar and Newly Learned Faces. *J Neurosci* 20: 878–886.
 62. Laczó J, Vlček K, Vyhňálek M, Vajnerová O, Ort M, et al. (2009) Spatial navigation testing discriminates two types of amnesic mild cognitive impairment. *Behav Brain Res* 202: 252–259. doi: 10.1016/j.bbr.2009.03.041.
 63. Nedelska Z, Andel R, Laczó J, Vlček K, Horinek D, et al. (2012) Spatial navigation impairment is proportional to right hippocampal volume. *Proc Natl Acad Sci USA* 109: 2590–2594. doi: 10.1073/pnas.1121588109.
 64. Cushman LA, Stein K, Duffy CJ (2008) Detecting navigational deficits in cognitive aging and Alzheimer disease using virtual reality. *Neurology* 71: 888–895.
 65. Mullally SL, Maguire EA (2011) A new role for the parahippocampal cortex in representing space. *J Neurosci* 31: 7441–7449. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0267-11.2011.
 66. Chan E, Baumann O, Bellgrove MA, Mattingley JB (2012) From objects to landmarks: the function of visual location information in spatial navigation. *Front Psychol* 27: 1–11. doi: 10.3389/fpsyg.2012.00304.
 67. Vlček K, Laczó J (2014) Neural correlates of spatial navigation changes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Front Behav Neurosci* 8 (89):1–6. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00089.

Effect of Donepezil in Alzheimer Disease Can Be Measured by a Computerized Human Analog of the Morris Water Maze

J. Hort^{a, b} R. Andel^{a, e} I. Mokrisova^{a, b} I. Gazova^{a, b} J. Amlerova^b M. Valis^c
E.J. Coulson^d J. Harrison^{f, g} M. Windisch^h J. Laczó^{a, b}

^a International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital Brno, Brno, ^b Memory Disorders Clinic, Department of Neurology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital, Prague, ^c Department of Neurology, Charles University, Hradec Kralove, Czech Republic; ^d Queensland Brain Institute, The University of Queensland, Brisbane, Qld., Australia; ^e School of Aging Studies, University of South Florida, Tampa, Fla., USA; ^f Department of Medicine, Imperial College, London, ^g Metis Cognition Ltd., Kilmington, UK; ^h NeuroScios GmbH, St. Radegund/Graz, Austria

Key Words

Alzheimer disease · Donepezil · Morris water maze · Human analog of the Morris water maze · Spatial navigation

Abstract

Background: Drug development for Alzheimer disease (AD) is challenged by the success in animal models tested in the Morris water maze (MWM) and the subsequent failures to meet primary outcome measures in phase II or III clinical trials in patients. The human variant of MWM (hMWM) enables us to examine allocentric and egocentric navigation as in the MWM. **Objective:** It was the aim of this study to examine the utility of a computerized hMWM to assess the effects of donepezil in mild AD. **Methods:** Donepezil 5 mg/day was started after initial hMWM testing in the treated group (n = 12), and after 28 days, the dose was increased to 10 mg/day. The performance after 3 months was compared to that of a non-treated group (n = 12). **Results:** Donepezil stabilized or improved the spatial navigation performance after 3 months, especially in the allocentric delayed recall subtask (p = 0.014).

Conclusions: The computerized hMWM has the potential to measure the effects of donepezil in mild AD. It is a sensitive cognitive outcome measure in AD clinical trials.

© 2013 S. Karger AG, Basel

Introduction

The development of new drugs for Alzheimer disease (AD) is challenged by successful animal studies that employ the Morris water maze (MWM) which later fail to meet primary outcome measures in phase II or III of clinical trials. For example, spatial navigation testing in animals in the MWM showed positive effects of tarenflurbil, solanezumab, bapineuzumab and other drugs whose promising effects were not replicated in phase III studies in which the AD Assessment Scale – cognition (ADAS-cog) test, which targets episodic memory, was employed [1, 2]. One reason why promising preclinical effects might not translate to clinical research is because different aspects of memory and other cognitive functions are tested

in different phases of drug development. It might be possible to improve the continuity from preclinical to clinical development by testing spatial navigation in humans using versions of the MWM [3] adapted for use with humans [4].

Our original study using a human analog of the MWM (hMWM) demonstrated spatial navigation impairment in patients with multiple-domain amnesic mild cognitive impairment (aMCI) similar to that found in AD patients [5]. Follow-up studies expanded this finding to show that spatial navigation can be employed to identify aMCI patients at high risk of conversion to dementia, specifically aMCI patients with a hippocampal type of memory impairment, who were similar in their performance to patients with mild AD [6, 7]. A subsequent study reported that the genetic risk factor for late-onset AD – apolipoprotein E4 allele, which is frequently analyzed in clinical trials – further exacerbated spatial navigation impairment in aMCI patients [8]. The most recent study revealed that the right hippocampus was responsible for allocentric navigation impairment in prodromal AD [9], especially in subjects with cognitive impairment.

Our objective was to examine the utility of the computerized hMWM test to assess the effect of therapy with cholinesterase inhibitors in mild AD. Based on the previous findings that a cholinergic deficit impaired spatial navigation in animals [10] and that treatment with cholinesterase inhibitors improved the hippocampal function during the spatial navigation task in MCI [11], we hypothesized that increasing cholinergic transmission using cholinesterase inhibitor therapy would improve spatial navigation in mild AD in a computerized version of the hMWM.

Subjects and Methods

Subjects

Subjects were recruited between March 2009 and June 2012 from consecutive referrals to the memory clinic by primary care physicians because of memory complaints. All newly diagnosed patients with mild AD [n=24; mean age 75 years; 50% females; mean education 14 years; mean Mini-Mental State Examination (MMSE) score 24] met the DSM-IV-TR criteria for dementia and the National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association criteria for probable AD [12]. All subjects signed informed consent and underwent neurological, internal and laboratory evaluation, 1.5-tesla magnetic resonance imaging, clinical and neuropsychological testing and, in 8 subjects, spinal tap was performed revealing typical AD-related changes [5]. The hMWM was part of this protocol performed at the beginning and the end of a 3-month interval. Participants with depression (Geriatric Depression Scale >6) and vascular changes (Hachinski score >4) were excluded.

Clinical Trial Design

Group treated with donepezil (n=12) and those without treatment (n = 12) were tested by the computer-based version of hMWM. Donepezil at 5 mg/day was started after initial testing, and the dose was increased to 10 mg/day after 28 days. All patients were retested after 3 months. The non-treated group was started with donepezil after the 3-month trial period.

The Human Analog of the MWM Task

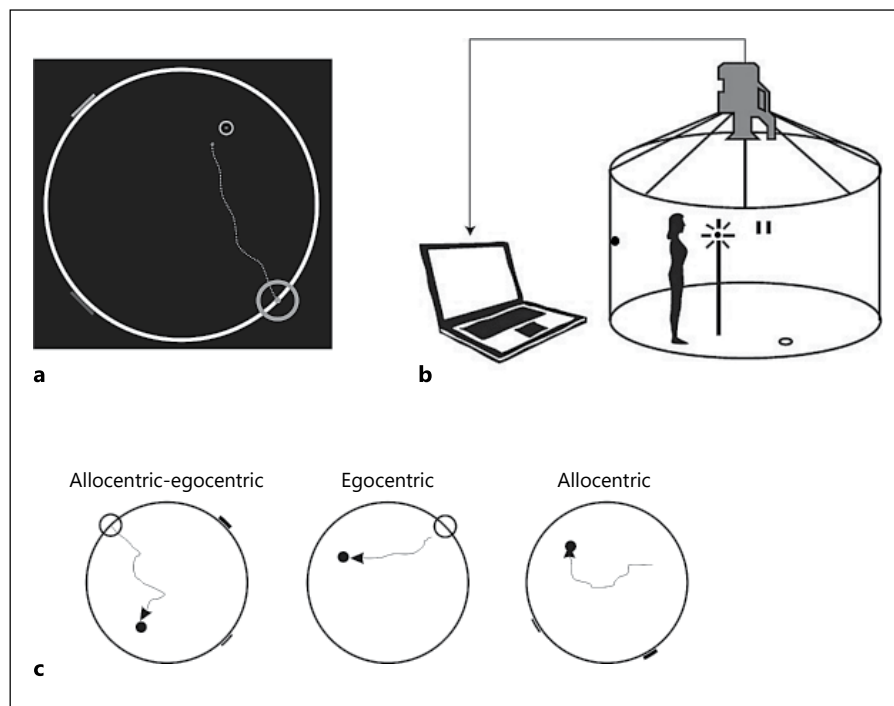
The hMWM [4] is designed to examine two basic types of navigation: (1) world centered = allocentric (hippocampus dependent), and (2) body centered = egocentric (parietal cortex dependent), controlled by the structures involved in early AD pathology. Allocentric navigation is independent of an individual's position and distal orientation cues are used for navigation, while egocentric navigation depends on an individual's position and the start position is used for navigation. We used the 2-dimensional computerized version of the hMWM that was developed to mimic the real-space version. The real-space navigation setting called the 'Urania' is a fully enclosed cylindrical arena 2.8 m in diameter surrounded by a 2.9-meter-high dark blue velvet curtain. The design of the Urania and the real-space testing procedure are described in detail elsewhere [4]. In the computerized version, a map view of the arena was projected on a 17-inch computer touch screen and the participant moved a mouse pointer from the start position to the goal. The arena in the computerized version of the hMWM was shown as a large white circle with the start position (medium-sized red circle) and 2 orientation cues (red and green lines) on its perimeter (fig. 1). A small red circle inside the arena represented the goal.

The aim was to locate the invisible goal in 4 different subtasks using the start position or 2 distal orientation cues, respectively. On the computer touch screen, the participants were requested to move a pointer directly from their start position at the arena's perimeter to the goal position inside the arena, which was briefly visible just prior to the trial, and to finish on the presumed goal position. The *allo-ego* (allocentric+egocentric) subtask involved locating the goal using its spatial relationship with both the start position and the 2 distal orientation cues. This was considered a training subtask designed to familiarize participants with the testing procedure. The *ego* (egocentric) subtask involved using only the start position to locate the goal with no distal orientation cues displayed. The *allo* (allocentric) subtask involved using only 2 distal orientation cues at the perimeter for navigation to the goal as the start position was unrelated to the goal position. Finally, the *delayed* subtask was a repeat of the *allo* subtask administered 30 min after the initial allocentric subtask was completed.

Each subtask involved 8 trials with 8 different locations of the goal, but the delayed subtask involved only 2 trials with 2 different locations of the goal. The positions of the goal relative to (1) the positions of the start location and both orientation cues in the allocentric-egocentric subtask, (2) the positions of the start location in the egocentric subtask, and (3) the positions of both orientation cues in the allocentric and delayed subtask were stable across all trials. The correct position of the goal was shown after each trial in each subtask as feedback to enable continual learning of the goal position. However, it was not shown at any time during the delayed subtask. Thus, all tasks except for the delayed subtask allowed for learning across trials.

The performance was measured automatically by the computer as the distance error between the estimated position on the

Fig. 1. Human analog of the MWM. **a** Computerized version: computer screen view with the largest circle representing the arena, the small circle in the arena representing the goal position, the mid-sized circle on the edge of the arena representing the start position and the two lines on the edge of the arena representing the cues. The line representing tracking by a subject between the start and the goal positions is also depicted. **b** Real-space version: in-scale diagram of the Urania. **c** The scheme of the first 3 individual subtasks: allocentric-egocentric, egocentric and allocentric. The delayed subtask (data not shown here) is the same as the allocentric subtask.



screen and the actual goal location (in screen pixels; the diameter of the map view of the arena was 280 pixels). There was no time limit to find the goal, mainly to reduce bias by differences in cognitive, sensory and physical functioning. Examiners were blinded to the results of the other examinations and they supervised the correct performance of the task without interference beyond standard instructions.

Statistical Analysis

Student's *t* test evaluated mean between-group differences and the χ^2 test evaluated differences in proportions (gender). In the main spatial navigation analysis for the ego, allo and delayed subtasks, we used repeated-measures analysis of variance with the 2 (treated vs. untreated) by 2 (test vs. retest) factorial design (the first factor was between subjects and the second within subjects). The same analysis was used to evaluate the results of the MMSE. Significance was set at two-tailed $p=0.05$. SPSS 13.0 for Windows was used.

Results

The treated and untreated groups did not differ in basic characteristics including gender, age, education and MMSE score (p values ≥ 0.08). The MMSE score remained unchanged after 3 months ($p=0.20$) and there was no group-retest interaction ($p=0.51$), indicating no difference in change of performance between the treated and untreated groups in the MMSE score. In the main analy-

sis, the group-retest interaction emerged in the allocentric ($p=0.028$) and allocentric delayed subtasks ($p=0.014$), indicating that the treated group significantly improved their performance after 3 months of donepezil administration (fig. 2). The group-retest interaction was not detectable in the egocentric subtask ($p=0.316$). Further, the overall retest effect emerged in the allocentric delayed subtask ($p=0.003$), but not in the other subtasks ($p \geq 0.624$). The between-group differences were not significant in any spatial navigation subtask ($p \geq 0.104$).

Discussion

We report a pilot trial with donepezil in patients with mild AD in whom the computerized hMWM was employed as a primary outcome measure. Newly diagnosed patients with mild AD treated with donepezil showed no changes in their egocentric navigation skills. However, allocentric navigation in the donepezil-treated group was moderately but significantly improved in the spatial delayed recall and allocentric navigation tasks after 3 months. This study highlights the potential utility of the hMWM to be used as a translational medicine tool that can be employed to bridge the gap between those methods used to establish proof of concept preclinical effects and early-stage clinical development.

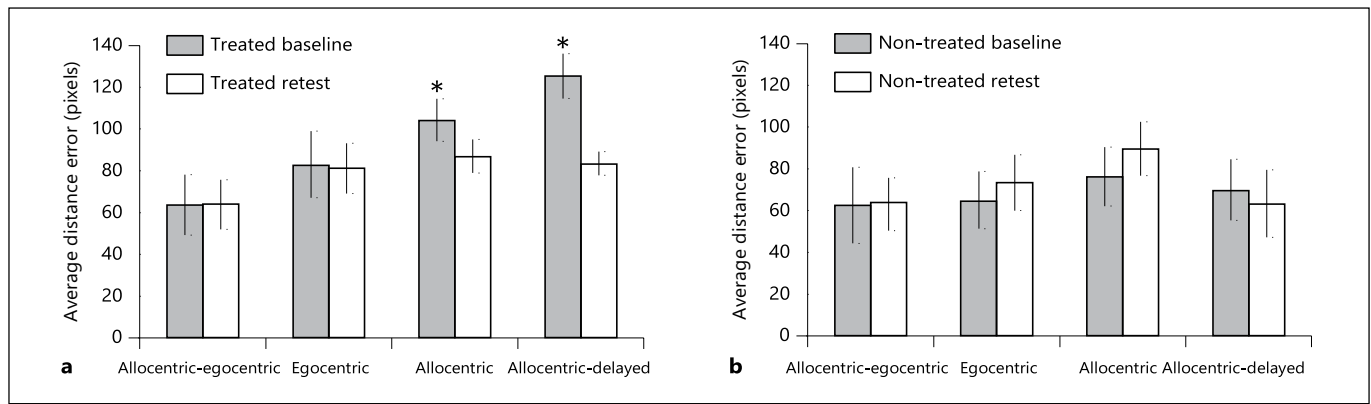


Fig. 2. Spatial navigation performance (computerized version) across trials. **a** Treated group. Mean distance errors and SD from the goal are depicted. The asterisks represent significant differences ($p < 0.05$) between test and retest performance. **b** Untreated group. Mean distance errors and SD from the goal are depicted.

Compared to the ADAS-cog test, which typically requires approximately 200 subjects per arm over 6 months to show efficacy [13], our donepezil study achieved positive results with quite a small cohort. Our findings suggest that the hMWM might be a more effective tool for measuring the impact of cholinesterase inhibitors in mild AD than traditional measures, such as the ADAS-cog. Further validation of this observation could be helpfully verified by comparing hMWM and ADAS-cog sensitivity in a large-scale, phase III clinical trial. The benefit of using hMWM in addition to ADAS-cog and other neuropsychological tests is supported by recent evidence, suggesting that spatial navigation may be a separate cognitive domain [14] with scores independent of memory, executive or visuospatial performance. Successful spatial navigation is also of importance in the performance of general activities of daily living. Finally, spatial navigation paradigms have good ecological and crosscultural validity as a measure of functional skills reliant on the integrity of spatial working memory. The limitation of our study was that we were not able to show the power of the test in detecting the spatial memory deficit in AD patients, and thus, the real clinical meaning of the improvement brought about by donepezil treatment. However, the main aim of this pilot study was to show whether spatial navigation testing in hMWM is able to detect the effect of donepezil treatment in AD patients, and therefore, can be used as a secondary outcome measure in clinical trials. Future studies may solve the question of the real clinical meaning of spatial navigation improvement after donepezil treatment.

In conclusion, the computerized version of the hMWM may serve as a useful, easy to administer (generally taking 20–30 min to complete) and reliable tool for the evalua-

tion of individuals with cognitive deficits as well as a potential measure of the efficacy of donepezil in early AD. Our findings provide initial promising evidence for the use of spatial navigation paradigms as an outcome measure in longer-term AD clinical trials. Furthermore, the performance might also be a useful outcome measure in clinical trials of prodromal and even preclinical AD. The computerized hMWM test has the potential to become more widely applied for diagnostic purposes and could be more readily employed in later confirmatory studies to detect drug responses in clinical trials in this sought-after population.

Acknowledgements

The study was supported by the European Regional Development Fund – Project FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123), the Institutional Support of Laboratory Research grant No. 2/2012 (699002), the Grant Agency of Charles University in Prague (grants No. 624012 and 546113) and by MH CZ – DRO, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic (00064203).

References

- Green R, Schneider L, Amato D, Beelen A, Wilcock G, Swabb E, Zavitz K, Tarenflurbil Phase 3 Study Group: Effect of tarenflurbil on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:2557–2564.
- Kukar T, Prescott S, Eriksen JL, Holloway V, Murphy MP, Koo EH, Golde TE, Nicolle MM: Chronic administration of R-flurbiprofen attenuates learning impairments in transgenic amyloid precursor protein mice. *BMC Neurosci* 2007;8:54.

- 3 Morris RG, Garrud P, Rawlins JN, O'Keefe J: Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 1982;297:681–683.
- 4 Hort J, Laczó J, Vyhnálek M, Bojar M, Bureš J, Vlček K: Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:4042–4047.
- 5 Hort J, Glosová L, Vyhnálek M, et al: The liquor tau protein and beta amyloid in Alzheimer's disease. *Cesk Slov Neurol N* 2007;70:30–36.
- 6 Laczó J, Vlček K, Vyhnálek M, Vajnerová O, Ort M, Holmerová I, Tolar M, Andel R, Bojar M, Hort J: Spatial navigation testing discriminates two types of amnesic mild cognitive impairment. *Behav Brain Res* 2009;202:252–259.
- 7 Laczó J, Andel R, Vyhnálek M, Vlček K, Magerová H, Varjassyová A, Nedelská Z, Gažová I, Bojar M, Sheardová K, Hort J: From Morris Water Maze to computer tests in the prediction of Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis* 2012;10:153–157.
- 8 Laczó J, Andel R, Vlček K, Macoška V, Vyhnálek M, Tolar M, Bojar M, Hort J: Spatial navigation and APOE in amnesic mild cognitive impairment. *Neurodegener Dis* 2011;8:169–177.
- 9 Nedelská Z, Andel R, Laczó J, Vlček K, Hořínek D, Lisý J, Sheardová K, Bureš J, Hort J: Spatial navigation impairment is proportional to right hippocampal volume. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:2590–2594.
- 10 Berger-Sweeney J, Stearns N, Murg S, Floerke-Nashner L, Lappi D, Baxter M: Selective immunolesions of cholinergic neurons in mice: effects on neuroanatomy, neurochemistry, and behavior. *J Neurosci* 2001;21:8164–8173.
- 11 Grön G, Brandenburg I, Wunderlich A, Riepe M: Inhibition of hippocampal function in mild cognitive impairment: targeting the cholinergic hypothesis. *Neurobiol Aging* 2006;27:78–87.
- 12 McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939–944.
- 13 Birks J, Harvey R: Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD001190.
- 14 Laczó J, Andel R, Vlček K, Vyhnálek M, Gažová I, Nedelská Z, Mokrišová I, Hynčicová E, Literáková E, Sheardová K, Wagner M, Coulson EJ, Hort J: Spatial navigation in the real world is a separate cognitive domain: study on cognitively normal elderly and mild cognitive impairment. *Neurodegener Dis* 2013, in press.



Spatial navigation in young versus older adults

Ivana Gazova^{1,2}, Jan Laczó^{1,2*}, Eva Rubinova², Ivana Mokrisova^{1,2}, Eva Hyncicova¹, Ross Andel^{2,3}, Martin Vyhnanek^{1,2}, Katerina Sheardova², Elizabeth J. Coulson⁴ and Jakub Hort^{1,2}

¹Memory Clinic, Department of Neurology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic

²International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

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

⁴Queensland Brain Institute, The University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia

Edited by:

Philip P. Foster, The University of Texas Health Science Center at Houston, USA

Reviewed by:

Junming Wang, University of Mississippi Medical Center, USA
Gustavo Pacheco-Lopez, Universidad Autónoma Metropolitana Lerma, Mexico

*Correspondence:

Jan Laczó, Memory Clinic, Department of Neurology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital, V Uvalu 84, Prague 5, 150 06, Czech Republic
e-mail: janlacz@seznam.cz

Older age is associated with changes in the brain, including the medial temporal lobe, which may result in mild spatial navigation deficits, especially in allocentric navigation. The aim of the study was to characterize the profile of real-space allocentric (world-centered, hippocampus-dependent) and egocentric (body-centered, parietal lobe dependent) navigation and learning in young vs. older adults, and to assess a possible influence of gender. We recruited healthy participants without cognitive deficits on standard neuropsychological testing, white matter lesions or pronounced hippocampal atrophy: 24 young participants (18–26 years old) and 44 older participants stratified as participants 60–70 years old ($n = 24$) and participants 71–84 years old ($n = 20$). All underwent spatial navigation testing in the real-space human analog of the Morris Water Maze, which has the advantage of assessing separately allocentric and egocentric navigation and learning. Of the eight consecutive trials, trials 2–8 were used to reduce bias by a rebound effect (more dramatic changes in performance between trials 1 and 2 relative to subsequent trials). The participants who were 71–84 years old ($p < 0.001$), but not those 60–70 years old, showed deficits in allocentric navigation compared to the young participants. There were no differences in egocentric navigation. All three groups showed spatial learning effect ($p' \leq 0.01$). There were no gender differences in spatial navigation and learning. Linear regression limited to older participants showed linear ($\beta = -0.30, p = 0.045$) and quadratic ($\beta = 0.30, p = 0.046$) effect of age on allocentric navigation. There was no effect of age on egocentric navigation. These results demonstrate that navigation deficits in older age may be limited to allocentric navigation, whereas egocentric navigation and learning may remain preserved. This specific pattern of spatial navigation impairment may help differentiate normal aging from prodromal Alzheimer's disease.

Keywords: spatial navigation, aging, allocentric navigation, egocentric navigation, spatial learning, gender, Alzheimer's disease, hippocampus

INTRODUCTION

Aging involves accumulation of adverse biological, psychological, and social changes over time (Bowen and Atwood, 2004) that may or may not signal pathology. Because of the long preclinical period of Alzheimer's disease (AD), recognizing normal and pathological aging has been challenging and the frontier between these two conditions is blurred (Sperling et al., 2011). The relatively high prevalence of AD makes this an important public health issue. Age-related changes interfere unevenly with cognitive functioning (Gazova et al., 2012). While certain cognitive domains do show a decline, other may remain stable (Burke and Barnes, 2006).

Navigation in space is a complex cognitive function that is essential for independence, safety, and quality of life. Differences in spatial navigation between young and older adults were demonstrated by previous research (Barrash, 1994; Wilkniss et al., 1997; Burns, 1999; Newman and Kaszniak, 2000; Moffat and Resnick, 2002; Driscoll et al., 2005; Iaria et al., 2009; Head and Isom, 2010; Jansen et al., 2010). The decline in spatial navigation was shown to be apparent after 60 years of age and further accelerated after

70 years of age (Barrash, 1994). Studies performed in virtual reality showed a specific pattern of spatial navigation deficits in older adults restricted to allocentric navigation (Moffat and Resnick, 2002; Iaria et al., 2009). Allocentric navigation is world-centered processing of spatial information, when individuals have to rely on a "spatial map" using distant landmarks. It was shown to be dependent on medial temporal lobe structures, especially the hippocampus (Grön et al., 2000; Moffat et al., 2006). According to functional neuroimaging studies, reduced hippocampal activation occurs during spatial navigation tasks in older adults compared to their young counterparts (Moffat et al., 2006; Antonova et al., 2009). Therefore, hippocampal dysfunction may be responsible for any allocentric deficits in older adults. Egocentric, or body-centered, spatial navigation where distance and directions from individuals' body position are used for navigation, is instead parietal lobe dependent (Maguire et al., 1998) and was shown not to be affected in older adults (Rodgers et al., 2012).

However, studies in real-space environment testing separately allocentric and egocentric navigation in older adults are lacking.

General spatial navigation learning seems to be unimpaired in older age according to some studies (Barrash, 1994; Newman and Kaszniak, 2000). However, specific comparison of allocentric and egocentric navigation in the real-space setting has not yet been reported. Due to specific age-related changes in spatial navigation, older individuals may avoid new environments and become restricted to well-known familiar places.

Further, there is evidence suggesting that the ability of spatial navigation and spatial learning is severely impaired in patients with AD and contributes to the loss of functional independence. This impairment is present very early in the course of AD, even in pre-dementia stages with the same pattern as in the clinical dementia stage (Mapstone et al., 2003; deIpoli et al., 2007; Hort et al., 2007; Laczó et al., 2009, 2011, 2012), where atrophy of the hippocampus (Nedelska et al., 2012) and parietal cortex (Weniger et al., 2011), known biomarkers for AD, is the likely culprit. However, differentiation between age-related spatial navigation changes and spatial navigation impairment in the very early, preclinical, stage of AD may be challenging. Furthermore, the situation is complicated by white matter (WM) lesions that are commonly present in the brain of AD patients and also cognitively normal elderly people and may influence spatial navigation performance (Weniger et al., 2011).

Although much work has been done in the field of age-related spatial navigation changes, some issues still remain unsolved. Recent studies showing spatial navigation deficits in older adults were performed in the virtual reality settings that lack vestibular and proprioceptive feedback and therefore may not fully reflect navigation in the real world. On the other hand, original studies investigating spatial navigation in older adults that were performed in the real-space settings did not discriminate between allocentric and egocentric spatial navigation and learning.

Further, findings of spatial navigation changes in the older adults may be biased when using an unselected cohort of older patients defined as normal only on the basis of neuropsychological test results. Because WM lesions and hippocampal atrophy suggestive of preclinical stage of AD may impair spatial navigation, it is desirable to exclude participants with these pathologies to get a more homogeneous cohort of healthy and cognitively normal older adults. Beside age, gender may also influence spatial navigation as indicated by previous research, where men outperformed women in several spatial navigation tasks (Moffat et al., 1998; Astur et al., 1998; Saucier et al., 2002; Chai and Jacobs, 2009; Woolley et al., 2010), especially in allocentric navigation (Saucier et al., 2002), where a possible explanation may lie in a different activation of the left hippocampus in men and women (Grön et al., 2000). However, a recent study performed in a real-world setting reported no gender differences in spatial navigation (Burke et al., 2012). Although research exploring the link between gender and spatial navigation has been extensive in the past 20 years, the majority of studies were performed in virtual reality settings with young participants, and thus studies conducted in the real-space environment separating allocentric and egocentric navigation and focused on elderly are still lacking.

Using the real-space human analog of the Morris Water Maze (hMWM) that allows for separate testing of two basic spatial

navigation strategies and using a selected cohort of older adults without pronounced hippocampal atrophy (indicative of incipient AD) or WM lesions that may affect spatial navigation performance, we assessed the differences between young and older adults and possible influence of gender on real-space allocentric and egocentric spatial navigation and learning.

Specifically, the first aim of this study was to characterize the profile of spatial navigation performance and learning in young versus older adults. The older adults were further stratified based on previous spatial navigation research (Barrash, 1994) into participants 60–70 years old and those 71–84 years old, all of whom were free of WM lesions or pronounced hippocampal atrophy to reflect genuine physiological spatial navigation deficit in older age. We hypothesized that in older adults spatial navigation performance would be worse compared to young adults, mainly in allocentric navigation. The second aim was to evaluate the influence of gender on the real-space navigation performance and learning irrespective of age, given that female gender was also reported to interfere with allocentric navigation (Astur et al., 1998; Saucier et al., 2002). The third aim was to assess whether allocentric and egocentric navigation performance would decline in a linear or curvilinear (quadratic) fashion in participants 60 years of age and older.

MATERIALS AND METHODS

PARTICIPANTS

Older adult participants (60–84 years, \bar{x} 62) without memory complaints, neurological and psychiatric disorders and psychiatric medication were recruited from the seniors attending University of the Third Age at Charles University in Prague or from relatives of patients of the Memory Clinic, Motol University Hospital in Prague. Young adult participants (18–26 years, \bar{x} 24) were mostly students of medicine or psychology and were selected to be matched to elderly participants by sex and education. All subjects underwent standard medical and neurological examination, complex neuropsychological and spatial navigation testing. Subjects with memory complaints, history of neurological or psychiatric disease, psychiatric medication, abnormal neurological examination including gait or movement difficulties, were not included. Elderly subjects further underwent magnetic resonance imaging (MRI) brain scan.

Participants meeting DSM IV-TR criteria for dementia (\bar{x} 1), Petersen's criteria for mild cognitive impairment (Petersen, 2004) (n 3) or scoring more than 1.5 SD below the age- and education-adjusted norms on neuropsychological examination (\bar{x} 7) were excluded. Seven more participants were excluded due to abnormal images of the brain (see Magnetic resonance imaging for details).

Therefore, the final sample included 68 participants: 24 young participants 18–26 years old and 44 older participants were included in the analyses. The older adult participants were further stratified into two subgroups—participants 60–70 years old (n 24)—and participants 71–84 years old (n 20). This stratification was adopted from a study by Barrash (1994) in which apparent changes in spatial navigation were observed after age 60 and even greater changes after age 70. Similar stratification was used in some neuropsychological studies (e.g., Whelihan and Leshner, 1985).

Finally, this stratification corresponds to neuropsychological findings suggesting that decline in cognitive domains such as executive function, working memory, and long-term memory becomes empirically observable after 60 years of age (Treitz et al., 2007; Park et al., 2002), and working memory decline appears further accelerated after 70 years of age (Park et al., 2002).

All participants involved in this study had signed written informed consent that was approved by a local ethics committee.

NEUROPSYCHOLOGICAL TESTING

Comprehensive neuropsychological battery that was used to assess all cognitive domains of participants consisted of Auditory Verbal Learning Test, Free and Cued Selective Reminding Test, Logical Memory II, Brief Visuospatial Memory Test – Revised, Rey–Osterrieth Complex Figure Test (Copy and Recall Condition), Clock Drawing Test, Digit Span Task (Forward and Backward), Digit Symbol–Coding Test, Stroop test (Victoria version), Trail Making Test (A and B), Controlled Oral Word Association Test, Semantic Fluency Test, Boston Naming Test. Mini-Mental State Examination was used to evaluate global cognitive functions.

MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Magnetic resonance imaging was performed using a 1.5T MRI scanner (Gyrosan; Philips Medical Systems, The Netherlands). Scans were inspected by a neuroradiologist to ensure appropriate data quality. Two participants with relevant brain pathology (meningioma) were excluded. Visual scoring was performed to evaluate hippocampal atrophy (Scheltens et al., 1992) and WM lesions (Fazekas et al., 1991) on a MRI brain scan. WM lesions were evaluated using Fazekas scale (Fazekas et al., 1991) on axial sections of T2-weighted and FLAIR sequences. Fazekas scale is a 4-point visual scale (0–3), where “0” signifies absence of WM lesions, “1” signifies sporadic WM lesions, “2” signifies confluence of WM lesions, and “3” signifies severe WM lesions. Subjects with moderate to severe WM lesions – Fazekas score ≥ 2 points were excluded ($n=2$). Hippocampal atrophy was evaluated using Scheltens visual scale (Scheltens et al., 1992) on coronal sections of T1-weighted 3D FFE sequences. Scheltens visual scale is a 5-point medial temporal lobe atrophy (MTA) rating scale (0–4), where

grades are assessed according to width of temporal horn, length of chorioidal fissure, and preservation of height of hippocampus, with “0” signifying no atrophy and “4” signifying the most severe atrophy. The MTA scores were assessed for the right and left side of the brain separately. The images were evaluated by two experienced raters blinded to the clinical diagnosis and results of neuropsychological and spatial navigation tests. A definite score was assigned when consensus was reached. Subjects with hippocampal atrophy – MTA score above the age-adjusted cut-offs (Scheltens et al., 1992) – ≥ 2 on any side in subjects ≤ 75 years ($n=1$) and ≥ 3 in subjects >75 years ($n=1$) were excluded. One subject with simultaneous WM lesions and hippocampal atrophy was also excluded.

SPATIAL NAVIGATION TESTING

Spatial navigation tests were performed in the Laboratory of Spatial Cognition in the Department of Neurology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Czech Republic, a joint workplace with Institute of Physiology Academy of Sciences of the Czech Republic v.v.i., Prague, Czech Republic. The hMWM is designed to separately test two basic types of navigation – allocentric and egocentric. Allocentric (world-centered) navigation, hippocampus-dependent, that is independent of an individual’s position and where salient distal cues (landmarks) are used for navigation (Astur et al., 2002). Egocentric (body-centered) navigation is considered parietal cortex-dependent, and relies on an individual’s position and the start location (Maguire et al., 1998). The participants were tested in the real-space version of the hMWM that was located in the navigation setting called the Blue Velvet Arena – a fully enclosed cylindrical arena 2.8 m in diameter surrounded by a 2.9 m high dark blue velvet curtain (Figure 1A). The design of the Blue Velvet Arena and the real-space testing procedure were described in detail elsewhere (Laczó et al., 2009; Laczó et al., 2010). The aim was to locate the invisible goal in three different subtasks using the start position or two distal orientation cues, respectively (Figure 1B).

The allocentric–egocentric subtask was a training task to make the subject familiar with the test and involved locating the goal using its spatial relationship with both the start position and the two distal orientation cues. The egocentric subtask involved

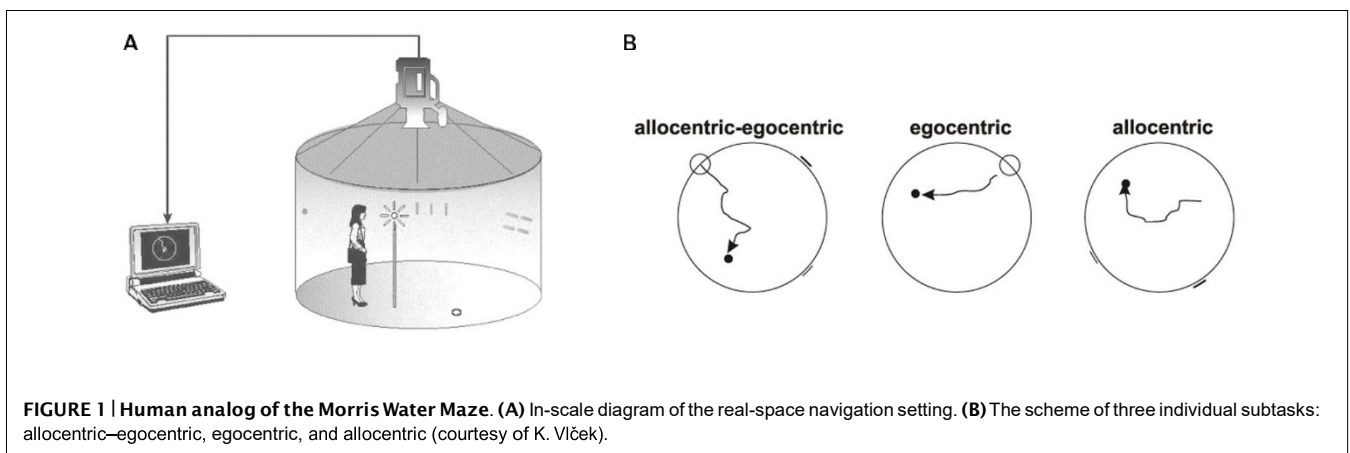


FIGURE 1 | Human analog of the Morris Water Maze. (A) In-scale diagram of the real-space navigation setting. **(B)** The scheme of three individual subtasks: allocentric–egocentric, egocentric, and allocentric (courtesy of K. Vlček).

using only the start position to locate the goal with no distal orientation cues displayed. The allocentric subtask involved using only two distal orientation cues at the perimeter for navigation to the goal as the start position was unrelated to the goal position. Each subtask involved eight trials. The relative positions of the goal, start position, and both orientation cues were identical across all trials. The correct position of the goal as well as its relationship to the start position and to the orientation cues was shown after each trial in each subtask to facilitate learning. The performance was measured as the distance error between the subject's final position and the actual goal location (in centimeters). There was no time limit to find the goal, mainly to reduce bias by differences in cognitive, sensory, and physical functioning.

STATISTICAL ANALYSIS

An analysis of variance (ANOVA) with *post hoc* Tukey's test of honestly significant differences (HSD) evaluated mean differences between the groups in gender, years of education, and neuropsychological measures. A χ^2 test evaluated differences in proportions (gender). The distance between the participant's final position and the correct goal location (distance error) measured in centimeters was used in the analyses as the measure of navigational accuracy (dependent variable), whereas group status was the independent variable. These main analyses included the assessment of between-group and between-gender differences in spatial navigation performance and learning effects in the egocentric and allocentric subtasks separately. We used a repeated measures (RM) ANOVA with two between-subjects factors (group: young versus young-old versus old-old and gender: female versus male) and one within-subjects factor (trial: trials 2–8). Note that trial 1 was not used in the analyses to reduce possible bias by a rebound effect, whereby the performance changes more dramatically between the first and second trial relative to subsequent trials. Again, *post hoc* Tukey's test was used to compare individual groups.

Linear regression was used to evaluate age-related differences in spatial navigation in participants 60–84 years old, where spatial navigation accuracy was the dependent variable and age (linear effect) and age² (quadratic effect) were the independent variables.

Statistical significance was set at two-tailed (alpha) of 0.05. All analyses were conducted by using SPSS for Windows.

RESULTS

The groups did not differ in gender and education (p 's > 0.05). The descriptive comparisons regarding demographic characteristics and neuropsychological measures are displayed in the **Table 1**.

In the main analyses, we first addressed our first hypothesis that spatial navigation performance would be impaired in older participants. We found a significant main effect for group performance in the allocentric subtask ($F[2,64] = 9.40$; $p < 0.001$), where the participants 71–84 years old consistently exhibited poorer overall spatial navigation accuracy than the participants 60–70 years old ($p < 0.001$; **Figure 2**). There were no differences in the allocentric navigation accuracy between the young participants and those 60–70 years old ($p = 0.182$). Differences between the

participants 60–70 years old and those 71–84 years old were significant ($p = .043$). The main effect for group performance in the egocentric subtask was not significant ($F[2,64] = 1.74$; $p = 0.184$) indicating no differences in egocentric navigation across groups. However, the resultant performance was not due to failure to execute the task as a learning effect, based on a change in performance across consecutive trials in the sample overall, was observed for all groups in the allocentric ($F[6,384] = 2.72$, $p = 0.022$) and the egocentric ($F[6,384] = 3.50$, $p = 0.020$) subtasks. There were no significant group-by-trial interactions, suggesting no differences in learning among the groups in the allocentric ($F[12,384] = 1.50$; $p = 0.140$) and egocentric ($F[12,384] = 0.99$; $p = 0.429$) subtasks.

We next addressed the second hypothesis, that gender would influence spatial navigation performance. We did not find any main effect for gender in the allocentric ($F[2,64] = 0.08$; $p = 0.777$) and egocentric ($F[2,64] = 0.15$; $p = 0.704$) subtasks. Further, there were no significant gender-by-trial interactions, suggesting there were no gender differences in learning in the allocentric ($F[6,384] = 1.18$; $p = 0.319$) or egocentric ($F[6,384] = 0.50$; $p = 0.664$) subtasks. There were also no significant gender-by-group-by-trial interactions, suggesting no gender differences in learning among the groups in the allocentric ($F[6,384] = 0.51$; $p = 0.484$) and egocentric ($F[6,384] = 0.332$; $p = 0.906$) subtasks.

Finally, linear regression analyses were used to address the third hypothesis regarding whether greater error distance on allocentric and egocentric spatial navigation tasks would be associated with age in participants 60 years of age and older, and whether the decline would be linear or quadratic. We found that scores in allocentric navigation performance did get progressively worse for the older participants (standardized regression coefficient [β] = 0.30, $p = 0.045$). We also found a quadratic effect ($\beta = 0.30$, $p = 0.046$), indicating that worsening of spatial navigation performance was further accelerated in older ages. There was no linear ($\beta = 0.06$, $p = 0.722$) or quadratic ($\beta = 0.06$, $p = 0.713$) effect of age on egocentric navigation.

DISCUSSION

We used a real-space hMWM to investigate the differences in spatial navigation performance between young and older participants and to assess the influence of gender on spatial navigation and learning. We compared young participants (18–26 years old) with two groups of cognitively normal older participants: participants 60–70 years old and those 71–84 years old who did not present with WM lesions or pronounced hippocampal atrophy. Consistent with our hypotheses, we found spatial navigation deficits in allocentric navigation in participants 71–84 years old. There were no significant differences between young and older participants in egocentric navigation. Both allocentric and egocentric spatial learning was preserved in older participants compared to young participants. Further, we found that gender did not influence spatial navigation or learning in the real-space environment. Finally, we found that worsening of allocentric navigation with age was gradual, with further acceleration in older ages.

Our results are consistent with previous studies describing general spatial navigation deficits in older adults compared to

Table 1 | Characteristics of the Sample by Age Group.

Variables	Participants	Participants	Participants
	18–26 years old	60–70 years old	71–84 years old
Age, mean (SD), years	22.45 (4.9)	67.74 (5.6)	75.50 (5.8)
Education, mean (SD), years	15.55 (0.6)	14.84 (0.5)	16.19 (0.6)
Women, No (%)	15 (62.5)	17 (70.8)	13 (65.0)
Mini-Mental State Examination, mean (SD)	29.73 (0.5)	29.16 (1.4)	28.31 (1.2)**
Geriatric Depression Scale, mean (SD)	1.36 (1.8)	2.32 (3.5)	2.00 (2.2)
Auditory Verbal Learning Test 1–5, mean (SD)	60.75 (6.5)	50.95 (9.413)	41.56 (7.394)***
Auditory Verbal Learning Test 30, mean (SD)	13.18 (1.6)	10.58 (3.0)*	8.50 (2.6)***†
Free and Cued Selective Reminding Test – free recall, mean (SD)	10.18 (0.8)	9.84 (0.4)	10.19 (0.5)
Free and Cued Selective Reminding Test – total recall, mean (SD)	15.82 (0.4)	15.95 (0.2)	15.94 (0.3)
FAS Verbal Fluency Test, mean (SD)	40.36 (11.0)	47.11 (10.7)	42.94 (11.1)
Trail Making Test A, mean (SD)	30.55 (5.7)	35.56 (15.0)	38.96 (8.8)
Trail Making Test B, mean (SD)	64.55 (19.0)	78.63 (25.2)	105.06 (23.5)***††
Digit Span Forward Task – points, mean (SD)	10.00 (2.8)	10.21 (2.2)	8.31 (1.9)*†
Digit Span Backward Task – points, mean (SD)	8.45 (2.3)	7.26 (1.6)	5.50 (2.3)***†
Rey Osterrieth Complex Figure Test – recall condition, mean (SD)	26.18 (5.2)	17.61 (3.9)***	16.13 (5.1)***
Egocentric Navigation Test, mean (SD), cm	18.88 (1.0)	26.35 (3.6)	27.27 (3.7)
Allocentric Navigation Test, mean (SD), cm	22.86 (2.0)	31.41 (2.7)	41.80 (4.9)***

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ compared to participants 18–26 years old. † $p < 0.05$, †† $p < 0.01$ compared to participants 60–70 years old. SD, standard deviation; cm, centimeters.

their younger counterparts (Barrash, 1994; Wilkniss et al., 1997; Burns, 1999; Newman and Kaszniak, 2000; Moffat and Resnick, 2002; Driscoll et al., 2005; Iaria et al., 2009; Head and Isom, 2010; Jansen et al., 2010) and later studies in virtual reality showing selective allocentric navigation impairment (Moffat and Resnick, 2002; Iaria et al., 2009) accompanied by a compensatory shift from hippocampus-dependent (allocentric) to non-hippocampal (egocentric) strategy (Rodgers et al., 2012).

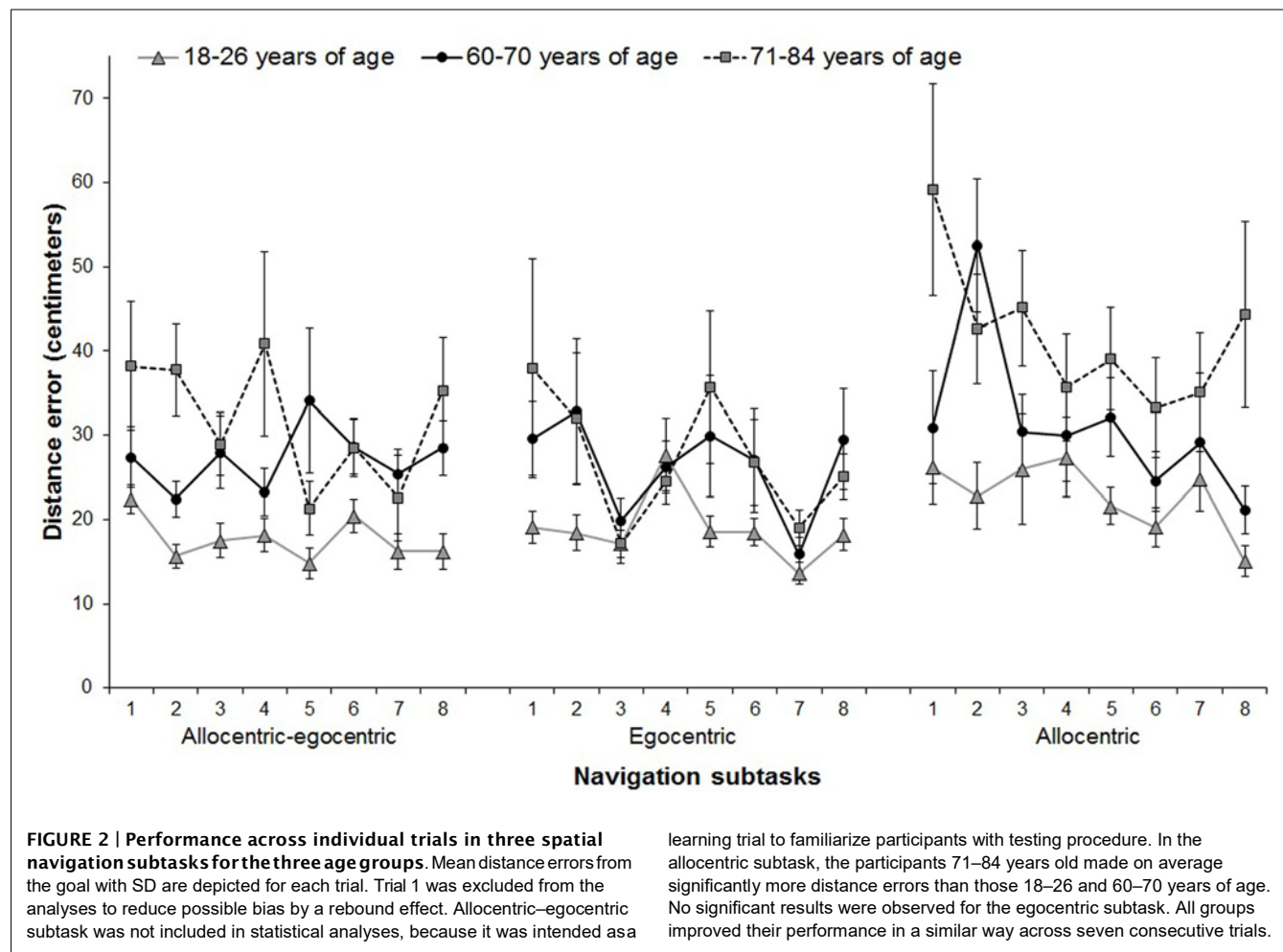
From the clinical point of view, it is important to be able to differentiate between physiological spatial navigation deficit in older age and spatial navigation impairment in prodromal or even preclinical stages of AD. These differences may lie in a different pattern and quantity of spatial navigation impairment (Mapstone et al., 2003; delpolyi et al., 2007; Hort et al., 2007; Laczó et al., 2009, 2010, 2011, 2012). Specifically, even very early in the course of AD, besides profound allocentric navigation impairment, egocentric navigation is also affected, presumably due to atrophy of parietal cortex, especially precuneus (Weniger et al., 2011). However, differentiation between age- and AD-related spatial navigation changes, especially in the preclinical stage of AD remains challenging.

In our study cognitively normal participants demonstrated spatial learning effect (by presenting improvement across seven consecutive trials in allocentric and egocentric navigation) compared to patients in the early stage of AD, where spatial learning was found to be impaired (Hort et al., 2007; Laczó et al., 2009, 2011, 2012). Thus, spatial learning does not seem to be influenced by age in cognitively normal adults, differentiating them

from patients with early stage AD where pronounced hippocampal atrophy (Nedelska et al., 2012), accumulation of pathological tau (Braak and Braak, 1991) and beta amyloid proteins are present in the brain.

We did not find any effect of gender on allocentric or egocentric spatial navigation performance and learning. Our results are in concordance with current literature showing that male and female participants can learn spatial tasks equally well (Astur et al., 1998; Moffat et al., 1998; Saucier et al., 2002; Chai and Jacobs, 2009; Woolley et al., 2010). However, spatial navigation performance and navigation strategies were found to be gender dependent, with men showing an advantage over women (Astur et al., 1998; Moffat et al., 1998). Specifically, women tended to make more errors relative to men in use of the allocentric navigation (Saucier et al., 2002). A possible cause of gender differences in spatial navigation may be different levels of activation of the left hippocampus and the right parietal and prefrontal cortex between men and women (Grön et al., 2000). However, all studies reporting superiority of males in spatial navigation were conducted with young participants and decreased levels of testosterone are associated with worse spatial navigation (Driscoll et al., 2005). Thus our findings suggesting no relation between gender and spatial navigation performance may be caused partially by recruitment of older cohort in which hormonal differences are less pronounced.

Furthermore, the previously reported effects of gender on spatial navigation in young participants was observed only in



the virtual reality setting (Astur et al., 1998; Moffat et al., 1998; Saucier et al., 2002; Chai and Jacobs, 2009; Woolley et al., 2010) and a recent study performed in a real-world setting reported no between-gender differences in spatial navigation (Burke et al., 2012), similar to our findings. More studies are thus needed to solve the issue of gender influence on spatial navigation in the real-world setting.

One strength of our study is the use of the real-space hMWM, which allows for separate evaluation of two basic navigation strategies (allocentric and egocentric) and spatial learning effect. The real-space setting mimics very well navigation in the real world due to vestibular and proprioceptive feedback that contributes to successful navigation. Further cognitively normal older participants were precisely selected to be free of WM lesions and pronounced hippocampal atrophy that were found to affect spatial navigation performance (Weniger et al., 2011; Nedelska et al., 2012). In the absence of WM lesions and pronounced hippocampal atrophy in our older adult sample, we speculate that allocentric navigation deficits in participants 71–84 years of age may be a result of reduced hippocampal activation in response to a spatial navigation task, as previously demonstrated by functional neuroimaging studies (Moffat et al., 2006; Antonova et al., 2009).

learning trial to familiarize participants with testing procedure. In the allocentric subtask, the participants 71–84 years old made on average significantly more distance errors than those 18–26 and 60–70 years of age. No significant results were observed for the egocentric subtask. All groups improved their performance in a similar way across seven consecutive trials.

Some limitations of this study should be mentioned. Due to the lack of availability of participants 27–59 years old we were not able to assess age-related changes in spatial navigation through the entirety of the life course. However, it is possible that we still captured most of the age-related differences in spatial navigation as previous research suggests that decline in cognitive domains such as executive function, working memory, and long-term memory may become apparent only after 60 years of age (Park et al., 2002; Treitz et al., 2007). Still, a future study with participants representing all decades of adult life should be conducted. Additional limitation is the use of a cross-sectional design, which makes it impossible to evaluate longitudinal changes. Therefore, we are not able to fully exclude the possibility of future development of cognitive impairment eventually leading to dementia despite the current absence of hippocampal atrophy or WM lesions. Future research that adopts a longitudinal design may be needed.

CONCLUSION

In summary, our results suggest that, in cognitively healthy older adults, spatial navigation deficit in the real-space environment may be limited to allocentric navigation. Egocentric spatial navigation and learning appear to be preserved in older age. This specific

pattern of spatial navigation impairment may help differentiate normal aging from prodromal AD.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank Dr. K. Vlček for technical support and J. Cerman and O. Lerch for help with data collection. Dr. Bures in memoriam for support and inventions. This study was supported by Grant Agency of Charles University in Prague Grants No. 546113 and 624012; European Regional Development Fund – Project FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123); European Social Fund and the State Budget of the Czech Republic; European Social Fund within the project Young Talent Incubator II (reg. no. CZ.1.07/2.3.00/20.0117); Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organization, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic 00064203; Institutional Support of Laboratory Research Grant No. 2/2012 (699002); and research projects AV0Z50110509 and RVO:67985823.

REFERENCES

- Antonova, E., Parslow, D., Brammer, M., Dawson, G. R., Jackson, S. H., and Morris, R. G. (2009). Age-related neural activity during allocentric spatial memory. *Memory* 17, 125–143. doi: 10.1080/09658210802077348
- Astur, R. S., Ortiz, M. L., and Sutherland, R. J. (1998). A characterization of performance by men and women in a virtual Morris water task: a large and reliable sex difference. *Behav. Brain Res.* 93, 185–190. doi: 10.1016/S0166-4328(98)00019-9
- Astur, R. S., Taylor, L. B., Mamelak, A. N., Philpott, L., and Sutherland, R. J. (2002). Humans with hippocampus damage display severe spatial memory impairments in a virtual Morris water task. *Behav. Brain Res.* 132, 77–84. doi: 10.1016/S0166-4328(01)00399-0
- Barrash, J. (1994). Age-related decline in route learning ability. *Dev. Neuropsychol.* 10, 189–201. doi: 10.1080/87565649409540578
- Bowen, R. L., and Atwood, C. S. (2004). Living and dying for sex: a theory of aging based on the modulation of cell cycle signaling by reproductive hormones. *Gerontology* 50, 265–290. doi: 10.1159/000079125
- Braak, H., and Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 82, 239–259. doi: 10.1007/BF00308809
- Burke, A., Kandler, A., and Good, D. (2012). Women who know their place: sex-based differences in spatial abilities and their evolutionary significance. *Hum. Nat.* 23, 133–148. doi: 10.1007/s12110-012-9140-1
- Burke, S. N., and Barnes, C. A. (2006). Neural plasticity in the ageing brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 30–40. doi: 10.1038/nrn1809
- Burns, P. C. (1999). Navigation and the mobility of older drivers. *J. Gerontol. B Psychol. Sci. Soc. Sci.* 54, 49–55. doi: 10.1093/geronb/54B.1.S49
- Chai, X. J., and Jacobs, L. F. (2009). Sex differences in directional cue use in a virtual landscape. *Behav. Neurosci.* 123, 276–283. doi: 10.1037/a0014722
- deIpolyi, A. R., Rankin, K. P., Mucke, L., Miller, B. L., and Gorno-Tempini, M. L. (2007). Spatial cognition and the human navigation network in AD and MCI. *Neurology* 69, 986–997. doi: 10.1212/01.wnl.0000271376.19515.c6
- Driscoll, I., Hamilton, D. A., Yeo, R. A., Brooks, W. M., and Sutherland, R. J. (2005). Virtual navigation in humans: the impact of age, sex, and hormones on place learning. *Horm. Behav.* 47, 326–335. doi: 10.1016/j.yhbeh.2004.11.013
- Fazekas, F., Kleiner, R., Offenbacher, H., Payer, F., Schmidt, R., Kleinert, G., et al. (1991). The morphologic correlate of incidental punctate white matter hyperintensities on MR images. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 12, 915–921.
- Gazova, I., Vlcek, K., Laczó, J., Nedelska, Z., Hyncicova, E., Mokrisova, I., et al. (2012). Spatial navigation—a unique window into physiological and pathological aging. *Front. Aging Neurosci.* 4:16. doi: 10.3389/fnagi.2012.00016
- Grön, G., Wunderlich, A. P., Spitzer, M., Tomczak, R., and Riepe, M. W. (2000). Brain activation during human navigation: gender-different neural networks as substrate of performance. *Nat. Neurosci.* 3, 404–408. doi: 10.1038/73980
- Head, D., and Isom, M. (2010). Age effects on wayfinding and route learning skills. *Behav. Brain Res.* 209, 49–58. doi: 10.1016/j.bbr.2010.01.012
- Hort, J., Laczó, J., Vyhánek, M., Bojar, M., Bures, J., and Vlcek, K. (2007). Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 104, 4042–4047. doi: 10.1073/pnas.0611314104
- Iaria, G., Palermo, L., Comitteri G., and and, Barton, J. (2009). Age differences in the formation and use of cognitive maps. *Behav. Brain Res.* 196, 187–191. doi: 10.1016/j.bbr.2008.08.040
- Jansen, P., Schmelter, A., and Heil, M. (2010). Spatial knowledge acquisition in younger and elderly adults: a study in a virtual environment. *Exp. Psychol.* 57, 54–60. doi: 10.1027/1618-3169/a000007
- Laczó, J., Anđel, R., Vyhánek, M., Vlcek, K., Magerova, H., Varjassyova, A., et al. (2010). Human analogue of the morris water maze for testing subjects at risk of Alzheimer's disease. *Neurodegener. Dis.* 7, 148–152. doi: 10.1159/000289226
- Laczó, J., Vlcek, K., Vyhánek, M., Vajnerová, O., Ort, M., Holmerová, I., et al. (2009). Spatial navigation testing discriminates two types of amnesic mild cognitive impairment. *Behav. Brain Res.* 202, 252–259. doi: 10.1016/j.bbr.2009.03.041
- Laczó, J., Anđel, R., Vlcek, K., Macoška, V., Vyhánek, M., Tola, M., et al. (2011). Spatial navigation and APOE in amnesic mild cognitive impairment. *Neurodegener. Dis.* 8, 169–177. doi: 10.1159/000321581
- Laczó, J., Anđel, R., Vyhánek, M., Vlcek, K., Magerova, H., Varjassyova, A., et al. (2012). From Morris Water Maze to computer tests in prediction of Alzheimers disease. *Neurodegener. Dis.* 10, 153–157. doi: 10.1159/000333121
- Maguire, E. A., Burgess, N., Donnett, J. G., Frackowiak, R. S., Frith, C. D., and O'Keefe, J. (1998). Knowing where and getting there: a human navigation network. *Science* 280, 921–924. doi: 10.1126/science.280.5365.921
- Mapstone, M., Steffenella, T. M., and Duffy, C. J. (2003). A visuospatial variant of mild cognitive impairment: getting lost between aging and AD. *Neurology* 60, 802–808. doi: 10.1212/01.WNL.0000049471.76799.DE
- Moffat, S. D., Elkins, W., and Resnick, S. M. (2006). Age differences in the neural systems supporting human allocentric spatial navigation. *Neurobiol. Aging* 27, 965–972. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.05.011
- Moffat, S. D., Hampson, E., and Hatzipantelis, M. (1998). Navigation in a virtual maze: sex differences and correlation with psychometric measures of spatial ability in humans. *Evol. Hum. Behav.* 19, 73–87. doi: 10.1016/S1090-5138(97)00104-9
- Moffat, S. D., and Resnick, S. M. (2002). Effects of age on virtual environment place navigation and allocentric cognitive mapping. *Behav. Neurosci.* 116, 851–859. doi: 10.1037/0735-7044.116.5.851
- Nedelska, Z., Anđel, R., Laczó, J., Vlcek, K., Horinek, D., Lisy, J., et al. (2012). Spatial navigation impairment is proportional to right hippocampal volume. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 109, 2590–2594. doi: 10.1073/pnas.11215 88109
- Newman, M. C., and Kaszniak, A. W. (2000). Spatial memory and aging: performance on a human analog of the Morris water maze. *Neuropsychol. Dev. Cogn.* 7, 86–93. doi: 10.1076/1382-5585(200006)7:2;1-U;FT086
- Park, D., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N. S., Smith, A. D., and Smith, P. K. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the lifespan. *Psychol. Aging* 17, 299–320. doi: 10.1037/0882-7974.17.2.299
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J. Intern. Med.* 256, 183–194. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x
- Rodgers, M. K., Sindone, J. A. III, and Moffat, S. D. (2012). Effects of age on navigation strategy. *Neurobiol. Aging* 33, 202.e15–202.e22. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.07.021. Epub 2010 Sep 15.
- Saucier, D. M., Green, S. M., Leason, J., MacFadden, A., Bell, S., and Elias, L. J. (2002). Are sex differences in navigation caused by sexually dimorphic strategies or by differences in the ability to use the strategies? *Behav. Neurosci.* 116, 403–410. doi: 10.1037/0735-7044.116.3.403
- Scheltens, P., Leys, D., Barkhof, F., Huglo, D., Weinstein, H. C., Vemersch, P., et al. (1992). Atrophy of medial temporal lobes on MRI in “probable” Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 55, 967–972. doi: 10.1136/jnnp.55.10.967
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., et al. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 7, 280–292. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003
- Treitz, F., Heyder, K., and Daum, I. (2007). Differential course of executive control changes during normal aging. *Neuropsychol. Dev. Cogn. B Aging Neuropsychol. Cogn.* 14, 370–393. doi: 10.1080/13825580600678442
- Weniger, G., Ruhlleder, M., Lange, C., Wolf, S., and Irle, E. (2011). Ego-centric and allocentric memory as assessed by virtual reality in individuals with amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 49, 518–527. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.031

Whelihan, W. M., and Leshner, E. L. (1985). Neuropsychological changes in frontal functions with aging. *Dev. Neuropsychol.* 1, 371–380. doi: 10.1080/87565648509540321

Wilkniess, S. M., Jones, M. G., Korol, D. L., Gold, P. E., and Manning, C. A. (1997). Age-related differences in an ecologically based study of route learning. *Psychol. Aging* 12, 372–375. doi: 10.1037/0882-7974.12.2.372

Woolley, D. G., Vermaercke, B., Op de Beeck, H., Wagemans, J., Gantois, I., D’Hooge, R., et al. (2010). Sex differences in human virtual water maze performance: novel measures reveal the relative contribution of directional responding and spatial knowledge. *Behav. Brain Res.* 208, 408–414. doi: 10.1016/j.bbr.2009.12.019

Conflict of Interest Statement: Dr. Laczó has consulted for Pfizer and holds shares of Polyhymnia-TS*. Dr. Hort has consulted for Pfizer, Janssen, Merck, Novartis, Elan, Zentiva, Ipsen and holds shares of Polyhymnia-TS*. Other co-authors declare that they have no commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest. (*Polyhymnia-TS also conducts research in spatial navigation in its own facility using the same paradigm as was used in this study,

although the setting itself differs from that used in this study. Polyhymnia-TS has no influence on research presented by our research group, which includes research presented in this manuscript.)

Received: 03 September 2013; accepted: 02 December 2013; published online: 19 December 2013.

*Citation: Gazova I, Laczó J, Rubinova E, Mokrisova I, Hyncicova E, Andel R, Vyhnalek M, Sheardova K, Coulson EJ and Hort J (2013) Spatial navigation in young versus older adults. *Front. Aging Neurosci.* 5:94. doi: 10.3389/fnagi.2013.00094*

*This article was submitted to the journal *Frontiers in Aging Neuroscience*.*

Copyright © 2013 Gazova, Laczó, Rubinova, Mokrisova, Hyncicova, Andel, Vyhnalek, Sheardova, Coulson and Hort. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.