

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Proteinové biomarkery neurodegenerativních chorob

Bakalářská práce

2020

Petra Svobodová

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2019/2020

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE (projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Petra Svobodová**
Osobní číslo: **C16280**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Proteinové biomarkery neurodegenerativních chorob**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

Studium odborné literatury v oblasti biomarkerů zejména Alzheimerovy demence, Parkinsonovy demence, Frontotemporální demence, Lewy Body demence a vaskulární demence.

Práce s katalogy a elektronickými databázemi.

Rešerše daného tématu.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **RNDr. Jan Říčný, CSc.**
Národní ústav duševního zdraví
Konzultant bakalářské práce: **Mgr. Lucie Stříbrná, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd
Datum zadání bakalářské práce: **20. prosince 2019**
Termín odevzdání bakalářské práce: **3. července 2020**

L.S.

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2020

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem k práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne

.....

Petra Svobodová

Poděkování:

Ráda bych chtěla poděkovat vedoucímu mé bakalářské práce, RNDr. Janu Říčnému, CSc. za odborné vedení, doporučování literatury, trpělivost a vstřícný přístup, který mi věnoval při zpracovávání této práce.

Dále bych chtěla poděkovat rodině a kamarádům za podporu během celého studia.

ANOTACE

Tato bakalářská práce je zaměřena na proteinové biomarkery u neurodegenerativních chorob, které jsou zapotřebí pro podporu klinického hodnocení a urychlení diagnostiky. Cílem této práce je shrnutí poznatků o vybraných neurodegenerativních chorobách, výběr specifických proteinových biomarkerů pro daná onemocnění a metody jejich stanovení.

KLÍČOVÁ SLOVA

Neurodegenerativní onemocnění, proteinové biomarkery, zobrazovací metody

TITLE

Protein Biomarkers of Neurodegenerative Diseases

ANNOTATION

This bachelor thesis is focused on protein biomarkers in neurodegenerative diseases, which are needed to support clinical trials and accelerate diagnosis. The aim of this work is to summarize the knowledge about selected neurodegenerative diseases, the selection of specific protein biomarkers for the diseases and methods for their determination.

KEY WORDS

Neurodegenerative diseases, protein biomarkers, imaging methods

OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK	8
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK	9
TERMINOLOGIE.....	11
ÚVOD.....	12
1 NEURODEGENERATIVNÍ CHOROBY (ND).....	13
1.1 Alzheimerova choroba (AN)	13
1.1.1 Biomarkery AN.....	14
1.2 Parkinsonova choroba.....	17
1.2.1 Biomarker PD.....	18
1.3 Demence s Lewyho tělísky (DLB)	19
1.3.1 Biomarker DLB.....	20
1.4 Frontotemporální demence (FTD).....	20
1.4.1 Biomarker FTD.....	21
1.5 Vaskulární demence (VD)	22
1.5.1 Biomarker VD.....	23
2 DIAGNOSTICKÉ METODY	24
2.1 Magnetická rezonance (MRI)	24
2.1.1 Alzheimerova choroba	25
2.1.2 Parkinsonova choroba	25
2.1.3 Demence s Lewyho tělísky.....	25
2.1.4 Frontotemporální demence	26
2.1.5 Vaskulární demence	26
2.2 Výpočetní tomografie (CT)	26
2.2.1 Alzheimerova choroba	26
2.2.2 Vaskulární demence	27
2.3 Jednofotonová emisní počítačová tomografie (SPECT)	27
2.3.1 Alzheimerova choroba	27
2.3.2 Parkinsonova choroba	28
2.4 Pozitronová emisní tomografie (PET).....	28

2.4.1	Alzheimerova choroba	29
2.4.2	Parkinsonova choroba	30
2.4.3	Demence s Lewyho tělísky.....	30
2.4.4	Frontotempolární demence	31
ZÁVĚR.....		32
ZDROJE.....		33

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

<i>Obrázek 1: Schéma vzniku patologického beta amyloidu – převzato z [72]</i>	14
<i>Obrázek 2: Funkce tau proteinu za normálních podmínek – převzato z [71]</i>	16
<i>Obrázek 3: Hypotetický model šíření patologie PD – převzato z [73]</i>	18
<i>Obrázek 4: PET spektra podle patolog. proteinů u jednotlivých ND – převzato z [70]</i>	29

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

ND	neurodegenerative disease, neurodegenerativní choroba
CNS	centrální nervová soustava
CSF	mozkomíšní mok, cerebrospinální tekutina
AN	Alzheimerova nemoc
A β	amyloid beta
A β -42	amyloid beta o délce 42 aminokyselin v řetězci
APP	amyloidní transmembránový prekurzor
AMK	aminokyselina
τ -protein	tubulin asociovaná jednotka
PHF	párové helikální struktury
NTF	neurofibrilární spleti
P-tau	fosforylovaný protein Tau
T-tau	celkový protein Tau
PN	Parkinsonova nemoc
PDD	Parkinson's disease with dementia, demence Parkinsonovy choroby
α -syn	alfa synuklein
DLB	demence s Lewyho tělísky
FTD	frontotemporální demence
bvFTD	behaviorální varianta frontotemporální demence
PPA	primární progresivní afázie
PPA-S	sématická primární progresivní afázie
PPA-G	agramatická primární progresivní afázie
PPA-L	logopenická primární progresivní afázie
TDP -43	TAR DNA vázaný protein 43
Nf-L	neurofilamentový lehký řetězec
Nf-M	neurofilamentový střední řetězec
Nf-H	neurofilamentový těžký řetězec
DNA	deoxy-rubonukleová kyselina
RNA	ribonukleová kyselina
pre-mRNA	ribonukleová kyselina bez posttranskripčních úprav
mi-RNA	malá nekódující molekula ribonukleové kyseliny

RRM1	velká podjednotka ribonukleodis-difosfát reduktázy
RRM2	malá podjednotka rubonukleodis-difosfát reduktázy
VD	vascular dementia, vaskulární demence
SIVS	subkortikální ischemická vaskulární demence
MRI	magnetická rezonance
fMRI	funkční magnetická rezonance
CT	výpočetní/počítačová tomografie
SPECT	jednofotonová emisní výpočetní tomografie
rCBF	regionální mozkový krevní tok
PET	pozitronová emisní tomografie
[11C]PiB	radioaktivní indikátor Pittsburgh Compound B
DAT	dopaminergní transmitter
18F-FDG	radiofarmakum 2-deoxy-2-18F-fluor-D-glukóza

TERMINOLOGIE

Substantia nigra	párová struktura ve středním mozku
Amfifilní látka	látka obojaké povahy
Neuron	funkční a anatomická jednotka nervového systému
Biomarker	látka používaná jako indikátor biologického stavu
In vivo	v živém organizmu
In vitro	v umělých podmínkách např. v laboratořích
Fibrila	vlákénko
α -helix, β -list	typ sekundární struktury bílkovin
Neurofibrilární tangles	intracelulární agregáty fosforylovaného tau proteinu
Intraneuronální	ležící uvnitř neurvu
Extracelulární	prostor mimo buňku
Translace	překlad nukleonové sekvence do aminokyselin proteinu
Transkripce	přepis genetické informace z DNA do RNA
Apoptóza	programovaná buněčná smrt
Synapse	spojení dvou neuronů, které slouží k předávání vzruchů
C-terminální oblast	část peptidu, který končí karboxylovou kyselinou
N-terminální oblast	část peptidu, který končí aminoskupinou
Intronová sekvence	oblast pre-mRNA, která se během tvorby mRNA vystřihuje
Kortex	kůra koncového mozku
Hippokampus	součást střední části spánkového laloku v koncovém mozku
Amygdala	párová mozková struktura ve střední části spánkového laloku
Temporální lalok	spánkový lalok mozkový
Frontální lalok	čelní lalok mozkový
Parietální lalok	temenní lalok mozkový
Atrofie	zmenšení/zúžení normálně vyvinuté struktury
Insulární kortex	část mozkové kůry, odděluje temporální od frontálních lalok

ÚVOD

Neurodegenerativní onemocnění jako Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, frontotemporální degenerace, vaskulární demence, demence s Lewyho tělisky apod. mohou být obtížně diagnostikovatelné, protože sdílí běžné neuropatologické, kognitivní a klinické profily komplikující jejich diagnózu. Neurologické poruchy jsou často spojeny s dysfunkcí způsobenou např. poruchami při jejich sbalování a formování oligomerů a intra-nebo extracelulárních agregátů nebo je změna proteinu geneticky podmíněna. Na podporu klinického hodnocení, urychlení a zpřesnění diagnostiky je zapotřebí najít spolehlivé biomarkery, které by byly charakteristické pro dané neurodegenerativní onemocnění.

Cílem této práce je shrnutí poznatků o proteinových biomarkerech vybraných neurodegenerativních onemocnění. Práce rovněž poskytuje stručný přehled napříč metodami, které se využívají k diagnostice těchto onemocnění.

1 NEURODEGENERATIVNÍ CHOROBY (ND)

Neurodegenerativní choroby jsou onemocnění, která postihují centrální nervovou soustavu (CNS) a jsou charakteristická svým pozvolným zánikem neuronů, ukládáním proteinových depozit do zasažených buněk, případně do jejich blízkého okolí, a množením ganglií. Jedná se o velmi obsáhlou skupinu onemocnění, jelikož zahrnuje různorodá postižení struktury v CNS. Jedním ze základních mechanismů, které vedou ke vzniku choroby, jsou změny v sekundární struktuře proteinů charakteristické pro danou skupinu onemocnění. Tyto proteiny buňky nejsou schopny zpracovat. [1]

Následující podkapitoly budou věnovány přiblížení vybraných neurodegenerativních onemocnění. Pozornost také bude věnována specifickým biomarkerům. Dále v další kapitole budou nastíněny jednotlivé metody, díky kterým lze diagnostikovat neurodegenerativní poruchy

1.1 Alzheimerova choroba (AN)

Alzheimerova choroba je progresivní neurodegenerativní onemocnění, u kterého můžeme rozlišovat dvě formy, familiární AD a sporadickou AD. Obě tyto formy vykazují stejné patologické znaky, liší se pouze dědičností a incidencí. [2] Řadí se mezi amyloidopatie. U starších jedinců představuje nejčastější příčinu demence. Toto onemocnění nervové soustavy je charakteristické nashromážděním extracelulárním amyloidu- β ($A\beta$) ve formě senilních plaků, intracelulárním ukládáním depozit abnormálně fosforylovaného τ -proteinu ve formě neurofibrilárních spleť, zánikem synapsí a apoptózou neuronů, což může vést až k mozkové atrofii. [3]

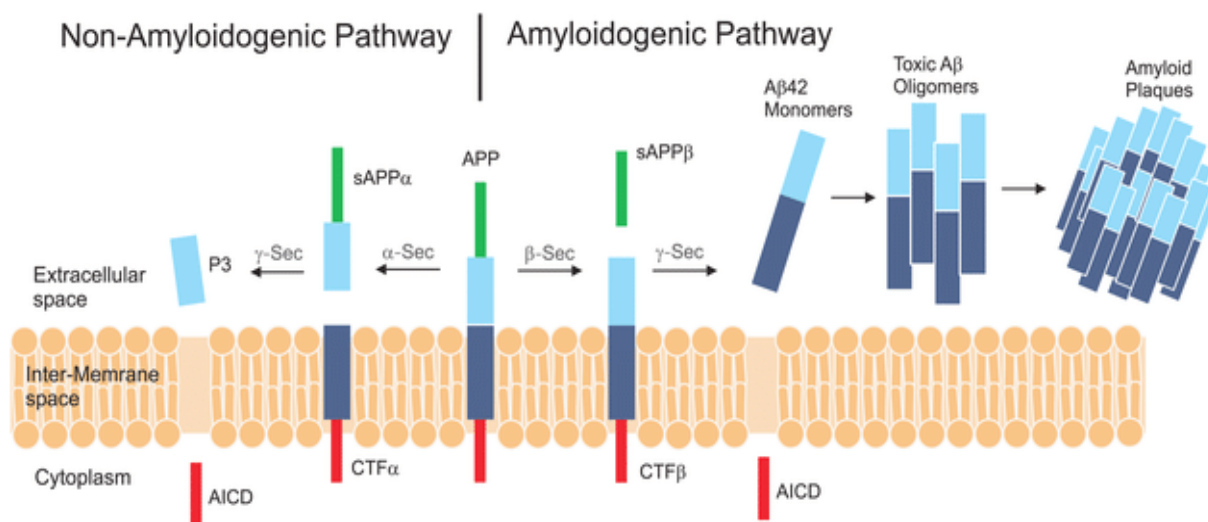
AN můžeme rozdělit do tří stádií na základě ztráty soběstačnosti a paměti pacienta. V počátečním stádiu dochází ke zhoršování paměti. Pacient si nevybavuje události, které se staly v blízké minulosti, např. hledá své odložené předměty. Ztrácí schopnost učení, zůstává však nadále soběstačný. V následujícím stádiu této nemoci se zvětšuje paměťový deficit. Pacient si vybaví pouze hluboce zakořeněné vzpomínky, informace apod. Začíná být dezorientovaný a jeho soběstačnost je tím velmi narušena. U posledního stádia se projevuje téměř úplná ztráta paměti. Pacient už nepoznává ani své nejbližší. Tato fáze končí letálně. [4]

1.1.1 Biomarkery AN

Alzheimerova choroba je charakterizována biomarkery A β spolu s proteiny Tau (P-tau a T-tau). Pokud jsou detekovány, zvyšuje se pravděpodobnost rozvoje této choroby. Pacienti s Alzheimerovou chorobou mají přibližně o polovinu sníženou hladinu A β -42 a několikrát zvýšenou hladinu celkového proteinu Tau a P-tau v cerebrospinální tekutině (CSF) oproti zdravým jedincům. Oba tyto biomarkery lze stanovovat in vivo nebo in vitro. [5] O možných diagnostických metodách budeme hovořit v následující kapitole.

1.1.1.1 Amyloid Beta

Amyloid- β je vláknitý bílkovinný agregát složený z aminokyselin. Vzniká z daleko většího transmembránového amyloidního prekurzoru APP, který je štěpen pomocí enzymů. Tento membránový prekurzor je exprimován mnoha tkáněmi a vyskytuje se v různých izoformách. Nejhojněji zastoupená forma prekurzoru APP je o délce 695 aminokyselin, která je produkována výhradně neurony. Dalšími izoformami jsou APP o délce 751 a 770 AMK. Tyto formy se vylučují hlavně na periferních buňkách a trombocytech. [6,7] APP je syntetizován v endoplazmatickém retikulu, odkud je transportován do Golgiho aparátu, později do plazmatické membrány. Zde se tento transmembránový amyloidní prekurzor pomocí β -sekretázy a γ -sekretázy štěpí za vzniku A β . (viz. Obr. 1)



Obrázek 1: Schéma vzniku patologického beta amyloidu – převzato z [72]

Amyloid beta se shlukuje za vzniku oligomerů, které jsou rozpustné, protofibril a fibril, které jsou nerozpustné. Strukturální přeměna oligomerů na fibrily zahrnuje asociaci volně agregovaných vláken do α -helixu a β -listu. Amyloidní fibrily se následně ukládají ve formě amyloidních plaků. Hlavní složkou těchto plaků je $A\beta$ o délce 42 aminokyselin. [7] Díky přítomnosti $A\beta$ -42 můžeme odlišit AD od frontotempolární demence (FTD), kde je jeho hladina normální. $A\beta$ -42 může být snížený u pacientů s demencí s Lewyho tělisky (DLB) a i u pacientů s Parkinsonovou chorobou. [8] Hladiny tohoto amyloidu korelují nepřímo s plakovým zatížením. Tento jev byl pozorován in vivo pomocí Pozitronové emisní tomografie (PET). [9]

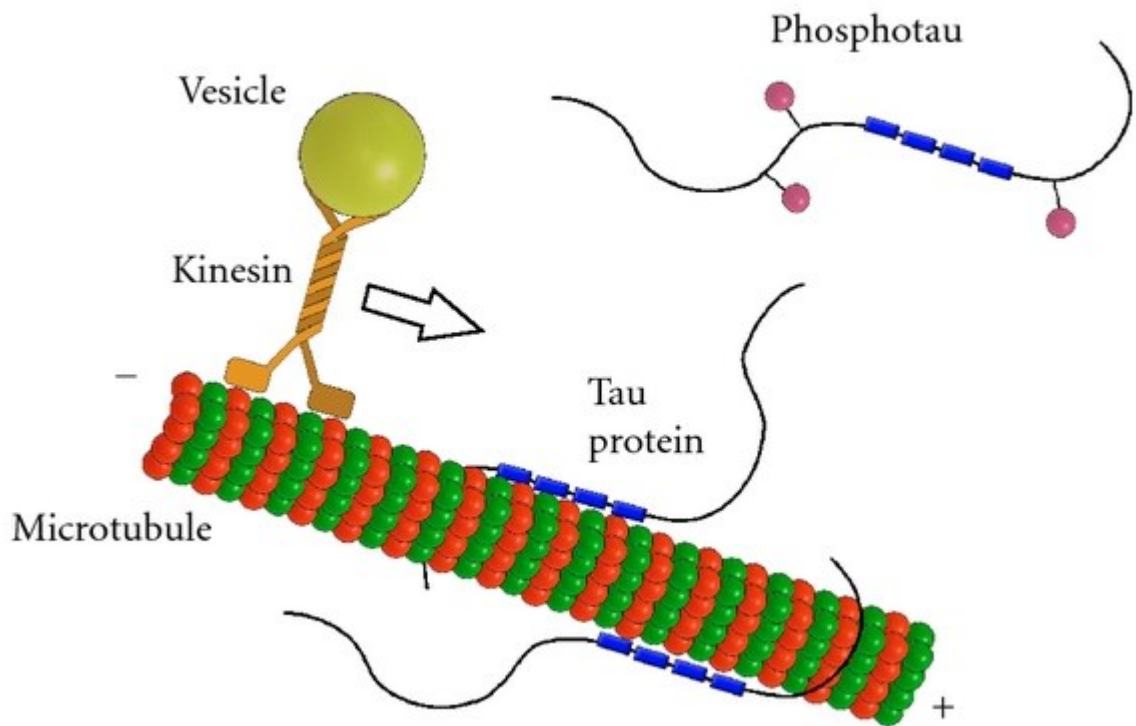
Nízké hladiny $A\beta$ v CSF byly naměřeny u pacientů, kteří mají diagnostikovanou autozomálně dominantní AN. Toto snížení může být detekovatelné již zhruba 25 let před nástupem prvních klinických příznaků AN. Rovněž se u pacientů vyskytují abnormality v metabolismu glukózy. Ačkoli je $A\beta$ -42 široce přijímaným diagnostickým biomarkerem v souvislosti s AN stále probíhá výzkum standardizačních protokolů pro analýzu CSF v laboratorní klinické praxi. [8]

1.1.1.2 τ -protein

Tau (tubulin-associated unit) protein patří do skupiny proteinů asociovaných s mikrotubuly. (viz. Obr. 2) [10] Jedná se o neuronální protein vyskytující se hlavně v nemyelinizovaných kortikálních axonech CNS. Jednou z jeho hlavních funkcí je podporovat stabilitu mikrotubulů a usnadnění transportních mechanismů axonů. Vyskytuje se v šesti různých izoformách se třemi (3R-tau) nebo čtyřmi tandemivými repeticemi (4R-tau). [6] Patologická forma Tau byla u AN potvrzena ve spojení s PHF (Paired Helical Filaments), které se následně shlukují do neurofibrilárních spleť (NFT). Ty jsou ve spojení s amyloidem beta ve formě senilních plaků řazeny jako biomarkery, které určují AD. [8, 10] Inkluze proteinu Tau v neuronech nebo gliových buňkách se může vyskytovat i u jiných neurodegenerativních onemocněních, kde se tyto inkluze od sebe liší na molekulární úrovni. [11]

T-tau je označení pro celkový Tau protein, který je měřen pomocí nespecifických testů na Tau. T-tau v mozkomíšním moku je zvýšen u nemocí, kde hraje významnou roli ztráta neuronů. Vysoké koncentrace tohoto proteinu jsou zkoumány v souvislosti se závažnými onemocněními jako mrtvice i Creutzfeld-Jakobova choroba. [6] Tento biomarker CSF může být použitý jako diagnostický, ale neodráží stádium nemoci. [8]

P-tau označuje protein, který je fosforylovaný na určitých threoninových nebo serinových zbytcích. Samotná fosforylace vede ke změnám vlastností Tau proteinu. Tyto změny mohou způsobit agregaci do PHF a NFT. Není prozatím jasné, z jakého důvodu se P-tau zvyšuje v souvislosti s AN, ne však u jiných neurodegenerativních onemocnění, u kterých jsou také přítomny neurofibrilární smotky. [6]



Obrázek 2: Funkce tau proteinu za normálních podmínek – převzato z [71]

1.2 Parkinsonova choroba

Parkinsonovu chorobu (PN) můžeme definovat jako chronické a progresivní neurodegenerativní onemocnění, které postihuje až 4% populace starší 60 let. Po AN je toto onemocnění druhé nejčastější závažné neurodegenerativní onemocnění. [12] Jedná se o multisystémovou α -synukleinopatii s Lewyho tělísky. [13] Podle současných poznatků by se PN měla rozdělovat do tří stádií: preklinického, prodromálního a klinického. Prodromální fáze onemocnění je takové stádium, kdy jsou přítomny příznaky, které jsou nedostačující pro definování klinické diagnózy. [14]

Neuropatologie této choroby je charakterizována postupnou degenerací dopaminergních neuronů v substantia nigra, konkrétně v části pars compacta, a intraneuronální inkluzí α -synukleinu, která je známá jako Lewyho patologie. Touto patologií se rozumí přítomnost Lewyho tělísek a Lewyho neuritů. [13, 14, 15] Tyto neurony zajišťují transport dopaminu do ostatních buněk a jejich degenerace vede k dysfunkci nervové sítě, která zahrnuje mimo jiné i motorickou kortikální oblast. [16]

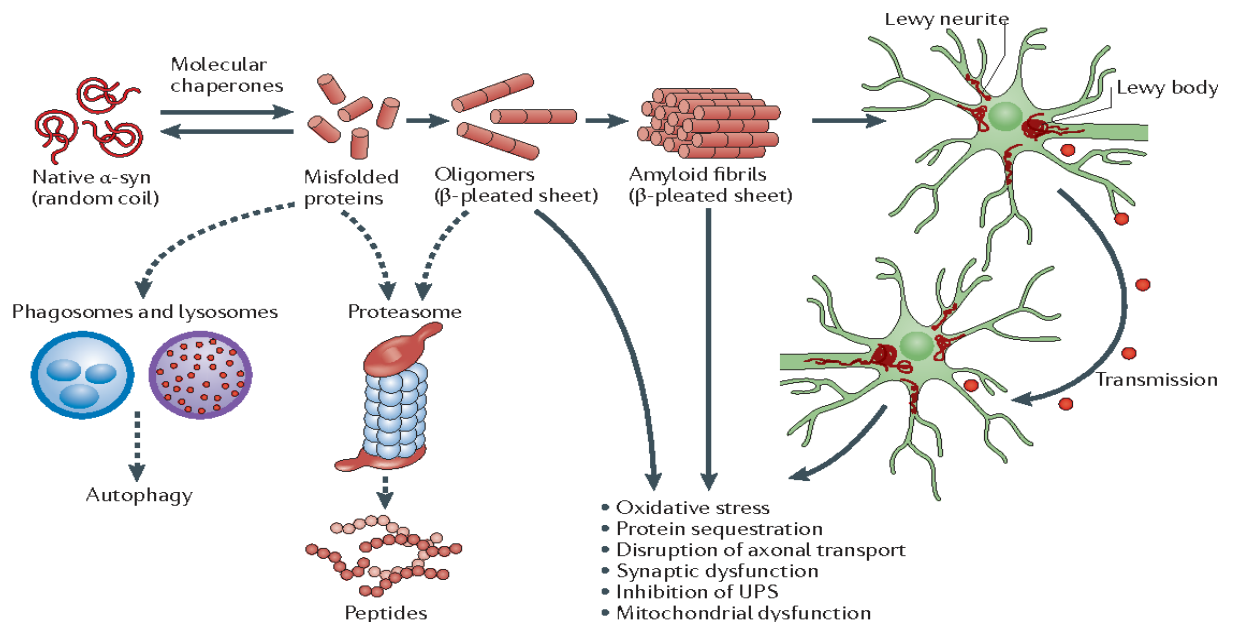
Diagnóza tohoto onemocnění je obvykle klinická a pro potvrzení je zatím nezbytnou součástí pitva. Mezi charakteristické klinické příznaky PN se řadí hlavně rigidita, klidový třes a postulární instabilita, která souvisí s nedostatkem dopaminu. [16, 17, 18] Nejedná se však o komplexní motorickou poruchu, PN je dnes považována spíše za systémové onemocnění, díky jejím nemotorickým příznakům, které často předcházejí klinickým rysům choroby. [18] Mezi tyto příznaky patří anosmie, různé vizuální abnormality, deprese, úzkost, únava. [16] Dalšími nemotorickými příznaky PN jsou úbytek hmotnosti a gastrointestinální dysfunkce, kde mezi nejčastější patří chronická zácpa, která postihuje až 60 % pacientů postižených touto nemocí. [12]

1.2.1 Biomarker PD

Významným omezením v samotné léčbě PN je její pozdní detekce. Jedním z problémů při diagnostice je složité vyhledávání specifických biomarkerů. Tyto biomarkery mohou udávat konkrétní stav organismu, vyhodnocovat průběh samotné nemoci a případně předpovídat účinky léčby. [16] V této podkapitole se budeme zabývat klinicky nejslibnějším biomarkerem, α -synukleinem.

1.2.1.1 α -synuklein

Jedná se o hlavní složku Lewyho tělísek, jež jsou charakteristické pro patologii PN a DLB, které se od sebe liší jen nepatrně. [12, 19] Synukleiny jako takové spadají do skupiny malých rozpustných proteinů, kam řadíme α , β a γ -synuklein. Všechny tyto synukleiny jsou zástupci neuronálních proteinů. U β a γ -synuklein nebyl zatím prokázán větší význam v diagnostice tohoto ND. [12, 20] α -synuklein je relativně malý protein o velikosti 14kDa, který je většinou exprimován v mozku na presynaptických terminálech. Primárně se jedná o intracelulární protein, může se však vyskytovat i v biologických tekutinách, jako je krev, plazma nebo mozkomíšní mok. Podílí se na ovlivňování presynaptické signalizace ustalování rovnováhy neurálních membrán a přenosu, který je uskutečněn prostřednictvím membránového váčkového transportu. [12] (viz. Obr. 3)



Obrázek 3: Hypotetický model šíření patologie PD – převzato z [73]

Skládá se z tří oblastí, které jsou od sebe zcela odlišné. První část tohoto proteinu je tzv. N-konec, který zodpovídá za vázání lipidů. Obsahuje amfifilické helikální kódování apolipoproteinů. Tyto lipoproteiny se mohou vázat k fosfolipidům a přijímat helikální konformaci. [12, 20] Další částí je centrální hydrofobní oblast, tzv. non-amyloidní složka, která umožňuje podstoupit konformační změnu na β -skládaný list. Tato změna vede ke shlukování a tvorbě amyloidních vláken. Poslední částí je karboxylový konec, který má vysoký negativní potenciál a je zodpovědná za zprostředkování interakcí mezi α -syn a jiným proteinem, který je vázán na membránu.

α -syn se může vyskytovat v různých izoformách, které se od sebe liší počtem aminokyselin a agregačním potenciálem závislým na jeho posttranslačních modifikacích. [12] Na chybné složení tohoto proteinu je zaměřena velká část výzkumu, která by mohla pomoci v identifikaci specifických patologických forem. [8]

1.3 Demence s Lewyho tělísky (DLB)

Demence s Lewyho tělísky je neurodegenerativní porucha, která úzce souvisí s věkem a je častější u mladších pacientů než PN. Způsobuje progresivní kognitivní pokles, který významným způsobem ovlivňuje každodenní činnost pacienta. [21] Mezi další významné příznaky této choroby patří spontánní extrapyramidové motorické rysy, halucinace i anamnéza poruchy spánku. [22] Spolu s demencí Parkinsonovy choroby (PDD) jsou zástupci neurodegenerativních onemocnění, které jsou založeny na základě α -synukleinové patologie. PDD je charakterizována významnými extrapyramidovými motorickými příznaky, ale neuropsychiatrické a kognitivní příznaky se objevují až později. U DLB jsou tyto motorické příznaky mírné nebo se objevují až v pozdních stádiích nemoci. [22] Jsou druhou nejčasnější formou demence u starších jedinců. [23] DLB je charakterizována akumulací agregátového α -syn proteinu v Lewyho tělískách a neuritech. [22]

Toto onemocnění je složité diagnostikovat v jeho raných fázích. Pravděpodobně je to způsobeno vysokou heterogenitou v klinických projevech, kdy příznaky nejsou zcela zřejmé. Nejčastější chybou v diagnóze této nemoci je záměna s AN, PN a dalšími méně typickými parkinsonizmy. [24] Při diagnóze se spoléhá na klinické projevy nemoci. Mezi podpůrné příznaky patří poměrně zachovalé struktury středního spánkového laloku a ačkoli je tento jev běžně přítomen, nebyla dosud prokázána jeho specifická. [21]

1.3.1 Biomarker DLB

Pravděpodobným diagnostickým ukazatelem tohoto onemocnění by mohl být, stejně jako u PN, α -syn. Charakteristika tohoto biomarkeru byla popsána v předchozí podkapitole biomarker Parkinsonovy choroby. Odlišení PN od DLB spočívá pouze v časovém projevení klinických příznaků. Doposud nebyl nalezen samostatný specifický biomarker pro tuto chorobu. [25]

1.4 Frontotemporální demence (FTD)

Frontotemporální demence je heterogenní neurodegenerativní onemocnění, které je spojené s postupnou degradací frontálních a temporálních laloků. [6, 26, 27] Jedná se o neuropatologii bez příznaků AN a druhou nejčastější příčinu demence, která se projevuje ve věkové skupině od 45 let. Mezi její charakteristické znaky patří zhoršování jazykových funkcí, změny v chování, osobnostní změny apod. [26, 27, 28, 29]

FTD můžeme na základě projevů klinických příznaků identifikovat dva typy nemoci. První, behaviorální typ FTD (bvFTD) se vyznačuje vážnými změnami v osobnosti a chování pacienta, které nejsou spojeny s kognitivním poškozením. [6, 26] Druhou variantou tohoto onemocnění je primární progresivní afázie (PPA), která je spojována s postupným zhoršováním jazykových dovedností. [26, 28] PPA může být dále rozdělována do tří hlavních podtypů, kterými jsou agramatická PPA (PPA-G), sémantická PPA (PPA-S) a logopenická PPA (PPA-L). Všechny tyto podtypy mají svá definovaná diagnostická kritéria. Jsou založena na specifických klinických a radiografických vlastnostech. [28]

U pacientů s bvFTD dochází k postupnému rozpadu nervových obvodů, díky čemuž dochází ke zmiňovaným dramatickým změnám v osobnostních a behaviorálních rysech pacienta. Chovají se apaticky, neprojevují téměř žádný zájem o okolní svět, ve většině případů nezačínají konverzaci. Pokud se apatie projevuje až v pozdních stádiích nemoci, může zakrývat další příznaky dysfunkce frontálního mozku. [28, 30]

U pacientů s PPA-G se již v raném stádiu nemoci projevují problémy se syntaxí, často nesprávně užívají slovesné časy a tvary přídavných jmen. Ostatní pacienti s PPA mají potíže s plynulostí řeči, hovoří v krátkých frázích, nedodrží rytmičku a melodii řeči. [28]

Včasná diagnóza FTD je nesmírně důležitá pro zajištění optimální péče a doprovodné léčby. Tato diagnostika však může být náročná z důvodu podobnosti příznaků a neuropsychologických profilů s jinými typy demence. [26]

1.4.1 Biomarker FTD

Neuropatologie FTD je daleko složitější než u AN, protože patologické změny u FTD jsou oproti AN velmi heterogenní. Hledání natolik specifického biomarkeru, který bude schopen odlišit FTD od ostatních neurodegenerativních demencí, je jedním z aktuálních problémů, kterým se kliničtí neurologové zabývají. [28] V současnosti je nám známo, že u tohoto onemocnění se vyskytuje celá řada inkluzí, mezi které patří abnormální inkluze τ -proteinu a TAR DNA vázaného proteinu 43 (TDP-43). [27, 30] V nedávné době byl navržen jako diagnostický a prognostický biomarker pro FTD neurofilamentový lehký řetězec (Nf-L). Neurofilamenty jsou jedna z nejhorněji zastoupených složek nervového a axonálního cytoskeletu. Plní zde zásadní roli v transportu a fungování synapse. Jeho hladiny v CSF a krvi se zvyšují po degeneraci a apoptóze neuronů. [6, 30] V této podkapitole se zaměříme na biomarker TDP-43 spolu s Nf-L. Problematika kolem τ -proteinu byla nastíněna již v sekci biomarkery AN.

1.4.1.1 TAR DNA-binding protein 43

TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) je jaderný protein, o velikosti 414 AMK, který je kódovaný genem TARDBP. Tento gen se nachází na lidském chromozomu 1p36. [31, 32] Je všudypřítomně exprimován v různých tkáních, včetně tkáně mozkové. U pacientů s FTD vykazují neurony typickou akumulaci tohoto proteinu. Podle nynějších poznatků je dále schopen pasivně difundovat mezi jádrem a cytoplazmou dané buňky. [31] TDP-43 je složen z C-terminální oblasti, která je bohatá na glycerin, díky níž je schopen vázat jednovláknovou DNA, RNA a další proteiny. Dále obsahuje N-terminální doménu se dvěma vysoce specifickými vzorci AMK, kterými jsou velká a malá podjednotka ribonukleosid-difosfát reduktázy (RRM1 a RRM2). [29, 31, 32]

TDP-43 se specifikuje na širokou škálu transkriptů RNA, mimo jiné i na přepis pre-mRNA, mRNA a dlouhých intronových sekvencí. Díky této vlastnosti může protein ovlivňovat množství procesů zpracování RNA. Mezi takové procesy patří alternativní sestřih, stabilita RNA, biogeneze mikroRNA nebo omezení transkripce, popř. jejímu úplnému zabránění. [31]

1.4.1.2 Neurofilamentový lehký řetězec

Jako neurofilamenty označujeme cytoskeletální složky neuronů, které jsou bohatě zastoupené v neuronových axonech. Díky tomu, že se nacházejí v cytoplazmě neuronů, mohou indikovat míru poškození neuronů a axonů u všech onemocnění, které přímo souvisí s degenerací mozkových buněk. [33] Jsou součástí přechodných filamentů, které jsou složeny ze tří jednotek: neurofilamentový těžký řetězec (Nf-H), neurofilamentový střední řetězec (Nf-M) a neurofilamentový lehký řetězec (Nf-L), který je v této problematice nejrozsáhleji zkoumán. [33, 34] Zvýšené hladiny Nf-L v krvi i v CSF u pacientů s FTD je spojeno se závažností onemocnění a přímo souvisí se sníženým objemem šedé a bílé hmoty mozkové ve frontálních a temporálních lalocích. [30] Mezi jednotlivými podtypy neurofilament nebyly zaznamenány žádné odchylky ve stanovených hladinách. Rozdíl byl zaznamenán v presymptomatické a symptomatické fázi onemocnění, kdy v presymptomatickém stádiu se hladiny Nf-L pohybovaly ve fyziologickém rozmezí, zatímco u symptomatického stádia nemoci byla hladina zvýšena. [33, 34] Tento biomarker je nespecifický, avšak mohl by se stát slibným kandidátem pro určení stádia nemoci.

1.5 Vaskulární demence (VD)

Vaskulární demence se řadí mezi neurologické kognitivní poruchy, a je způsobena hojnými vaskulárními příčinami při absenci jiných patologií. [35] Mezi takové vaskulární příčiny můžeme řadit teritoriální infarkt, mnohočetný embolický infarkt, strategický infarkt, hemodynamický infarkt, nebo krvácení do mozku. [36] Díky různorodosti cerebrovaskulárních onemocnění bývá obtížné objasnit patologické mechanismy a příčiny této nemoci. Na základě toho se diagnóza onemocnění odvíjí od rozsáhlých klinických a jiných příznaků. Potvrzení onemocnění přichází až po posmrtném odebrání vzorku. [35] Onemocnění má podobné

rizikové faktory jako cévní mozková příhoda, tedy pokročilý věk (nad 65 let), obezitu, pohlaví, historii rodiny pacienta. [37]

Kognitivní poškození nebo demence v důsledku poškození cév se skládá ze tří podstatných prvků. První jsou získané kognitivní poruchy, dále poškození cév mozku a kauzální spojení mezi nimi. Při akutní symptomatice mrtvici, která dále způsobuje akutní kognitivní dysfunkci, jsou všechny výše uvedené prvky splněny, a tím je stanovena diagnóza kognitivního poškození v důsledku poškození cév. Pokud tyto zmíněné poškození nemají určitý časový vztah k akutní mozkové příhodě, je těžší rozpoznat, zda je příčina vaskulární povahy. Na počátku 80. a 90. let se začala používat první diagnostická kritéria pro vaskulární demenci (VD). Klasickým příkladem kritéria VD je NINDS-AIREN, která zajistila první základní prvek jako definici „*diagnózu demence, vyžadující přítomnost poklesu paměti a intelektuálních schopností, které způsobují narušené fungování v každodenním životě*“. [38]

Odlišný podtyp VD je subkortikální ischemická vaskulární demence (SIVD), která způsobuje onemocnění malých cév mozku. Díky tomu se dále zhoršují výkonné funkce s relativně zachovanou pamětí, které jsou spojeny s jejím rychlostním zpracováním. [36]

1.5.1 Biomarker VD

Pro diagnostiku VD se hojně využívají zobrazovací metody, jako je CT a MRI. CT mozku je jedním ze základních vyšetření pacienta s možnou demencí, které je založeno na identifikaci cévních změn. MRI mozku je více průkaznější než počítačová tomografie. K použití magnetické rezonance je však přistupováno v případě neurčitých nálezů na CT. [39] Pozorují se změny, které jsou typické pro VD, jako například infarkty proměnné velikosti, změny bílé hmoty, hipokampální skleróza aj. Dále se využívá pozorování změn hladin A β , tau a fosforylovaného tau v mozkomíšním moku. Tyto biomarkery nejsou dostatečně spolehlivé a specifické pro diagnostiku VD. [40] Protein Tau a A β byly již dříve popsány v podkapitole AN.

2 DIAGNOSTICKÉ METODY

V této kapitole bude věnována pozornost jednotlivým vybraným metodám, které nám v současné době umožňují diagnostikovat neurodegenerativní onemocnění za pomoci specifických biomarkerů.

Mezi současné postupy u diagnostiky neurodegenerativních chorob patří magnetická rezonance (MRI), výpočetní tomografie (CT), jednofotonová emisní výpočetní tomografie (SPECT) / pozitronová emisní tomografie (PET), anebo biochemické vyšetření cerebrospinální tekutiny na přítomnost specifických biomarkerů. Metody jako PET/SPECT se ve většině případů nevyužívají samostatně, ale v kombinaci jako tzv. hybridní diagnostický systém, jakým je např. PET-CT. [39]

2.1 Magnetická rezonance (MRI)

Magnetická rezonance (Magnetic resonance imaging) je neinvazivní technologie využívaná v lékařství k poskytování diagnostiky vnitřních orgánů, včetně mozku a pohybového aparátu. [41] MRI vytváří silné magnetické pole, které vypouští rádiové vlny na diagnostiku vybraných částí těla. Každý typ tkáně reaguje specificky na různé rádiové vlny v magnetickém poli. Tato zobrazovací metoda zaznamenává odpovědi tkání a vyhodnocuje je ve formě obrazu. Funguje na principu *„přítomnosti protonů vodíkového jádra H^1 v lidském těle, kde každý proton má svůj magnetický moment neboli spin. V konstantním magnetickém poli protony rotují okolo osy ve směru pole, a to s určitou frekvencí, která závisí na síle magnetického pole a na vnitřní struktuře jádra atomu.“* [42]

Hlavním rozdílem této zobrazovací techniky od výpočetní tomografie je, že magnetická rezonance nevyužívá ionizačního záření. Jak již bylo zmíněno, MRI vykresluje obraz na základě různé prostupnosti rádiových vln tkáněmi lidského organismu. [43] Výhodou MRI je přesnost zobrazování, nízký stupeň cytotoxicity a poměrně vysoké rozlišení. Další velkou výhodou je dobrý kontrast mezi zdravou a postiženou tkání. Jedna z hlavních nevýhod této metody je její zdlouhavost, a také přísná kontraindikace. [44]

2.1.1 Alzheimerova choroba

Atrofie v důsledku ztráty neuronů je nevyhnutelnou součástí progresivních neurodegenerativních onemocnění, jakým je i AN. Ztráta mozkové tkáně úzce souvisí s kognitivními deficity. Abychom mohli jako ukazatel použít míru atrofie, která se mění oproti závažnosti, je zapotřebí důkladně znát detaily v různých stádiích tohoto onemocnění.

Strukturální magnetická rezonance je stále jednou z nejhojněji využívaných zobrazovacích metod v diagnostice AN. Snímky dokáží detekovat kontrast mezi šedou a bílou mozkovou hmotou a rozdílný objem v charakteristických částech mozku, jako je např. hippocampus. Díky tomu je možné detekovat i malé změny ve struktuře šedé hmoty. Měření se obvykle provádí pomocí vizualizace, ačkoli se v posledních letech zvyšuje počet automatizovaných metod. [54]

2.1.2 Parkinsonova choroba

Díky progresivní atrofii u PN je možnost detekovat toto neurodegenerativní onemocnění již v časném stádiu. MRI poskytuje důležité informace při lokalizaci strukturálních změn v mozku pacienta. Tyto změny se projevují ve sníženém objemu v oblasti hippocampu a amygdaly. Tato metoda je považována, díky svým funkcím, za strategický nástroj pro lepší charakterizaci PN v jejích raných stádiích. [60]

Za pomocí údajů z funkční magnetické rezonance (fMRI) v klidovém stavu můžeme vypočítat parametry, které odrážejí směr kortikostriálního propojení se striatální oblastí. Tyto parametry jsou biologicky významné, neboť odráží základní anatomii a rozdělování dopaminu napříč mozkem. [61]

2.1.3 Demence s Lewyho tělísky

U tohoto typu onemocnění bylo pomocí strukturální MRI zjištěno zachování objemu hippocampu a středního temporálního laloku oproti AN. Tato metoda vykazovala pouze 40% citlivost. [62] Použitelnost této metody v diagnostice DLB je značně ztížena nižší mírou pozorovatelné atrofie. [63]

2.1.4 Frontotemporální demence

Frontální a temporální atrofie při zobrazování pomocí MRI představují charakteristické neuropatologické změny. Na základě přesné lokalizace těchto atrofií můžeme určit, o jaký typ FTD se jedná. Například behaviorální FTD je nejvýraznější ve frontálních lalocích a insulárním kortexu, který odděluje frontální lalok od temporálního. [28]

2.1.5 Vaskulární demence

Zobrazování mozku je nezbytnou součástí při hodnocení pacientů s kognitivními deficity, u kterých existuje podezření na poškození cév. MRI se využívá v případech, kdy jsou snímky z výpočetní tomografie málo průkazné. [65] Magnetická rezonance je schopna detekovat morfologické poruchy, avšak ty nejsou schopny prokázat důsledky podmíněných patologií. [66]

2.2 Výpočetní tomografie (CT)

Výpočetní tomografie (Computed tomography) je nedestruktivní technika, která byla původně vyvinuta pro medicínské účely. [45] Za pomoci rentgenového záření dokáže zobrazit patologii vnitřních orgánů a tkání lidského těla. [46] Princip této zobrazovací metody je takový, že zkoumaný objekt je umístěn mezi zdroj záření a pole detektoru. Obě tyto komponenty se kolem objektu otáčejí a postupně zaznamenávají projekce pod specifickými úhly. Celý proces běží do doby, než se zdroj s detektorem otočí minimálně o 180 stupňů. [47]

Při tomto vyšetření se využívá jodových kontrastních činidel. Nesmírnou výhodou této metody je její diagnostická rychlost, dostupnost a žádná kontraindikace. Nevýhodou této metody je její radiační zátěž pro organismus. [42]

2.2.1 Alzheimerova choroba

Nejčastěji studovaným markerem v progresi AN je rychlost šíření atrofie. V 80. letech minulého století se pomocí CT prokázaly abnormálně zvětšené mozkové komory a zářezy v mozkové kůře u pacientů s AN. Výpočetní tomografie má oproti magnetické rezonanci nesporné výhody, jako jsou nižší provozní náklady, až stonásobná zobrazovací rychlost, vyšší rozlišení a daleko menší omezení, která souvisí s klaustrofobií pacientů. [57]

2.2.2 Vaskulární demence

Jak již bylo zmíněno u kapitoly MRI, tato technologie se využívá ke studiu a hodnocení pacientů, u kterých existuje prokazatelné podezření na poškození cév. [65]

2.3 Jednofotonová emisní počítačová tomografie (SPECT)

Jednofotonová emisní počítačová tomografie (Single Photon Emission Computed Tomography) je lékařskou zobrazovací metodu, která poskytuje 3D obraz na základě detekce fotonů, které jsou vytvářeny pomocí emisního záření z radioaktivních látek. Ty jsou obsažené spolu s nosičem v podávaném radiofarmaku. [48, 49] Záření je zachycováno ve všech směrech kolem pacienta. K detekci se používá gama kamera, která je složena z kolimátoru zajišťujícího detekci pouze paprsků emitovaných z těla pacienta, a detektoru. [49] V klinické praxi se nejčastěji užívají tyto detektory dva, a jsou stejného typu jako u planární scintigrafie. Výhoda této zobrazovací techniky oproti planární scintigrafii je ve schopnosti zobrazení léze s daleko vyšším kontrastem vůči okolí. Na druhou stranu je tato metoda zatížena horší rozlišovací schopností a vysokým šumem na pozadí. [50]

V diagnostice neurodegenerativních onemocnění se nejčastěji využívají radiofarmaka ve formě ligandu. Mezi takové ligandy patří např. hexa-methyl-propylen-amin-oxim [42] Distribuce radioaktivní látky v těle pacienta pak vypovídá o funkci jednotlivých tkání a orgánů. [48]

2.3.1 Alzheimerova choroba

Za pomocí SPECT můžeme měřit omezení regionálního mozkového krevního toku (rCBF), které je důležité k lepšímu pochopení symptomů a také ke stanovení základní patologie u AN. Omezení průtoku krve mozkem nám umožňuje zhodnocení snížené neurální aktivity pacienta. K vyšetření rCBF-SPECT se nejčastěji používá komerčně dostupný jodamfetamin. Omezení této metody spočívá v předvídání stavu amyloidu pomocí patologických ukazatelů, jakým je v tomto případě regionální průtok krve. Díky tomuto se tato metoda využívá spíše jako pomocná k A β -PET. [59]

U této zobrazovací metody probíhá v nynějších letech vývoj nových radioaktivně značených indikátorů, které budou vykazovat srovnatelnou citlivost s indikátorem Pittsburgh Compound B ([¹¹C] PiB). Tento indikátor se používá v zobrazovací metodě PET, která je popsána níže v kapitole. [56]

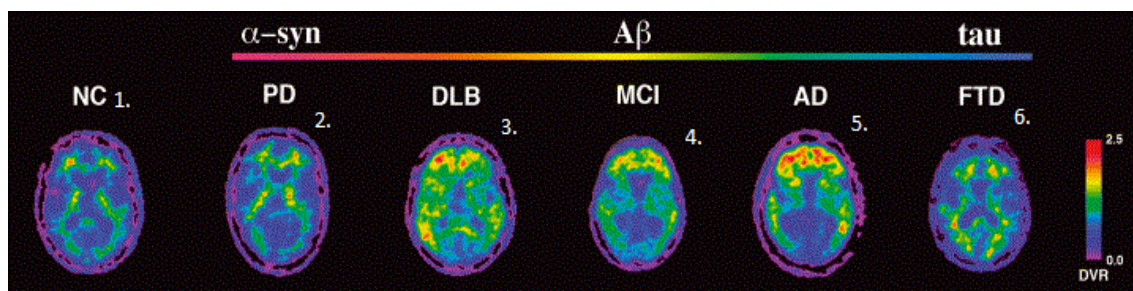
2.3.2 Parkinsonova choroba

Zobrazování dopaminového transmiteru (DAT) pomocí SPECT umožňuje detekovat přítomnost nedostatku v nigrostriální dráze. Jedná se tedy o diagnostický přístroj, za jehož pomocí můžeme stanovovat integritu dopaminergního systému. [68]

2.4 Pozitronová emisní tomografie (PET)

Pozitronová emisní tomografie je lékařská funkční diagnostická metoda, která se hojně používá v nukleární medicíně. Díky jejím mechanismům nám umožňuje sledovat fyziologické i patologické procesy, které v lidském organismu probíhají za použití tzv. vizualizace dané struktury. [51] Uskutečňuje se za pomoci specifických radiofarmak, která se aplikují intravenózně. [52] Tato radiofarmaka jsou složena z radionuklidu podléhajícímu samovolnému rozpadu a nosiče. Jejich použití je podmíněno poločasem rozpadu, který musí být dostatečně dlouhý na to, aby zbytečně nezatěžoval organismus a zároveň aby se stihl roz distribuovat do určitých tkání. Díky vizualizační funkci se diferenciatně odlišuje od metod CT nebo MRI. Tyto metody nám poskytují pouze informace o anatomické struktuře dané tkáně. Výhodou PET oproti jiným zobrazovacím metodám je její vysoká citlivost. [51]

Tato zobrazovací metoda, podobně jako SPECT, poskytuje třírozměrný obraz s detekcí na pár fotonů, který vzniká anihilací elektronu a jeho anti-částice, pozitronu. [48, 52] Při tomto procesu vznikají γ -paprsky, které jsou následně detekovány pomocí náhodných detektorů, kterými je pacient obklopen. Zobrazovací schopnost je však omezena samotnou anihilací pozitronu. Anihilace je proces, kdy interaguje elektron s pozitronem. Při této interakci obě částice zanikají a vznikají dva fotony. Tyto dva nově vygenerované elektrony letí každý opačným směrem a na základě toho můžeme zpracovat signály a následně vyhodnotit výsledný tomografický obraz. [48, 53]



Obrázek 4: PET spektra podle patolog. proteinů u jednotlivých ND – převzato z [70]

2.4.1 Alzheimerova choroba

Pozitronová emisní tomografie je slibnou neinvazivní metodou, která je využívána k včasné diagnóze AN, k vedení účinné terapie a při určení preventivních opatření. Nesmírnou výhodou PET je schopnost detekovat biologické změny v mozku dříve než kterýkoli jiný diagnostický test. Díky včasnému potvrzení AN je umožněna léčba, která výrazně zpomaluje ztrátu funkčních schopností. Omezením této zobrazovací techniky je poměrně nízká kvalita obrazu ve srovnání s MRI a CT. [58]

Společně s ostatními biomarkery, jako je míra kortikální atrofie a agregace $A\beta$ a τ -proteinu, je jedním z aspektů pro včasnou diagnózu. Tato metoda ve spojení s diagnostikou AN využívá jako radiofarmakum 2- deoxy-2-18F-fluor-D-glukózu (18F-FDG). [54]

Glukóza je pro mozkové buňky jedním z hlavních zdrojů energie. [54] Je přítomna v krvi a dokáže procházet hematoencefalickou bariérou. Pokud vzroste potřeba energie, glukóza se fosforyluje na glukóza-6 -fosfát. 18F-FDG napodobuje působení glukózy, dokud není fosforylován. Fosforylovaný FDG se zachytí ve tkáni a dál není schopen metabolizovat. Míra vychytávání 18F-FDG je pak úměrným ukazatelem metabolismu tohoto monosacharidu. [55] Snížený metabolismus je pak považován za biomarker, který se objevuje už roky před samotnými kognitivními příznaky. [54] Vychytávání 18F-FDG v různých částech mozku je pomocí PET detekováno a je interpretováno jako známka synaptického a neurálního poškození. [55]

Podle nedávných studií, které byly zaměřeny na citlivost a specifitu u 18F(FDG)-PET při detekci demence, se prokázala 93 % senzitivita a 76 % specifita. Také se prokázala schopnost odlišit pacienty s AD od pacientů s jinými degenerativními onemocněními s citlivostí 94 % a specifitou 73 % pro AD a 78 % pro ostatní onemocnění. [54]

Amyloid pozitronová emisní tomografie je schopna detekovat tuto patologii s vysokou specifitou a citlivostí, a tím napomáhat diagnostice samotného onemocnění. Díky amyloid-PET jsme schopni proměřit hustotu vzniklých amyloidních plaků v mozkové tkáni. [59] Ukládání A β začíná mnoho let před nástupem prvních příznaků. Pomocí radioaktivního indikátoru [11C] PiB je možné uskutečnit zobrazování A β in vivo. Vychytávání tohoto radioindikátoru bylo detekováno ve frontálních, parietálních a temporálních lalocích. U pacientů s časným nástupem AN bylo pozorováno vyšší vychytávání [11C] PiB ve srovnání s AN s pozdním nástupem. [56] Vyhodnocení probíhá vizuálně a hodnotí se přítomnost/nepřítomnost amyloidních plaků. [59]

2.4.2 Parkinsonova choroba

Pomocí technologie FDG-PET jsme schopni u Parkinsonovy choroby stanovovat regionální metabolismus glukózy. Tento metabolismus odráží změny v neuronálních funkcích v důsledku nemoci. U tohoto onemocnění je charakteristický snížený metabolismus v parieto-okcipitální oblasti a v premotorické oblasti. [67] U pacientů s PN byl prokázán snížený metabolismus v laterálních frontálních, paracentrálních a parietotemporálních oblastech a zvýšený metabolismus v lentiformní a talamické oblasti mozku. Tato metoda dokáže určit atypické parkinsonské syndromy se 91 % specifitou a 86 % citlivostí. [69]

2.4.3 Demence s Lewyho tělísky

Díky měření metabolismu glukózy za pomoci 18F-FDG pozitronové emisní tomografie můžeme odlišit pacienty s DLB od ostatních demencí. Ačkoli demence s Lewyho tělísky ukazuje snížený metabolismus glukózy napříč celou kortikální oblastí, nejvýznamnější je v kortexu vizuální asociace, která se nachází v týlní oblasti mozku. [21] Podle některých studií může souvislost s tímto hypometabolismem souviset s frekvencí vizuálních halucací, které jsou typickým znakem pro DLB. [25] Díky této oblasti lze odlišit DLB od Alzheimerovy choroby s 86 % citlivostí a 91 % specifitou. [21, 25, 64]

2.4.4 Frontotempolární demence

Pacienti s FTD vykazují snížený metabolismus glukózy nejčastěji ve frontálním a předním temporálním laloku. Tato diagnostika se uskutečňuje za pomoci radioaktivního indikátoru ¹⁸F-FDG. V časných fázích tohoto onemocnění je hypometabolismus omezen jen na frontální laloky. S progresí tohoto onemocnění se tyto patologické změny šíří přes parietální a temporální oblast. [66]

ZÁVĚR

Cílem této bakalářské práce bylo shrnutí poznatků o proteinových biomarkerech vybraných neurodegenerativních onemocnění a vyhotovení stručného přehledu metod, které se k diagnostice těchto onemocnění využívají.

V první části byla věnována pozornost charakteristice vybraných neurodegenerativních onemocnění, která zahrnuje jak obecný popis dané ND, tak popis specifického biomarkeru.

Druhá část této práce byla věnována popisu metod, které se využívají ke klinické diagnóze. U jednotlivých metod byla rozebrána onemocnění, pro která se tyto metody využívají.

ZDROJE

1. FROST, Bess, Martin HEMBERG, Jada LEWIS a Mel B FEANY. Tau promotes neurodegeneration through global chromatin relaxation. *Nature Neuroscience* [online]. 2014, **17**(3), 357-366 [cit. 2020-07-15]. DOI: 10.1038/nn.3639. ISSN 1097-6256. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/nn.3639>
2. KAŇOVSKÝ, Petr. Diferenciální diagnostika neurodegenerativních chorob doprovázených demencí. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2003, **5**(8), 5-12 [cit. 2020-07-15]. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/artkey/int-200308-0013.php>
3. PRATICÒ, Domenico. Evidence of Oxidative Stress in Alzheimer's Disease Brain and Antioxidant Therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences* [online]. 2008, **1147**(1), 70-78 [cit. 2020-07-15]. DOI: 10.1196/annals.1427.010. ISSN 00778923. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1196/annals.1427.010>
4. NEVŠÍMALOVÁ, Soňa, Jiří TICHÝ a Evžen RŮŽIČKA. *Neurologie*. Praha: Galén, c2002. ISBN 80-7262-160-2.
5. MANTZAVINOS, Vasileios a Athanasios ALEXIOU. Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis. *Current Alzheimer Research*. 2017, **14**(11), 1149-1154. DOI: 10.2174/1567205014666170203125942. ISSN 15672050. Dostupné také z: <http://www.eurekaselect.com/149752/article>
6. MATTSSON, Niklas, Sotirios GRIGORIOU a Henrik ZETTERBERG. Fluid Biomarkers in Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia. *Neurodegenerative Diseases*. 2. Cham: Springer International Publishing, 2018, 2018-03-16, s. 221-252. DOI: 10.1007/978-3-319-72938-1. ISBN 978-3-319-72937-4. Dostupné také z: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-72938-1_11
7. CHEN, Guo-fang, Ting-hai XU, Yan YAN, Yu-ren ZHOU, Yi JIANG, Karsten MELCHER a H Eric XU. Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacologica Sinica* [online]. 2017, **38**(9), 1205-1235 [cit. 2020-07-15]. DOI: 10.1038/aps.2017.28. ISSN 1671-4083. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/aps201728>
8. SIMRÉN, Joel, Nicholas J ASHTON, Kaj BLENNOW a Henrik ZETTERBERG. An update on fluid biomarkers for neurodegenerative diseases: recent success and challenges ahead. *Current Opinion in Neurobiology* [online]. 2020, **61**, 29-39 [cit. 2020-07-15]. DOI: 10.1016/j.conb.2019.11.019. ISSN 09594388. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959438819301308>
9. MOLINUEVO, José Luis, Scott AYTON, Richard BATRLA, et al. Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. *Acta Neuropathologica* [online]. 2018, **136**(6), 821-853 [cit. 2020-07-15]. DOI: 10.1007/s00401-018-1932-x. ISSN 0001-6322. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00401-018-1932-x>
10. NIZYNSKI, Bartosz, Wojciech DZWOLAK a Krzysztof NIEZNANSKI. Amyloidogenesis of Tau protein. *Protein Science* [online]. 2017, **26**(11), 2126-2150 [cit. 2020-07-15]. DOI: 10.1002/pro.3275. ISSN 09618368. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/pro.3275>
11. HAMPEL, Harald, Katharina BÜRGER, Stefan J. TEIPEL, Arun L.W. BOKDE, Henrik ZETTERBERG a Kaj BLENNOW. Core candidate neurochemical and imaging biomarkers of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia* [online]. 2008, **4**(1), 38-48 [cit. 2020-07-15]. DOI: 10.1016/j.jalz.2007.08.006. ISSN 15525260. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.jalz.2007.08.006>

12. ATIK, Anzari, Tessandra STEWART a Jing ZHANG. Alpha-Synuclein as a Biomarker for Parkinson's Disease. *Brain Pathology* [online]. 2016, **26**(3), 410-418 [cit. 2020-07-15]. DOI: 10.1111/bpa.12370. ISSN 10156305. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/bpa.12370>
13. CACABELOS, Ramón. Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2017, **18**(3) [cit. 2020-07-16]. DOI: 10.3390/ijms18030551. ISSN 1422-0067. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1422-0067/18/3/551>
14. MA, Ling-Yan, Gen-Liang LIU, Dong-Xu WANG, Mei-Mei ZHANG, Wen-Yi KOU a Tao FENG. Alpha-Synuclein in Peripheral Tissues in Parkinson's Disease. *ACS Chemical Neuroscience* [online]. 2019, **10**(2), 812-823 [cit. 2020-07-16]. DOI: 10.1021/acschemneuro.8b00383. ISSN 1948-7193. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acschemneuro.8b00383>
15. GOULDING, SusanR, AideenM SULLIVAN, GerardW O'KEEFFE a LouiseM COLLINS. The potential of bone morphogenetic protein 2 as a neurotrophic factor for Parkinson's disease. *Neural Regeneration Research* [online]. 2020, **15**(8), 1432-1436 [cit. 2020-07-16]. DOI: 10.4103/1673-5374.274327. ISSN 1673-5374. Dostupné z: <http://www.nrronline.org/text.asp?2020/15/8/1432/274327>
16. LOTANKAR, Sharvari, Kedar S PRABHAVALKAR a Lokesh K BHATT. Biomarkers for Parkinson's Disease: Recent Advancement. *Neuroscience Bulletin* [online]. 2017, **33**(5), 585-597 [cit. 2020-07-16]. DOI: 10.1007/s12264-017-0183-5. ISSN 1673-7067. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s12264-017-0183-5>
17. COVA, Ilaria a Alberto PRIORI. Diagnostic biomarkers for Parkinson's disease at a glance: where are we? *Journal of Neural Transmission* [online]. 2018, **125**(10), 1417-1432 [cit. 2020-07-16]. DOI: 10.1007/s00702-018-1910-4. ISSN 0300-9564. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00702-018-1910-4>
18. MILLER, Diane B. a James P. O'CALLAGHAN. Biomarkers of Parkinson's disease: Present and future. *Metabolism* [online]. 2015, **64**(3), S40-S46 [cit. 2020-07-16]. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.10.030. ISSN 00260495. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049514003394>
19. BENNETT, M. Catherine. The role of α -synuclein in neurodegenerative diseases. *Pharmacology and Therapeutics* [online]. 2005, **105**(3), 311-331 [cit. 2020-07-16]. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2004.10.010. ISSN 01637258. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163725804001901>
20. STEFANIS, L. -Synuclein in Parkinson's Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* [online]. 2012, **2**(2), a009399-a009399 [cit. 2020-07-16]. DOI: 10.1101/cshperspect.a009399. ISSN 2157-1422. Dostupné z: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/lookup/doi/10.1101/cshperspect.a009399>
21. YOUSAF, Tayyabah, George DERVENOULAS, Polytimi-Eleni VALKIMADI a Marios POLITIS. Neuroimaging in Lewy body dementia. *Journal of Neurology* [online]. 2019, **266**(1), 1-26 [cit. 2020-07-16]. DOI: 10.1007/s00415-018-8892-x. ISSN 0340-5354. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-018-8892-x>
22. OUTEIRO, Tiago Fleming, David J. KOSS, Daniel ERSKINE, et al. Dementia with Lewy bodies: an update and outlook. *Molecular Neurodegeneration* [online]. 2019, **14**(1) [cit. 2020-07-16]. DOI: 10.1186/s13024-019-0306-8. ISSN 1750-1326. Dostupné z: <https://molecularneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13024-019-0306-8>

23. SCHUMACHER, Julia, Luis R PERAZA, Michael FIRBANK, et al. Dysfunctional brain dynamics and their origin in Lewy body dementia. *Brain* [online]. 2019, **142**(6), 1767-1782 [cit. 2020-07-16]. DOI: 10.1093/brain/awz069. ISSN 0006-8950. Dostupné z: <https://academic.oup.com/brain/article/142/6/1767/5425360>
24. CAMINITI, Silvia Paola, Arianna SALA, Leonardo IACCARINO, et al. Brain glucose metabolism in Lewy body dementia: implications for diagnostic criteria. *Alzheimer's reasearch and therapy* [online]. 2019, **11**(1) [cit. 2020-07-16]. DOI: 10.1186/s13195-019-0473-4. ISSN 1758-9193. Dostupné z: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-019-0473-4>
25. WALKER, Zuzana, Katherine L POSSIN, Bradley F BOEVE a Dag AARSLAND. Lewy body dementias. *The Lancet* [online]. 2015, **386**(10004), 1683-1697 [cit. 2020-07-16]. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00462-6. ISSN 01406736. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615004626>
26. BRUUN, Marie, Juha KOIKKALAINEN, Hanneke F.M. RHODIUS-MEESTER, et al. Detecting frontotemporal dementia syndromes using MRI biomarkers. *NeuroImage: Clinical* [online]. 2019, **22**, 1-9 [cit. 2020-07-15]. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.101711. ISSN 22131582. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213158219300610>
27. HODGES, John R., Olivier PIGUET, George PERRY, Jesus AVILA, Massimo TABATON a Xiongwei ZHU. Progress and Challenges in Frontotemporal Dementia Research: A 20-Year Review. *Journal of Alzheimer's Disease* [online]. 2018, **62**(3), 1467-1480 [cit. 2020-07-16]. DOI: 10.3233/JAD-171087. ISSN 13872877. Dostupné z: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad171087>
28. LANATA, Sergio C a Bruce L MILLER. The behavioural variant frontotemporal dementia (bvFTD) syndrome in psychiatry. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [online]. 2016, **87**(5), 501-511 [cit. 2020-07-15]. DOI: 10.1136/jnnp-2015-310697. ISSN 0022-3050. Dostupné z: <http://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp-2015-310697>
29. GAO, Ju, Luwen WANG, Mikayla L. HUNTLEY, George PERRY a Xinglong WANG. Pathomechanisms of TDP-43 in neurodegeneration. *Journal of Neurochemistry* [online]. 2018, **146**(1), 7-20 [cit. 2020-07-16]. DOI: 10.1111/jnc.14327. ISSN 00223042. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/jnc.14327>
30. BORRONI, Barbara, Alberto BENUSSI, Enrico PREMI, et al. Biological, Neuroimaging, and Neurophysiological Markers in Frontotemporal Dementia: Three Faces of the Same Coin. *Journal of Alzheimer's Disease* [online]. 2018, **62**(3), 1113-1123 [cit. 2020-07-16]. DOI: 10.3233/JAD-170584. ISSN 13872877. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29171998/>
31. BERNING, Britt A. a Adam K. WALKER. The Pathobiology of TDP-43 C-Terminal Fragments in ALS and FTLD. *Frontiers in Neuroscience* [online]. 2019, **13** [cit. 2020-07-16]. DOI: 10.3389/fnins.2019.00335. ISSN 1662-453X. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2019.00335/full>
32. MACKENZIE, Ian RA a Rosa RADEMAKERS. The role of transactive response DNA-binding protein-43 in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Current Opinion in Neurology* [online]. 2008, **21**(6), 693-700 [cit. 2020-07-16]. DOI: 10.1097/WCO.0b013e3283168d1d. ISSN 1350-7540. Dostupné z: <http://journals.lww.com/00019052-200812000-00015>

33. VARHAUG, Kristin N., Øivind TORKILDSEN, Kjell-Morten MYHR a Christian A. VEDELER. Neurofilament Light Chain as a Biomarker in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology* [online]. 2019, **10** [cit. 2020-07-16]. DOI: 10.3389/fneur.2019.00338. ISSN 1664-2295. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2019.00338/full>
34. MEETER, Lieke H., Elise G. DOPPER, Lize C. JISKOOT, et al. Neurofilament light chain: a biomarker for genetic frontotemporal dementia. *Annals of Clinical and Translational Neurology* [online]. 2016, **3**(8), 623-636 [cit. 2020-07-16]. DOI: 10.1002/acn3.325. ISSN 23289503. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/acn3.325>
35. KALARIA, Raj N. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica* [online]. 2016, **131**(5), 659-685 [cit. 2020-07-15]. DOI: 10.1007/s00401-016-1571-z. ISSN 0001-6322. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00401-016-1571-z>
36. PETERS, N. a M. DICHGANS. Vaskuläre Demenz. *Der Nervenarzt* [online]. 2010, **81**(10), 1245-1255 [cit. 2020-07-16]. DOI: 10.1007/s00115-009-2848-4. ISSN 0028-2804. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00115-009-2848-4>
37. ENGLISH, Joey a Wade SMITH. Chapter 36 Cardio-embolic stroke. *Stroke Part II: Clinical Manifestations and Pathogenesis* [online]. Elsevier, 2008, 2008, **93**, 719-749 [cit. 2020-07-16]. Handbook of Clinical Neurology. DOI: 10.1016/S0072-9752(08)93036-0. ISBN 9780444520043. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0072975208930360>
38. BIESSELS, Geert Jan. Diagnosis and treatment of vascular damage in dementia. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* [online]. 2016, **1862**(5), 869-877 [cit. 2020-07-16]. DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.11.009. ISSN 09254439. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925443915003488>
39. Doporučené postupy pro diagnostiku Alzheimerovy nemoci a dalších onemocnění spojených s demencí. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* [online]. 2008, **71/104**(4), 494–501 [cit. 2020-07-15]. Dostupné z: <https://www.csnn.eu/casopisy/ceska-slovenska-neurologie/2008-4/doporucene-postupy-pro-di-agnostiku-alzheimerovy-nemoci-a-dalsich-onemocneni-spojenych-s-demenci-49650>
40. KORCZYN, Amos D., Veronika VAKHAPOVA a Lea T. GRINBERG. Vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences* [online]. 2012, **322**(1-2), 2-10 [cit. 2020-07-16]. DOI: 10.1016/j.jns.2012.03.027. ISSN 0022510X. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X12001682>
41. GRUMEZESCU, Alexandru Mihai. Magnetite nanoparticles. *Nanobiomaterials in Hard Tissue Engineering: Applications of Nanobiomaterials* [online]. 1. Oxford: elsevier, 2016, s. 444-472 [cit. 2020-07-16]. ISBN 978-0-323-42862-0. Dostupné z: https://app.knovel.com/web/view/khtml/show.v/rcid:kpNHTEAN02/cid:kt010W0DO1/viewerType:khtml//root_slug:nanobiomaterials-in-hard/url_slug:magnetite--introduction?page=2&view=collapsed&zoom=1
42. KULIŠŤÁK, Petr. *Klinická neuropsychologie v praxi*. Praha: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum, 2017. ISBN 9788024630687

43. FOREMAN, Jim. Medical Office Building Structural Design Considerations. *Structures Congress 2019: Buildings and Natural Disasters* [online]. 1. Orlando, Florida: American Society of Civil Engineers (ASCE), 2019, s. 23-29 [cit. 2020-07-16]. ISBN 978-0-7844-8222-3. Dostupné z: https://app.knovel.com/web/view/khtml/show.v/rcid:kpSCBND005/cid:kt0120GSY9/viewerType:khtml//root_slug:structures-congress-2019/url_slug:overhead-lights-booms?page=1&view=collapsed&zoom=1
44. Summary and Future Challenge. *Polymer-based nanostructures: medical applications* [online]. 9. Cambridge: Royal Soc. of Chemistry, 2010, s. 349-352 [cit. 2020-07-16]. ISBN 978-0-85404-956-1. Dostupné z: https://app.knovel.com/web/view/khtml/show.v/rcid:kpPBNMA007/cid:kt00ACCOJ1/viewerType:khtml//root_slug:polymer-based-nanostructures/url_slug:summary-future-challenges?page=17&view=collapsed&zoom=1
45. Preparation and Scanning. DORE, A. G. a B. A. VININ. *Petroleum Geology: North-West Europe and Global Perspectives: Proceedings of the 6th Petroleum Geology Conference* [online]. 1. London: The Geological Society, 2005, s. 1612-1620 [cit. 2020-07-16]. ISBN 1-86239-1645. Dostupné z: https://app.knovel.com/web/view/khtml/show.v/rcid:kpPGNWEGP1/cid:kt011S73H2/viewerType:khtml//root_slug:petroleum-geology-north/url_slug:preparation-scanning?page=3&view=collapsed&zoom=1
46. SEIDL, Zdeněk. *Radiologie pro studium i praxi*. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-4108-6.
47. MCNULT, Tim a Aaron NYEMSCEK. Use of Computerized Tomography in the On-Line Measurement of Blow Molding Parison. *ANTEC 1997 Plastics: Plastics Saving Planet Earth* [online]. 3. Toronto: Society of Plastics Engineers, 1997, s. 181-186 [cit. 2020-07-16]. ISBN 978-1-56676-553-4. Dostupné z: https://app.knovel.com/web/view/khtml/show.v/rcid:kpANTECPF1/cid:kt002X1Z11/viewerType:khtml//root_slug:antec-1997-plastics-plastics/url_slug:use-computerized-tomography?page=1&view=collapsed&zoom=1
48. BENEŠ, Jiří, Daniel JIRÁK a František VÍTEK. *Základy lékařské fyziky*. 4. vydání. V Praze: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum, 2015. ISBN 9788024626451.
49. Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT). SALEH, Bahaa. *Introduction to subsurface imaging* [online]. 1. Cambridge: Cambridge University Press, 2011, s. 154-156 [cit. 2020-07-16]. ISBN 978-1-107-00081-0. Dostupné z: https://app.knovel.com/web/view/khtml/show.v/rcid:kpISI00005/cid:kt008N73O1/viewerType:khtml//root_slug:introduction-subsurface/url_slug:single-photon-emission?page=16&view=collapsed&zoom=1
50. KORANDA, Pavel. *Nukleární medicína*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2014. ISBN 978-80-244-4031-6.
51. Využití pozitronové emisní tomografie (PET) v neurologii. *Neurologie pro praxi* [online]. 2014, **15**(1), 16-21 [cit. 2020-07-15]. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201401-0004.php>
52. BROZ, Pavel. Positron Emission Tomography. *Polymer-based nanostructures: medical applications* [online]. 9. Cambridge: Royal Soc. of Chemistry, 2010, s. 250-258 [cit. 2020-07-16]. ISBN 978-0-85404-956-1. Dostupné z: <https://app.knovel.com/hotlink/pdf/id:kt00ACCMNA/polymer-based-nanostructures/positron-emission-tomography>

53. WERNICK, Miles N. a John N. AARSVOLD. *Emission Tomography: The Fundamentals of PET and SPECT*. 1. Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo: Elsevier Science & Technology, 2004. ISBN 9780127444826
54. FEMMINELLA, Grazia, Tony THAYANANDAN, Valeria CALSOLARO, Klara KOMICI, Giuseppe RENGO, Graziamaria CORBI a Nicola FERRARA. Imaging and Molecular Mechanisms of Alzheimer's Disease: A Review. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2018, **19**(12) [cit. 2020-07-16]. DOI: 10.3390/ijms19123702. ISSN 1422-0067. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1422-0067/19/12/3702>
55. YOUNG, Peter N. E., Mar ESTARELLAS, Emma COOMANS, et al. Imaging biomarkers in neurodegeneration: current and future practices. *Alzheimer's Research & Therapy* [online]. 2020, **12**(1) [cit. 2020-07-16]. DOI: 10.1186/s13195-020-00612-7. ISSN 1758-9193. Dostupné z: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-020-00612-7>
56. VALOTASSIOU, Varvara, Julia MALAMITSI, John PAPATRIANTAFYLLOU, et al. SPECT and PET imaging in Alzheimer's disease. *Annals of Nuclear Medicine* [online]. 2018, **32**(9), 583-593 [cit. 2020-07-16]. DOI: 10.1007/s12149-018-1292-6. ISSN 0914-7187. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s12149-018-1292-6>
57. BIN ZAHID, Abdullah, Artem MIKHEEV, Neha SRIVATSA, James BABB, Uzma SAMADANI a Henry RUSINEK. Accelerated Brain Atrophy on Serial Computed Tomography. *Journal of Computer Assisted Tomography* [online]. 2016, **40**(5), 827-832 [cit. 2020-07-17]. DOI: 10.1097/RCT.0000000000000435. ISSN 0363-8715. Dostupné z: <http://journals.lww.com/00004728-201609000-00025>
58. KNEŠAUREK, Karin. Improving 18 F-Fluoro-D-Glucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging in Alzheimer's Disease Studies. *World Journal of Nuclear Medicine* [online]. 2015, **14**(3), 171–177 [cit. 2020-07-17]. DOI: 10.4103/1450-1147.163246. ISSN 1450-1147. Dostupné z: <http://www.wjnm.org/text.asp?2015/14/3/171/163246>
59. TAKAHASHI, Miwako, Tomoko TADA, Tomomi NAKAMURA, Keitaro KOYAMA a Toshimitsu MOMOSE. *Efficacy and Limitations of rCBF-SPECT in the Diagnosis of Alzheimer's Disease With Amyloid-PET* [online]. 2019, **34**(5), 314-321 [cit. 2020-07-17]. DOI: 10.1177/1533317519841192. ISSN 1533-3175. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1533317519841192>
60. AMOROSO, Nicola, Marianna LA ROCCA, Alfonso MONACO, Roberto BELLOTTI a Sabina TANGARO. Complex networks reveal early MRI markers of Parkinson's disease. *Medical Image Analysis* [online]. 2018, **48**, 12-24 [cit. 2020-07-17]. DOI: 10.1016/j.media.2018.05.004. ISSN 13618415. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1361841518302858>
61. DELENCLOS, Marion, Daryl R. JONES, Pamela J. MCLEAN a Ryan J. UITTI. *Biomarkers in Parkinson's disease: Advances and strategies* [online]. 2016, **22**, S106-S110 [cit. 2020-07-17]. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.048. ISSN 13538020. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1353802015004393>
62. YOUSAF, Tayyabah, George DERVENOULAS, Polytimi-Eleni VALKIMADI a Marios POLITIS. Neuroimaging in Lewy body dementia. *Journal of Neurology* [online]. 2019, **266**(1), 1-26 [cit. 2020-07-17]. DOI: 10.1007/s00415-018-8892-x. ISSN 0340-5354. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-018-8892-x>

63. SURENDRANATHAN, Ajenthan a John Tiernan O'BRIEN. Clinical imaging in dementia with Lewy bodies. *Evidence Based Mental Health* [online]. 2018, **21**(2), 61-65 [cit. 2020-07-17]. DOI: 10.1136/eb-2017-102848. ISSN 1362-0347. Dostupné z: <http://ebmh.bmj.com/lookup/doi/10.1136/eb-2017-102848>
64. MCKEITH, Ian G., Bradley F. BOEVE, Dennis W. DICKSON, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. *Neurology* [online]. 2017, **89**(1), 88-100 [cit. 2020-07-17]. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004058. ISSN 0028-3878. Dostupné z: <http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000004058>
65. BIESSELS, Geert Jan. Diagnosis and treatment of vascular damage in dementia. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* [online]. 2016, **1862**(5), 869-877 [cit. 2020-07-17]. DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.11.009. ISSN 09254439. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925443915003488>
66. SHIVAMURTHY, Veeresh K. N., Abdel K. TAHARI, Charles MARCUS a Rathan M. SUBRAMANIAM. Brain FDG PET and the Diagnosis of Dementia. *American Journal of Roentgenology* [online]. 2015, **204**(1), W76-W85 [cit. 2020-07-17]. DOI: 10.2214/AJR.13.12363. ISSN 0361-803X. Dostupné z: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.13.12363>
67. MATTHEWS, Dawn C., Hedva LERMAN, Ana LUKIC, et al. FDG PET Parkinson's disease-related pattern as a biomarker for clinical trials in early stage disease. *NeuroImage: Clinical* [online]. 2018, **20**, 572-579 [cit. 2020-07-17]. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.08.006. ISSN 22131582. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221315821830247X>
68. VARRONE, Andrea a Maria Teresa PELLECCIA. SPECT Molecular Imaging in Familial Parkinson's Disease. *Imaging in Movement Disorders: Imaging in Atypical Parkinsonism and Familial Movement Disorders* [online]. Elsevier, 2018, 2018, , 225-260 [cit. 2020-07-17]. International Review of Neurobiology. DOI: 10.1016/bs.irn.2018.09.004. ISBN 9780128151419. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0074774218301041>
69. ABBASI GHARIBKANDI, Nasrin a Seyed Jalal HOSSEINIMEHR. Radiotracers for imaging of Parkinson's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry* [online]. 2019, **166**, 75-89 [cit. 2020-07-17]. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.01.029. ISSN 02235234. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S022352341930039X>
70. MASTERS, Colin L., Roberto CAPPAL, Kevin J. BARNHAM a Victor L. VILLEMAGNE. Molecular mechanisms for Alzheimer's disease: implications for neuroimaging and therapeutics. *Journal of Neurochemistry* [online]. 2006, **97**(6), 1700-1725 [cit. 2020-07-17]. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.03989.x. ISSN 0022-3042. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1471-4159.2006.03989.x>
71. KOLAROVA, Michala, Francisco GARCÍA-SIERRA, Ales BARTOS, Jan RICNY a Daniela RIPOVA. Structure and Pathology of Tau Protein in Alzheimer Disease. *International Journal of Alzheimer's Disease* [online]. 2012, **2012**, 1-13 [cit. 2020-07-18]. DOI: 10.1155/2012/731526. ISSN 2090-8024. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/ijad/2012/731526/>

72. BACHURIN, Sergey O., Elena V. BOVINA a Aleksey A. USTYUGOV. Drugs in Clinical Trials for Alzheimer's Disease: The Major Trends. *Medicinal Research Reviews* [online]. 2017, **37**(5), 1186-1225 [cit. 2020-07-17]. DOI: 10.1002/med.21434. ISSN 01986325. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/med.21434>
73. IRWIN, David J., Virginia M.-Y. LEE a John Q. TROJANOWSKI. Parkinson's disease dementia: convergence of α -synuclein, tau and amyloid- β pathologies. *Nature Reviews Neuroscience* [online]. 2013, **14**(9), 626-636 [cit. 2020-07-19]. DOI: 10.1038/nrn3549. ISSN 1471-003X. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/nrn3549>