

UNIVERZITA KARLOVA

2. lékařská fakulta

Studijní program: Neurovědy



Mgr. Hana Marková

Časná stádia neurodegenerativních onemocnění a jejich diagnostika  
metodami klinické a experimentální neuropsychologie

Early stages of neurodegenerative diseases and their diagnostics using  
methods of clinical and experimental neuropsychology

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Jakub Hort, Ph.D.

Konzultanti: Doc. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.

MUDr. Martin Vyhnálek, Ph.D.

Praha, 2019

## **Prohlášení**

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

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

V Praze, 14. 6. 2019

.....  
Hana MARKOVÁ

## **Poděkování**

Na tomto místě bych ráda věnovala svůj dík všem, bez nichž by tato práce nemohla vzniknout. Můj velký dík patří prof. MUDr. Jakubu Hortovi, Ph.D., mému školiteli, za jeho velkou podporu v průběhu studia, za možnost stát se součástí jeho týmu a za výborné zázemí a poskytování příležitostí k zahraničním stážím, byl to pro mě velmi cenný zdroj inspirace a motivace k výzkumné činnosti na poli Alzheimerovy nemoci.

Můj zvláštní dík patří MUDr. Martinu Vyhnálkovi, Ph.D. a Doc. MUDr. Janu Laczovi, Ph.D., mým konzultantům, kteří mi byli nejen v průběhu postgraduálního studia zdrojem velké podpory a inspirace, děkuji za jejich ochotu a vstřícnost při sdílení jejich odborných výzkumných i klinických zkušeností, děkuji za jejich cenné praktické rady a připomínky při realizaci jednotlivých dílčích studií a v neposlední řadě děkuji za jejich neutuchající humor, který byl při práci s tímto závažným tématem velmi podpůrný.

Velmi děkuji mým milým kolegům. Děkuji Mgr. Tomáši Nikolaiovi, Ph.D. za jeho trpělivé a podporující vedení v mém klinickém působení. Děkuji Mgr. Adéle Fendrych Mazancové, Mgr. et Mgr. Kateřině Čechové, Mgr. Tereze Makové a Mgr. Veronice Matuškové za skvělou kolegiální spolupráci a velmi obohacující neuropsychologické debaty. Děkuji vedení Neurologické kliniky 2. LF UK a FN Motol, prof. MUDr. Petru Marusičovi, Ph.D. a prim. MUDr. Aleši Tomkovi, Ph.D., FESO, a vedení Oddělení klinické psychologie FN Motol, prim. Mgr. Zuzaně Kocábové, za možnost se vědecky a klinicky rozvíjet.

Ráda bych na tomto místě poděkovala také Prof. Michaelu Kopelmanovi, Ph.D. FBPsS FRCPsych FMedSci, Assoc. Prof. Dorene Rentz, Psy.D. a Rebecce Amariglio, Ph.D. za inspirující rozhovory a podporu v průběhu stáží na jejich pracovištích.

V neposlední řadě patří můj nesmírný dík mé rodině a zvláště mému partnerovi Janu Horákovi. Bez jejich nekončící trpělivosti, pochopení, podpory a zázemí by mé vědecké působení nebylo možné.

## **Identifikační záznam**

MARKOVÁ, Hana. *Časná stádia neurodegenerativních onemocnění a jejich diagnostika metodami klinické a experimentální neuropsychologie. [Early stages of neurodegenerative diseases and their diagnostics using methods of clinical and experimental neuropsychology]*. Praha, 2019. 116 stran, 7 příloh. Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta, Neurologická klinika. Školitel: Hort, Jakub. Konzultanti: Laczó, Jan; Vyhnálek, Martin.

## **Abstrakt**

Ve snaze o nalezení kauzální léčby neurodegenerativních onemocnění vedoucích k syndromu demence se úsilí o jejich rozpoznání ubírá do stále časnějších stádií. Ze stádia syndromu demence se ústřední bod zájmu přesunul do prodromálních a preklinických stádií onemocnění. V centru pozornosti neuropsychologického výzkumu je charakteristika časných kognitivních markerů a vývoj metod, které budou schopny tyto markery spolehlivě zachytit a určit míru rizika progresu kognitivního deficitu na individuální úrovni.

Teoretická část poskytuje přehled dosavadního poznání na poli neurodegenerativních onemocnění, nejvíce pozornosti je věnováno Alzheimerově nemoci (AN) jakožto nejčastější příčině syndromu demence. Předkládáme aktuální směr neuropsychologické diagnostiky v časných stádiích AN, tedy způsoby subjektivního a objektivního hodnocení kognitivní výkonnosti, a na základě toho zdůvodňujeme cíle empirické části disertační práce.

Empirickou částí disertační práce rozšiřujeme dosavadní poznání na poli AN, diskutujeme sedm původních publikací, které sledují tři základní cíle: prozkoumání povahy subjektivních kognitivních stížností u jedinců v riziku rozvoje AN, hodnocení potenciálu vybraných standardních a experimentálních neuropsychologických metod k diagnostice časných stádií kognitivního deficitu a validizace experimentálního testu prostorové orientace pro hodnocení efektu psychofarmak.

**Klíčová slova:** subjektivní kognitivní pokles, mírná kognitivní porucha, Alzheimerova nemoc, kognitivní funkce, subjektivní kognitivní stížností, neuropsychologické testování.

## **Abstract**

The diagnosis of neurodegenerative diseases leading to dementia is increasingly moving to the earlier stages in an effort to find the disease-modifying treatment for these diseases. Prodromal and preclinical stages of the diseases have become the primary research interests. Neuropsychology is specifically focused on early cognitive markers and development of methods that would be able to reliably assess these markers and to evaluate the risk of progression of cognitive decline in individual cases.

The theoretical part of the thesis presents the current knowledge in the field of neurodegenerative diseases, it is specifically focused on Alzheimer's disease (AD) as the most common cause of dementia. We also present the current trends in neuropsychological diagnostics of early AD and the approach to subjective and objective evaluation of cognitive functioning. Building on that, we present the rationale for the empirical part of the thesis.

The empirical part of the thesis extends the existing knowledge in the field of AD. We present and discuss seven original publications that follow three basic objectives: first, to characterize subjective cognitive complaints of individuals at risk of AD, second, to evaluate the potential of selected standard and experimental neuropsychological methods to detect early cognitive deficit, and third, to validate an experimental test of spatial orientation for evaluation of the drug effect.

**Key words:** subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, subjective cognitive complaints, neuropsychological assessment.

## Obsah

|   |    |
|---|----|
| Prohlášení.....   | 1  |
| Poděkování.....   | 2  |
| Identifikační záznam.....   | 3  |
| Abstrakt.....   | 4  |
| Abstract.....   | 5  |
| Seznam zkratk.....  | 9  |
| Úvod.....   | 11 |
| I. TEORETICKÁ ČÁST .....  | 13 |
| 1. Kognitivní funkce.....   | 13 |
| 1.1. Pozornost a pracovní paměť .....   | 13 |
| 1.2. Paměť .....  | 14 |
| 1.3. Exekutivní funkce .....  | 17 |
| 1.4. Fatické funkce.....  | 18 |
| 1.5. Zrakově-prostorové funkce.....   | 18 |
| 1.6. Prostorová orientace .....   | 19 |
| 2. Fyziologické stárnutí a kognitivní pokles s ním spjatý .....               | 20 |
| 2.1. Historie konceptů.....   | 21 |
| 2.2. Kognitivní pokles spjatý s fyziologickým stárnutím .....                 | 21 |
| 3. Patologické stárnutí pod vlivem věkově vázaných onemocnění.....            | 23 |
| 3.1. Syndromy .....   | 23 |
| 3.1.1. Demence .....  | 23 |
| 3.1.2. Mírná kognitivní porucha .....   | 24 |
| 3.1.3. Subjektivní kognitivní pokles .....                                    | 27 |
| 3.2. Charakteristika a klasifikace neurodegenerativních onemocnění mozku..... | 30 |
| 3.2.1. Alzheimerova nemoc .....   | 31 |
| 3.2.2. Frontotemporální lobární degenerace.....                               | 31 |
| 3.2.3. Synukleinopatie .....  | 33 |
| 3.2.4. Onemocnění s opakováním tripletů.....                                  | 33 |
| 3.2.5. Prionová onemocnění.....   | 34 |
| 3.2.6. Onemocnění motorického neuronu .....                                   | 34 |
| 3.2.7. Překrývání neurodegenerativních onemocnění .....                       | 34 |
| 4. Alzheimerova nemoc.....  | 35 |
| 4.1. Patofyziologie .....   | 35 |
| 4.2. Biomarkery.....  | 36 |

|          |  |    |
|----------|--|----|
| 4.3.     | Postup neurodegenerace vzhledem k neuropsychologicky relevantním strukturám.....   | 38 |
| 4.4.     | Stádia Alzheimerovy nemoci ve světle diagnostických kritérií .....   | 40 |
| 4.4.1.   | Mírná kognitivní porucha při Alzheimerově nemoci .....   | 41 |
| 4.4.2.   | Preklinické stádium Alzheimerovy nemoci .....  | 42 |
| 4.5.     | Neuropsychiatrické příznaky a časná stádia AN .....  | 44 |
| 5.       | Hodnocení kognitivní výkonnosti v časně diagnostice .....  | 46 |
| 5.1.     | Subjektivní kognitivní stížnosti – identifikace jedinců v riziku rozvoje AN.....   | 46 |
| 5.1.1.   | Dotazník subjektivních kognitivních stížností .....  | 48 |
| 5.2.     | Neuropsychologické vyšetření ke stanovení časně syndromologické diagnózy   | 51 |
| 5.2.1.   | Screeningové zhodnocení kognitivních funkcí .....  | 51 |
| 5.2.1.1. | Test kresby hodin .....  | 52 |
| 5.2.2.   | Komplexní neuropsychologické vyšetření .....   | 53 |
| 5.2.2.1. | Standardní neuropsychologická baterie Kognitivního centra 2. LF UK56   |    |
| 5.2.2.2. | Experimentální neuropsychologické metody.....  | 57 |
|          | Test prostorové orientace .....  | 60 |
|          | Testy zaujímání perspektivy .....  | 61 |
| 5.3.     | Neuropsychologické vyšetření ke zhodnocení efektu terapie .....  | 63 |
| II.      | EMPIRICKÁ ČÁST .....   | 64 |
| 6.       | Cíle práce a hypotézy.....   | 64 |
| 7.       | Metodika.....  | 66 |
| 8.       | Způsob organizace práce a sběru dat.....   | 67 |
| 9.       | Články k tématu – abstrakta .....  | 69 |
| 9.1.     | Cíl práce I, povaha SKS u pacientů v riziku Alzheimerovy nemoci .....  | 69 |
| 9.1.1.   | Subjective Cognitive Complaints in Cognitively Healthy Older Adults and Their Relationship to Cognitive Performance and Depressive Symptoms .....  | 69 |
| 9.1.2.   | Differences in subjective cognitive complaints between non-demented older adults from a memory clinic and the community.....                       | 70 |
| 9.2.     | Cíl práce II, potenciál vybraných klinických a experimentálních neuropsychologických metod v diagnostice časných stádií kognitivního deficitu..... | 71 |
| 9.2.1.   | Clock Drawing Test and the diagnosis of amnesic mild cognitive impairment: Can more detailed scoring systems do the work? .....                    | 71 |
| 9.2.2.   | Clock drawing test in screening for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment in clinical practice .....                                  | 72 |
| 9.2.3.   | Perspective taking abilities in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.....   | 73 |



|   |     |
|---|-----|
| 9.2.4. Spatial navigation deficits in amnesic mild cognitive impairment with neuropsychiatric comorbidity .....   | 74  |
| 9.3. Cíl práce III, validizace testu prostorové orientace pro hodnocení efektu psychofarmak .....   | 75  |
| 9.3.1. Scopolamine disrupts place navigation in rats and humans: a translational validation of the Hidden Goal Task in the Morris water maze and a real maze for humans ..... | 75  |
| 10. Diskuze k hypotézám dle cílů práce.....   | 76  |
| 10.1. Cíl práce I: povaha SKS u pacientů v riziku Alzheimerovy nemoci .....   | 76  |
| 10.2. Cíl práce II: potenciál vybraných klinických a experimentálních neuropsychologických metod v diagnostice časných stádií kognitivního deficitu.....                      | 81  |
| 10.2.1. Studie se zaměřením na Test kresby hodin (CDT).....   | 81  |
| 10.2.2. Studie se zaměřením na testy zaujímání perspektivy.....   | 84  |
| 10.2.3. Studie se zaměřením na vliv neuropsychiatrické komorbidity na výkon v testu prostorové orientace .....  | 85  |
| 10.3. Cíl práce III: validizace testu prostorové orientace pro hodnocení efektu psychofarmak .....  | 88  |
| 11. Závěry a přínos výsledků .....  | 91  |
| 12. Použitá literatura.....   | 94  |
| 13. Seznam publikací.....   | 113 |
| 13.1. Publikace v disertační práci přímo použité.....   | 113 |
| 13.2. Publikace podpůrné – ve vztahu k tématu disertační práce.....   | 114 |
| 13.3. Publikace bez vztahu k tématu disertační práce .....  | 114 |
| 14. Přílohy .....   | 116 |

## **Seznam zkratek<sup>1</sup>**

AACD, věkově podmíněný pokles kognice (Aging-Associated Cognitive Decline)  
AAMI, věkově podmíněné postižení paměti (Age-Associated Memory Impairment)  
A $\beta$ , beta amyloid  
ACE-R, Adenbrookský kognitivní test (Adenbrooke's Cognitive Examination – Revised)  
ADL, aktivity denního života (activities of daily living)  
aMCI, amnestická mírná kognitivní porucha  
AN, Alzheimerova nemoc  
APTT, Arena Perspective Taking Task  
BNT, Bostonský test pojmenování (Boston Naming Test)  
BVA, Blue Velvet Arena  
BVMT-R, Brief Visual Memory Test Revised  
CART, česká verze NART, tj. National Adult Reading Test (Czech Adult Reading Test)  
CDT, Test kresby hodin (Clock Drawing Test)  
CIND, kognitivního postižení bez demence (Cognitive Impairment No Dementia)  
CJN, Creutzfeldtova-Jakobova nemoc  
comMCI, amnestická MCI a současné neuropsychiatrické onemocnění  
DRS-2, Mattisova škála demence (Dementia Rating Scale – 2)  
ECR, Enhanced Cued Recall (subtest ze Sedmiminutového screeningového testu)  
FTLD, frontotemporální lobární degenerace  
LBD, nemoc s Lewyho tělísky (Lewy body disease)  
MCI, mírná kognitivní porucha (mild cognitive impairment)  
MMSE, Mini-Mental State Examination  
MND, onemocnění motorického neuronu (Motor Neuron Disease)  
MoCA, Montrealský kognitivní test (Montreal Cognitive Assessment)  
MR, magnetická rezonance  
MSA, multisystémová atrofie  
MWM, Morrisovo vodní bludiště (Morris Water Maze)  
NPP, neuropsychiatrické příznaky  
PFC, prefrontální kortex (prefrontal cortex)  
PN, Parkinsonova nemoc  
PPA, primární progresivní afázie

---

<sup>1</sup> Zkratky jsou ponechány v jejich původním znění, následuje český název, pokud byl zaveden a je běžně užíván. V závorce je uveden název původní (nejčastěji anglický), ze kterého český ekvivalent pochází.

PST, Pražský Stroopův test (Prague Stroop Test)

QPC, Dotazník subjektivních kognitivních stížností (Le Questionnaire de Plainte Cognitive)

RAVLT, Paměťový test učení (Rey Auditory Verbal Learning Test)

RMTDS, Standardized Road-Map Test of Direction Sense

ROCFT, Rey-Osterriethova komplexní figura (Rey-Osterrieth Complex Figure Test)

SCD, subjektivní kognitivní pokles (subjective cognitive decline)

SCD-I, pracovní skupina pro výzkum subjektivního kognitivního poklesu (Subjective Cognitive Decline – Initiative)

SCI, subjektivní kognitivní porucha (subjective cognitive impairment)

SKS, subjektivní kognitivní stížnosti

TMT, Test cesty (Trail Making Test)

UDS, Uniform Data Set

WAIS-III, Wechslerova škála inteligence pro dospělé, třetí revize (Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Revision)

WMS-III, Wechslerova paměťová škála, třetí revize (Wechsler Memory Scale, Third Revision)

7MST, Sedmiminutový screeningový test

## Úvod

Již více než sto let uplynulo od doby, kdy byl Aloisem Alzheimerem a Oskarem Fischerem – zcela nezávisle na sobě – popsán klinický a neuropatologický obraz duševního onemocnění, které u dříve zdravých lidí vedoucích běžný život postupně vedlo ke ztrátě paměti, orientace, zvláštnímu chování a v konečném důsledku k úplné ztrátě soběstačnosti. Hypotéza o ryze biologické příčině tohoto onemocnění byla formulována v době, kdy svět psychiatrie upřednostňoval psychologické příčiny a vysvětlení duševních chorob. Od roku 1907 již bylo věnováno mnoho úsilí vedoucí k bližšímu prozkoumání klinického obrazu a patofyziologických dějů u Alzheimerovy nemoci i dalších neurodegenerativních chorob způsobujících syndrom demence a díky tomu dnes o biologické povaze těchto onemocnění již není sporu. Vzhledem k tomu, že v naší populaci dochází k postupnému prodlužování průměrné délky života, stává se syndrom demence hrozbou pro generaci naši i generace budoucí. Mezinárodní organizace pro Alzheimerovu nemoc ve zprávě za rok 2018 varuje, že další nový případ syndromu demence na světě propukne každé tři sekundy a vzhledem ke stárnutí populace lze očekávat, že se tento interval bude dále zkracovat. V současné době tedy již hovoříme o epidemii Alzheimerovy nemoci.

Díky dosavadním poznatkům již umíme Alzheimerovu nemoc rozpoznat ještě před plným rozvojem jejích příznaků ve formě demence. Umíme ji i částečně léčebně ovlivnit, a ulevit tím nejen nemocnému, ale i jeho blízkým od nejvíce zatěžujících příznaků. Přesto však Alzheimerovu nemoc stále nedokážeme vyléčit ani zastavit její postup. Všechny dosud provedené farmakologické studie s léky ovlivňujícími patofyziologické procesy u Alzheimerovy nemoci zatím selhaly. Naděje je dnes vkládána do léčby v časných stádiích, v jejichž průběhu již neuropatologické procesy probíhají, ale klinické příznaky se projevují velmi mírně, nebo se neprojevují vůbec. Vzhledem k vysoké variabilitě průběhu stárnutí je velmi obtížné spolehlivě odlišit osoby přirozeně stárnoucí od osob s časnými projevy Alzheimerovy nemoci. Hodnocení biomarkerů je jedním z důležitých směrů současného výzkumu, jedná se však stále o přístup invazivní a nákladný. Rozvíjeny jsou proto i další směry, mezi nimiž má nezastupitelné místo a dlouhodobou tradici neuropsychologické testování kognitivní výkonnosti. Časná stadia neurodegenerativních onemocnění a jejich diagnostika metodami klinické a experimentální neuropsychologie je tématem této disertační práce.

V úvodní teoretické části se zaměřím na vymezení kognitivních funkcí, budu se věnovat charakteristice fyziologického stárnutí a kognitivního poklesu, který je s ním spojený. Dále uvedu obecnou charakteristiku neurodegenerativních onemocnění, zvláštní zřetel bude věnován Alzheimerově nemoci. Samostatná část bude věnovaná také metodám klinické a experimentální neuropsychologie. V empirické části budou představeny a diskutovány dílčí studie ve vztahu k tématu disertační práce.

## I. TEORETICKÁ ČÁST

### 1. Kognitivní funkce

Kognitivní funkce lze vymezit jako vnější projev činnosti mozku, který jedinci umožňuje vnímání a interakci s neustále se měnícími podmínkami okolního prostředí. Původní představa o přesné lokalizaci jednotlivých složek kognice, k níž významně přispěly například objevy Paula Broca nebo Carla Wernickeho z 19. století, je dnes již díky moderním zobrazovacím technologiím postupně opouštěna. Představu o uspořádání „vyšších funkcí mozku“ v tzv. „funkčních systémech“ zastával již A. R. Luria (1973, s. 29). Tuto hypotézu později podpořily především studie s funkčním zobrazením a dnes je již všeobecně přijímaná představa o uspořádání kognitivních funkcí ve funkčních okruzích a dále rozvíjena do představy o funkčních sítích (Mastrandrea et al., 2017; Power et al., 2011).

Jak naznačují A. Sivan a A. Benton (1999), kognitivní funkce nelze přímo pozorovat, spíše je lze odvozovat z pozorovaného chování. To je pravděpodobně jedním z důvodů, proč se v neuropsychologické literatuře setkáme s různými klasifikacemi. Lezaková s kolektivem (Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012, s. 21) rozlišuje pět základních oblastí: (1) *funkce receptivní*, jež zahrnují schopnost vybírat, přijímat, klasifikovat a integrovat informace, (2) *paměť a učení*, které se vztahuje ke schopnosti ukládat a vyhledávat informace, (3) *myšlení*, týkající se mentální organizace a reorganizace informací, (4) *funkce expresivní*, tedy způsoby, skrze které jsou informace komunikovány, a (5) *funkce exekutivní*, které člověku umožňují nezávislé, účelné a na cíl zaměřené chování. Měly by být samostatně zmíněny také funkce gnostické a praktické, které dle dělení Lezakové a kolektivu (2012) spadají do funkcí receptivních a expresivních. V kontextu neurodegenerativních onemocnění se však častěji setkáme s rozdělením kognice do pěti základních kognitivních domén: pozornost a pracovní paměť, paměť, exekutivní, fatické a zrakově-prostorové funkce (Albert et al., 2011; Litvan et al., 2012). Nedávno bylo navrženo považovat za samostatnou kognitivní doménu také prostorovou orientaci (Laczó et al., 2017). V rámci každé kognitivní domény je pak ještě dále rozlišována řada dílčích kognitivních procesů.

#### 1.1. Pozornost a pracovní paměť

Pozornost je schopnost jedince zachytit a vnímat podněty přicházející z vnějšího nebo vnitřního prostředí organismu a je základním předpokladem k tomu, jak efektivní

budou další na pozornost navazující kognitivní procesy (Eysenck & Keane, 2010; Lezak et al., 2012). Jednou ze základních charakteristik pozornosti je její *rozsah*, tedy množství informací, které je jedinec schopen najednou bez potřeby zvýšeného úsilí zachytit. Z hlediska zaměření lze rozlišit pozornost *bezděčnou*, kdy jedinec vnímá podněty, které upoutají jeho pozornost bez jeho záměru (tzv. bottom-up processing), a *záměrnou*, kterou jedinec cíleně zaměřuje (tzv. top-down processing). Integrální součástí záměrné (nebo také zaměřené či selektivní) pozornosti je schopnost potlačovat přicházející rušivé podněty. Dalším aspektem je schopnost udržet zaměření pozornosti po určitou dobu, tedy *trvání zaměření pozornosti*. Jiným aspektem je schopnost *přesouvat zaměření pozornosti* a *rozdělit pozornost*, tedy schopnost odpovídat zároveň na více přicházejících podnětů.

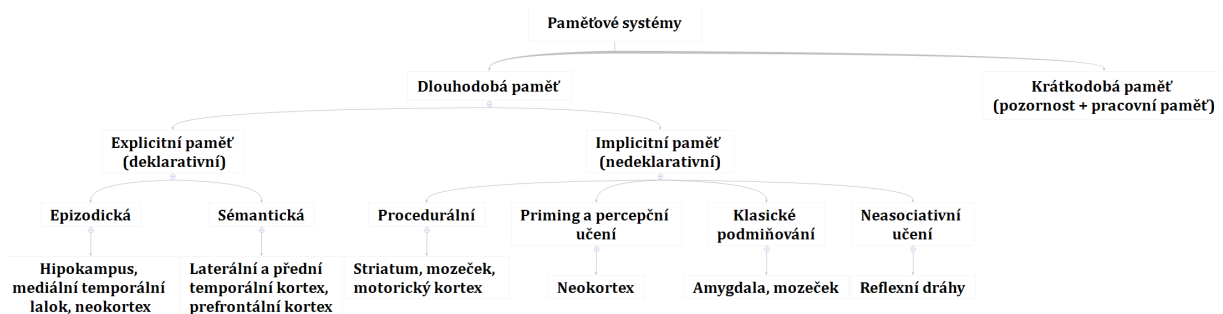
Pracovní paměť je kognitivní proces stojící na pomezí mezi pozorností a pamětí, někdy bývá řazena i mezi dílčí exekutivní procesy. Je to schopnost dočasně v mysli podržet množství informací a zároveň s nimi mentálně manipulovat, je to předpoklad pro výkon komplexnějších kognitivních procesů a operací (Baddeley, 1992; Baddely & Hitch, 1974). Systém pracovního paměti dle Baddeleyho zahrnuje čtyři komponenty (Baddeley, 2000): (a) centrální exekutivu (*central executive*) reprezentující řídicí složku pracovní paměti, (b) zrakově-prostorový náčrtník (*visuo-spatial sketchpad*), důležitý pro zpracování zrakově-prostorových informací, (c) fonologickou smyčku (*phonological loop*), která je důležitá pro zpracování informací na bázi jazyka, (d) epizodický nárazník (*episodic buffer*), v němž jsou integrovány a na krátkou dobu uchovány informace přicházející z různých zdrojů.

Správné fungování systému pozornosti a pracovní paměti je závislé na fungování rozsáhlých mozkových sítí, z nichž ty nejpodstatnější patrně zahrnují dorzální a ventrální frontoparietální síť, včetně dorzolaterálního prefrontálního kortexu (PFC), spoje mezi temporo-parietální juncí a intraparietálním sulkem (Corbetta, Patel, & Shulman, 2008; Corbetta & Shulman, 2002; Rottschy et al., 2012).

## 1.2. Paměť

Paměť, tedy schopnost ukládat, uchovávat a vybavovat si informace, zastává mezi ostatními kognitivními funkcemi výsadní postavení. Mechanistickým podkladem uložení informace v neuronálních sítích v mozku je paměťová stopa. Nutnou podmínkou pro vytvoření paměťové stopy je neuronální plasticita, tedy změna funkce a struktury neuronálních sítí v důsledku učení (Stuchlik, 2014). Paměť je velmi komplexní funkce,

lze ji třídit podle několika hledisek. V souvislosti se tříděním paměti by nemělo zůstat opomenuto jméno Henry Molaison, muže pravděpodobně známějšího jako pacient H. M. Z důvodu farmakologicky nekompenzovatelné epilepsie podstoupil tehdy experimentální neurochirurgický zákrok, při kterém mu byla oboustranně odstraněna rozsáhlá část meziotemporálních struktur, včetně hipokampů. Přestože se podařilo zmírnit epileptické záchvaty, po operaci došlo k rozvoji závažné anterográdní a částečně i retrográdní amnézie. Pacient H. M. se díky osobní tragédii stal modelem studia paměti a díky němu došlo k významnému posunu úrovně naší znalosti o fungování paměti a jejích jednotlivých systémů (Corkin, 2014). Jednotlivé paměťové systémy včetně jejich základních neuronálních korelátů shrnuje obrázek č. 1.



Obrázek č. 1. Třídění paměťových systémů a jejich základní neuronální koreláty.

Dle **délky uchování informace** je paměť tříděna na paměť na *senzorickou, krátkodobou a dlouhodobou*. Senzorická paměť trvá v řádech milisekund, maximálně sekund. Svou povahou tedy stojí na pomezí mezi vnímáním a zaměřenou pozorností. Její funkcí je výběr a záznam podnětů, které později vstoupí do paměťového systému (Balota, Dolan, & Duchek, 2000; Vallar & Papagno, 2002). Krátkodobá paměť typicky trvá okolo třiceti sekund až několika minut, anebo po dobu, kdy je příchozí informace opakována. Její funkcí je udržet na přechodnou dobu příchozí informace. Prakticky tedy lze krátkodobou paměť přirovnat k rozsahu zaměřené pozornosti a k pracovní paměti (Baddely, 2000), jimž jsme se věnovali výše. K uložení informace do dlouhodobé paměti dochází, je-li jedinec schopen vybavit si informace po několika minutách, v průběhu nichž si ukládané informace neopakoval ani s nimi jinak nemanipoval (Squire, 1986). Tehdy již velmi pravděpodobně došlo k přestavbě synaptických spojení mezi neurony a paměťová stopa je fixována na dlouhodobou (Stuchlik, 2014). V rámci dlouhodobé paměti lze ještě dále rozlišovat paměť recentní a vzdálenou (*remote*; Neisser & Libby, 2000). Pod pamětí recentní jsou chápány vzpomínky na události v minulých hodinách,



dnech, maximálně týdnech, zatímco vzpomínky na události před mnoha lety až desetiletími spadají do paměti vzdálené. Toto dělení je však spíše klinické a přesnou hranici mezi recentní a vzdálenou pamětí prakticky nelze přesně stanovit.

Dle **záměrnosti ukládání a především vybavnosti** paměťové stopy je rozlišována paměť *implicitní (nedeklarativní)* a *explicitní (deklarativní)*. Hlavní charakteristikou implicitní paměti je, že k aktivaci paměťové stopy dochází bez vědomého záměru jedince. Funkce jejích jednotlivých složek je spjata převážně s funkcí subkortikálních struktur (viz obrázek č. 1).

Naproti tomu k vyhledávání paměťové stopy z explicitní paměti dochází vědomě a cíleně. Zároveň explicitní paměť je svou povahou asociativní, tedy vybavením jedné paměťové stopy obvykle dojde k aktivaci paměťové stopy související (Mayes, Montaldi, & Migo, 2007). Podle **obsahu** je explicitní paměť tradičně dělena na paměť *epizodickou*, která zahrnuje vzpomínky, k nimž má jedinec osobní vztah, dokáže určit čas, místo i okolnosti jejich vzniku; a paměť *sémantickou*, která obsahuje neutrální informace bez osobního vztahu. Sémantická paměť představuje veškeré znalosti rozšiřující povědomí jedince o světě. Na pomezí mezi epizodickou a sémantickou pamětí se nachází paměť *autobiografická*, která představuje velmi komplexní systém paměti na vlastní životní historii, tedy na specifické osobní zážitky, které se odehrávaly v kontextu obecných událostí ve světě. Samostatným systémem z hlediska obsahu je také paměť *prostorová*, vnitřní reprezentaci prostoru představuje kognitivní mapa (O'Keefe & Nadel, 1978).

Pro vytvoření a upevnění (konsolidaci) paměťové stopy explicitního typu je nezbytná hipokampální formace (hipokampus, gyrus dentatus, subiculum) a entorhinální kůra, tedy struktury uložené v hloubce temporálního laloku. Základní funkcí hipokampu je pravděpodobně časo-prostorová organizace vzpomínek. Prvním dokladem pro důležitost hipokampální formace specificky pro kódování a reprezentaci prostoru byl objev *místových buněk (tzv. place cells)* v hipokampu (O'Keefe & Nadel, 1978), který byl postupně doplňován o objevy dalších prostorových buněk v hipokampální formaci, ale i mimo ni (Hafting, Fyhn, Molden, Moser, & Moser, 2005; Lever, Burton, Jeewajee, O'Keefe, & Burgess, 2009; Wiener & Taube, 2005). Hipokampus je bohatě propojen také s limbickými strukturami (v rámci Papezova okruhu), díky čemuž jsou vzpomínky asociovány s emočním zabarvením. Poté, co jsou paměťové stopy konsolidovány, začnou být postupně přesouvány do neokortikálních oblastí.

Vyhledávání paměťové stopy je modulováno především funkcí PFC (Frankland, 2004; Takashima et al., 2006). Z hlediska míry úsilí, které je tomu věnováno, je neuropsychologicky rozlišován proces (a) výbavnosti volné (free recall), (b) výbavnosti s vodítkem (cued recall), a (c) znovurozpoznání (rekognice), dle míry jistoty buď úroveň rekolekce, kterou si lze představit jako „vím, že jsem to rozpoznal správně“, nebo familiarity, který si lze představit jako „mám pocit, že jsem to rozpoznal“ (Mayes et al., 2007). Rozlišování těchto paměťových procesů je v klinické praxi užitečné jednak v rámci diferencially diagnostického uvažování o typu poruchy paměti, případně její předpokládané etiologie a strukturálního podkladu. Lze je však využít také při plánování co nejefektivnějších individualizovaných strategií ke kompenzaci paměťového deficitu.

### 1.3. Exekutivní funkce

Exekutivní funkce člověku umožňují komplexně uvažovat, řešit problémy, plánovat, podílejí se také na regulaci prožívání. Plní tedy řídicí a organizační funkci chování a prožívání. V současné době lze v odborné literatuře najít celou řadu způsobů jejich definování, někdy se proto s nadsázkou uvádí, že definic exekutivních funkcí dnes existuje tolik, jako výzkumníků, kteří se jimi zabývají (Suchy, 2009). Jedním z možných vysvětlení této nejednotnosti může být množství dílčích procesů, které lze mezi exekutivní funkce zařadit. Všeobecně uznávané pojetí exekutivních funkcí zahrnuje procesy, kdy si člověk vytyčí cíl, naplánuje kroky k jeho splnění (*plan*), poté ve správný čas zahájí činnost (*start*), dle plánu a okolních podmínek řídí průběh vykonávané činnosti (*control*), setrvává v ní (*maintain*), v případě potřeby činnost upraví nebo přizpůsobí tak, aby vedla k cíli (*inhibit and shift set*), a ve správný čas vykonávanou činnost ukončí (*stop*) (Cummings & Miller, 2007).

Díky slavné kazuistice Phinease Gage, muže, který přežil závažný úraz, při kterém mu železná tyč závažně poranila frontální lalok, již od konce 19. století víme, že jsou neuroanatomickým substrátem exekutivních funkcí frontální laloky (O'Driscoll & Leach, 1998). Kromě toho je dnes již známo, že jsou jednotlivé exekutivní procesy spjaty nejen s funkcí kortikálních oblastí dorzolaterního, orbitofrontálního, ventromediálního PFC či předního cingula, exekutivní deficit může být i důsledkem narušení funkce subkortikálních struktur, zejména bazálních ganglií, s nimiž jsou frontálních laloky bohatě provázány ve funkčních okruzích (Chow & Cummings, 2007).

#### 1.4. Fatické funkce

Fatické funkce jsou specificky lidskou schopností. Tvoří je systém znaků a pravidel, který lidem umožňuje komunikovat, ale také přemýšlet, zaznamenávat informace, nebo vyjadřovat emoce (Harley, 2008). Expresivní složka fatických funkcí zahrnuje schopnost vybavovat si jednotlivá slova a za použití správných gramatických struktur je skládat do vět. Percepční složka fatických funkcí naproti tomu zahrnuje schopnost porozumět jednotlivým slovům, krátkým větám či souvětím. Další důležitou součástí fatických funkcí je kromě obsahu v mluvené či psané podobě také vyjadřování a porozumění jeho zvukové stránce, neboli prozódii (Lezak et al., 2012).

Počátky prozkoumávání tohoto velmi složitého a komplexního systému i jeho neuroanatomických substrátů sahají až do 19. století a jsou spjaty se jmény lékařů Paula Broca a Carla Wernickeho a slavnými kazuistikami jejich pacientů se záhadnými poruchami řeči, z nichž za zmínku stojí alespoň tzv. pacient Tan. Již tehdy objevená řečová centra byla pojmenována po svých objevitelích. Wernickeova area v zadní části horního temporálního gyru dominantní hemisféry zajišťuje především percepční složku jazyka. Brocova area v dolním frontálním gyru rovněž dominantní hemisféry zajišťuje především expresivní složku jazyka, oproti původní představě však ne výlučně. Dnes již navíc víme, že v nedominantní hemisféře jsou komplementárně k Brocově a Wernickeově centru umístěny oblasti zajišťující porozumění a produkci prozodie. Také již víme, že jsou tato centra vzájemně propojena obloukovitým fasciculus arcuatus a kooperují s dalšími kortikálními (především sluchovým, premotorickým, motorickým a temporoparietálním asociačním kortexem) a subkortikálními (především bazálními ganglii a mozečkem) oblastmi (Blumenfeld, 2010). Narušením na některé z těchto úrovní řečového systému dochází ke vzniku poruchy řeči, neboli afázií. Vzhledem ke komplexnosti jazykového systému i jeho neuroanatomických korelátů by si fatické funkce bez sporu zasloužily více pozornosti, jsou však nad rámec zaměření této disertační práce.

#### 1.5. Zrakově-prostorové funkce

Zrakově-prostorové funkce slouží k označení kognitivních procesů, které zajišťují zrakové vnímání a rozpoznávání objektů v okolním prostoru. Umožňují jedinci rozlišovat vlastnosti těchto objektů, co do barvy, tvaru, velikosti či hloubky. Zodpovídají také za určení polohy objektů v prostoru, vnímání prostorových vztahů mezi nimi či ve vztahu k vlastnímu tělu, ale i vnímání jejich pohybu. Jedná se tedy o celou řadu

kognitivních procesů, které se vzájemně doplňují a jsou nezbytné pro bezpečný a nezávislý pohyb v okolním světě a interakci s ním (Lezak et al., 2012).

Zrakově-prostorové funkce jsou organizovány do dvou zrakových proudů, které začínají na kortikální úrovni v oblasti primárního zrakového kortexu v okcipitálním laloku. Odtud odstupuje směrem k temporálnímu laloku tzv. *ventrální proud* a směrem k parietálnímu laloku tzv. *dorzální proud*. Ventrální proud bývá označován také jako dráha „co“, neboť slouží k rozpoznávání zrakových objektů od nejjednodušších po nejsložitější, k nimž může patřit např. rozpoznávání lidské tváře. Dorzální proud bývá označován také jako dráha „kde“ nebo nověji jako dráha „jak“ a slouží k vnímání umístění, prostorových vztahů a pohybu. Díky projekcím z parietálního kortexu až do premotorického kortexu jsou tyto informace využívány pro motoriku (Goodale & Milner, 1992; Goodale, Króliczak, & Westwood, 2005).

#### 1.6. Prostorová orientace

Prostorová orientace je velmi komplexní kognitivní doménou, která bývá tradičně vymezována jako schopnost určit a udržet dráhu z výchozího bodu do cíle (Gallistel, 1990). Přestože se některé z jejích dílčích kognitivních procesů pohybují na pomezí s tradičními kognitivními doménami, výsledky nedávné studie naznačují, že lze prostorovou orientaci považovat za samostatnou kognitivní doménu (Laczó et al., 2017). K úspěšné orientaci v okolním prostředí je nezbytné zapojit celou řadu dílčích kognitivních procesů, jako je například kódování prostoru z egocentrické perspektivy, transformace egocentrického prostorového rámce do allocentrického, pravo-levá orientace, mentální rotace, zaujímání perspektivy, rozpoznávání známého prostředí a další (Lithfous, Dufour, & Després, 2013).

**Egocentrická orientace** (*egos* znamená vlastní) závisí na pozici vlastního těla v prostoru (Lithfous et al., 2013). Při egocentrickém způsobu orientace v prostoru má jedinec naučené pevně dané pořadí jednotlivých kroků, které na cestě do cíle sleduje. Egocentrická orientace je spjata s funkcí *nuclea caudata* a mediální a posteriorní části parietálního laloku (Iaria, Petrides, Dagher, Pike, & Bohbot, 2003; Maguire et al., 1998). Buňky směru hlavy (originálně *head-direction cells*), které byly u člověka objeveny v oblasti parietálního, retrosplenálního kortexu a v oblasti *subicula*, jsou aktivní při pohledu určitým směrem, pravděpodobně tedy souvisejí právě s egocentrickou orientací (Wiener & Taube, 2005).

**Allocentrická orientace** (*allos* znamená jiný) je založena na vnitřní představě objektů v prostoru a jejich vztahu k sobě navzájem, zcela nezávisle na pozici pozorovatele (Lithfous et al., 2013). Podstatou allocentrické orientace je tedy formování a následné využívání kognitivní mapy, jejíž součástí je poloha jednotlivých objektů v prostoru a jejich vzájemné směrové i vzdálenostní uspořádání. V porovnání s egocentrickou orientací je allocentrická daleko flexibilnější, umožňuje při pohybu v prostoru využívat zkratků či obejít překážky. Allocentrická orientace je spjata s funkcí struktur uložených v hloubce temporálního laloku, především hipokampu a parahipokampálního kortexu (Iaria et al., 2003; Maguire et al., 1998). Jsou to právě místové buňky (originálně *place cells*) objevené v hipokampu, které představují neurobiologický podklad kognitivní mapy (O'Keefe & Nadel, 1978).

**Zaujímání perspektivy** je specifický kognitivní proces, který člověk umožňuje představit si, jak určité prostředí vypadá z různých úhlů pohledů, a je rovněž nezbytný pro úspěšnou orientaci v prostoru (Zacks & Michelon, 2005). Schopnost zaujímat perspektivu je podle funkčně-zobrazovacích studií spojena s oblastmi zadního parietálního kortexu, parieto-temporálním pomezím, ale také s laterální frontálním a temporálním kortexem (Wraga, Shephard, Church, Inati, & Kosslyn, 2005; Zacks, Ollinger, Sheridan, & Tversky, 2002; Zacks, Vettel, & Michelon, 2003).

## **2. Fyziologické stárnutí a kognitivní pokles s ním spjatý**

Stárnutí bývá vymezováno jako nevyhnutelný fyziologický proces, při kterém dochází k hromadění drobných poškození na buněčné úrovni, které se následně projeví řadou ireverzibilních strukturálních a funkčních změn ve všech orgánových systémech, a končí smrtí (Silbernagl & Lang, 2012). Světová zdravotnická organizace (WHO; z angl. World Health Organization) ve Světové zprávě o stárnutí a zdraví (2015) klade důraz na tzv. „zdravé stárnutí“, které definuje jako proces „rozvíjení a udržování funkčních schopností, které člověku ve vyšším věku umožňují pohodu“ (WHO, 2015, s. 28). Znamená to, že člověk zdravě stárne tehdy, je-li schopen se navzdory nevyhnutelným věkově podmíněným fyziologickým změnám v organismu nadále „učit, samostatně rozhodovat, vytvářet a udržovat sociální vztahy, být mobilní, samostatně se postarat o uspokojení svých základních potřeb a přispívat společnosti“ (WHO, 2015, s. 30).

Narůstající zájem o porozumění změnám kognitivních funkcí v průběhu zdravého stárnutí (v literatuře se lze rovněž setkat s termíny „fyziologické“, „normální“ či

„přirozené“ stárnutí, v této práci je používáme jako synonyma) je přirozeně spjat s výzkumnou snahou o charakteristiku kognitivního poklesu v důsledku Alzheimerovy nemoci i dalších neurodegenerativních chorob vedoucích k syndromu demence.

## 2.1. Historie konceptů

Snahu o odlišení „normálního“ a „patologického“ stárnutí reflektují koncepty zaváděné již od druhé poloviny 20. století. Pro označení zapomnětlivosti, která je ve stáří přirozená a neškodná, zavedl kanadský psychiatr českého původu, Kral (1962), pojem **benigní stařecká zapomnětlivost** (benign senescence forgetfulness). Tento koncept tedy představoval variantu normálního stárnutí, kdy dochází k poklesu kognitivních funkcí s nejméně výrazným poklesem v oblasti deklarativní paměti. S odstupem času byl pracovní skupinou Národního institutu pro duševní zdraví (National Institute of Mental Health) navržen koncept **věkově podmíněného postižení paměti** [Age-Associated Memory Impairment, AAMI, (Crook et al., 1986)]. AAMI mělo rovněž sloužit k označení kognitivních změn, které jsou pro stáří přirozené. Již z názvu je však patrné, že se koncept omezuje pouze na oblast paměťové domény, což bylo ústředním předmětem jeho kritiky. Jeho dalším neméně významným problémem bylo, že byla paměť starších osob srovnávána pouze s pamětí osob mladšího věku, což ze své podstaty neumožňovalo odlišit normální stárnutí od patologického. S cílem překonat nedostatky konceptu AAMI byl Mezinárodní psychogeriatrickou asociací (International Psychogeriatric Association) zaveden **věkově podmíněný pokles kognice** (Aging-Associated Cognitive Decline, AACD). Tento koncept zohledňoval všechny kognitivní domény, jejichž pokles je v průběhu přirozeného stárnutí předpokládán, zároveň již bral v úvahu věkově i vzdělanostně přizpůsobené normativní hodnoty (Levy, 1994).

Další vývoj snahy odlišení normálního a patologického stárnutí vyústil v zavedení konceptu **mírné kognitivní poruchy** [mild cognitive impairment, (Petersen et al., 1999)] a **subjektivního kognitivního poklesu** [subjective cognitive decline, (Jessen et al., 2014), kterým bude věnována pozornost v textu dále.

## 2.2. Kognitivní pokles spjatý s fyziologickým stárnutím

K dosavadní úrovni porozumění věkově podmíněným kognitivním změnám bohatě přispěl kognitivně-neurovědní výzkum, studium neuropsychologických charakteristik a hledání jejich strukturálních a funkčních neuronálních korelátů. Metodologické výzvy tohoto procesu shrnují T. Hedden a J. Gabrieli (2004) ve svém přehledovém článku.

Uved'me zde alespoň ty nejvýznamnější. Věk je proměnná, kterou nelze ze své podstaty manipulovat, výsledky studií jsou tedy vesměs korelační povahy a kladou značné nároky na rozklíčování kauzálních souvislostí. Dále, vysoká časová, organizační i finanční náročnost longitudinálních studií vede k jejich nepoměrně nižší dostupnosti ve srovnání se studii průřezovými. I u průřezových studií, které porovnávají skupiny rozdílných věkových kategorií, je však nutné se k dosažení validních výsledků vypořádat s jistými metodologickými výzvami. Jednou z nich je například sestavení skupin tak, aby byly vázány ve všech důležitých proměnných, které by mohly výsledky ovlivňovat, přinejmenším tedy v pohlaví, výši vzdělání a životní úrovni.

Průřezové behaviorální studie poměrně jednoznačně dokládají pokles kognitivní výkonnosti v průběhu dospělého věku, nejvýrazněji v rychlosti zpracování informace, dále v oblasti pracovní paměti, ve schopnosti tvorby nové paměťové stopy, volné výbavnosti a exekutivních funkcích. Mírný pokles v průběhu fyziologického stárnutí byl zachycen rovněž v oblasti prostorové orientace, zejména allocentrického typu (Gazova et al., 2012). Longitudinální studie pak naznačují, že k akceleraci poklesu jmenovaných kognitivních oblastí dochází především po 60. roce života. Sémantická paměť a zaměřená pozornost se ukazují jako relativně stabilní v průběhu většiny dospělého života, k jejich poklesu pravděpodobně dochází teprve ve velmi vysokém věku. Jako věkem nezasažená se jeví autobiografická a implicitní paměť, zrakově-prostorové funkce a kvalita emočního zpracování okolního dění (shrnují: Hedden & Gabrieli, 2004).

Charakter typického věkem podmíněného poklesu kognitivních funkcí vysvětlují s věkem spojené změny v objemu šedé hmoty, v integritě bílé hmoty a změny v některých neurotransmitterových systémech. K poklesu v integritě bílé hmoty dochází nejvýrazněji ve frontálních oblastech a přední části corpus callosum (Gunning-Dixon, Brickman, Cheng, & Alexopoulos, 2009; Head et al., 2004; O'Sullivan et al., 2001). K poklesu objemu šedé hmoty predilekčně dochází v oblasti PFC, mírněji rovněž ve striatu a globu pallidu, tedy strukturách s PFC bohatě propojených a obsahujících značnou část dopaminergních synapsí (Gunning-Dixon, Head, McQuain, Acker, & Raz, 1998; Raz et al., 2003). Dále v souvislosti se zvyšujícím se věkem dochází také ke změnám v dopaminergním a serotoninergním (5-HT<sub>2</sub>) systému, ty jsou spojené s hypometabolismem ve frontálním kortexu, předním cingulu, temporálním kortexu a nucleus caudatus (Volkow et al., 2000, 1996; Wang et al., 1995). Další oblastí zasaženou procesem stárnutí je hipokampus a přilehlé meziotemporální struktury. Fyziologické stárnutí má pravděpodobně pouze

nepatrný strukturální vliv na většinu struktur mediálního temporálního laloku včetně hipokampu a selektivně mírně zmenšené jsou pravděpodobně pouze subiculum a gyrus dentatus (Malykhin, Huang, Hrybouski, & Olsen, 2017; Small, Tsai, DeLaPaz, Mayeux, & Stern, 2002). Ukazuje se, že k poklesu objemu těchto struktur dochází primárně vlivem působící alzheimerovské patologie, počínaje snížením objemu entorhinální kůry a hipokampu (Dickerson et al., 2001; Killiany et al., 2000).

### **3. Patologické stárnutí pod vlivem věkově vázaných onemocnění**

Procesem patologického stárnutí je v terminologii kognitivní neurologie a příbuzných kognitivních disciplin míněno, trpí-li člověk vyššího věku onemocněním způsobujícím změny v mozkové tkáni, které ve výsledku vedou k rozvoji syndromu demence. Nejčastěji se jedná o neurodegenerativní a vaskulární příčiny. Zůstaneme-li nyní pouze v kontextu neurodegenerativních onemocnění, dnes je již známo, že syndrom demence je již pouhou špičkou ledovce; tedy posledním stádiem procesu, který započal a jehož neuronální koreláty jsou dnes dostupnými metodami zachytitelné již mnoho let až desetiletí před jejím rozvojem. Výsledkem výzkumného snažení s cílem identifikovat tyto nemocné v co nejčasnějších stádiích bylo zavedení syndromu mírné kognitivní poruchy a subjektivního kognitivního poklesu (Jessen et al., 2014; Petersen et al., 1999).

#### **3.1. Syndromy**

V následující části budou představeny jednotlivé syndromy odlišující se od sebe hloubkou narušení kognitivních funkcí a mírou jejich ovlivnění denního fungování člověka.

##### **3.1.1. Demence**

Termínem demence je označováno nově vzniklé, postupně progredující narušení kognitivních funkcí, které se projevuje narušením nejprve instrumentálních a později i základních aktivit denního života (ADL, z angl. activities of daily living), vede k úplné ztrátě soběstačnosti (Hort, Rusina, & kol., 2007). Mírně odlišné vymezení syndromu demence nalezneme v evropské a americké diagnostické klasifikaci (American Psychiatric Association, 1994; Světová zdravotnická organizace, 1994). Obě pojetí se přesto shodují v tom, že se jedná o syndrom zahrnující zasažení více kognitivních domén, zároveň z obou pojetí vyplývá, že se jedná o dlouhotrvající pokles kognitivní výkonnosti vzhledem k premorbidní kognitivní úrovni nemocného.



Termín demence vznikl spojením latinských slov *de-* (bez) a *mens* (mysl, vědomí, rozum). Ve snaze o jeho destigmatizaci, neboť s sebou dnes nese spíše negativní až pejorativní konotaci, se v 5. edici Diagnostického a statistického manuálu duševních poruch [DSM-V, (American Psychiatric Association, 2013)] od jeho obecného užívání upustilo. Byl nahrazen označením tzv. „závažné neurokognitivní poruchy“ (Major Neurocognitive Disorder). Termín demence je zde užíván již pouze ve spojení s etiologií, což odráží současný trend diagnostických kritérií neurodegenerativních onemocnění. Obecným trendem je diagnostikovat onemocnění na základě prokázání přítomnosti specifické patologie; u většiny neurodegenerativních onemocnění se jedná o identifikaci extra- či intracelulárních depozit některého z proteinů, k nimž došlo v důsledku jeho patologického metabolismu (Rusina, Matěj, & Kolektiv, 2014). Klasifikaci neurodegenerativních chorob se budeme podrobněji věnovat v textu dále. Syndrom demence potom již slouží pouze ke stanovení stádia onemocnění.

Odhaduje se, že syndromem demence trpí cca 5-7 % osob starších 60 let a se zvyšujícím se věkem pak hodnoty prevalence exponenciálně narůstají (Prince et al., 2013). Nejčastější příčinou je Alzheimerova nemoc (AN), čítající 50-60 % případů syndromu demence, druhá nejčastější příčina je vaskulární a jako třetí nejčastější (druhá nejčastější neurodegenerativní) příčina je udávána demence s Lewyho tělisky (Prince et al., 2014). Podle Světové Alzheimer zprávy (World Alzheimer Report 2018) dochází k rozvoji dalšího nového případu demence každé tři sekundy (Alzheimer's Disease International, 2018), navíc se předpokládá, že se tento interval bude stále zkracovat.

### 3.1.2. Mírná kognitivní porucha

Mírná kognitivní porucha (MCI, z angl. mild cognitive impairment) je termín používaný k označení nově vzniklého a déletrvajícího poklesu kognitivní výkonnosti vzhledem k věku a vzdělání posuzovaného pacienta, nedosahuje však závažnosti syndromu demence. Z konceptů, které se historicky snažily o co nejčasnější odlišení normálního a patologického stárnutí, se MCI nejvíce přiblížil koncept **kognitivního postižení bez demence** [Cognitive Impairment No Dementia, CIND, (Graham et al., 1997)]. CIND bylo rovněž používáno k označení poruchy kognitivních funkcí nedosahující závažnosti syndromu demence, na rozdíl od MCI však tento termín neodlišil nově vzniklou poruchu kognice od poruchy celoživotní.

Koncept MCI ve smyslu přechodného stádia mezi kognitivním zdravím a demencí byl prvně zaveden na Mayo Clinic pracovní skupinou pod vedením R. Petersena (1999).

Od té doby prošel koncept MCI dalším dynamickým vývojem. Cílem zavedení původního konceptu MCI bylo identifikovat jedince ve zvýšeném riziku rozvoje demence při AN. Z toho důvodu byla v původních kritériích MCI z kognitivních domén zohledňována zejména paměť. Na základě tohoto konceptu progredovalo do syndromu demence v průběhu 1 roku 12 % jedinců s MCI, ve srovnání s 1-2 % ve stejně staré populaci kognitivně normálních jedinců. V průběhu 6 let potom do syndromu demence konvertovalo dokonce 80 % jedinců s MCI (Petersen & Morris, 2003). Ukázalo se však, že syndrom demence rozvíjejí i pacienti s narušením nepaměťových kognitivních domén a původní MCI kritéria byla proto revidována (Petersen, 2004).

Revidovaná kritéria pro MCI (Petersen, 2004) zahrnují:

1. kognitivní stížnosti, obvykle potvrzované blízkou osobou,
2. kognitivní postižení vzhledem k věku pacienta,
3. v zásadě je uchována celková kognitivní výkonnost,
4. aktivity denního života jsou z velké části zachovány,
5. není přítomen syndrom demence.

Revidovaná Petersenova kritéria jsou dosud klinicky hojně užívaná, přestože od jejich zavedení došlo k dalšímu vývoji konceptu MCI. Velmi věrně je odráží i kategorie tzv. „mírné neurokognitivní poruchy“ (Mild Neurocognitive Disorder) uvedené v DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013). Ta je vymezena jako kognitivní pokles svým rozsahem přesahující kognitivní pokles podmíněný věkem. Nemocný jedinec je však stále schopen použít kompenzační strategie, díky kterým je schopen v běžném dni nezávisle fungovat. Příznaky kognitivního poklesu jsou obvykle pozorovány pacientem samotným, blízkým příbuzným nebo jinou další osobou, která pacienta dobře zná (přítel, kolega nebo ošetřující lékař). Kognitivní stížnosti jsou objektivizovány při neuropsychologickém vyšetření.

Z představených kritérií je patrné, že je MCI konceptem primárně klinickým. Revidovaná Petersenova kritéria sice navrhuje pro odlišení výkonu neodpovídajícího věku a vzdělání pacienta cut-off skóre -1,5 SD, zároveň však zdůrazňuje, že by rozhodnutí o patologickém poklesu kognitivní výkonnosti mělo být provedeno z velké části na základě klinického úsudku a stanovený cut-off skóre by měl být brán spíše jako vodítko. Z neuropsychologických studií zaměřujících se na variabilitu kognitivní výkonnosti (Brooks, Iverson, Feldman, & Holdnack, 2009; Schretlen, Munro, Anthony, & Pearlson, 2003) je totiž známo, že i zdraví jedinci dosahují při neuropsychologickém testování

nízkých výkonů, jejich pravděpodobnost roste se zvyšujícím se věkem i délkou administrované baterie (Iverson, Brooks, & Holdnack, 2012). Naproti tomu stojí kritéria založená ryze psychometricky, stanovující cut-off skóry na základě údajů o stabilitě diagnózy MCI a míry konverze do demence v čase (Bondi et al., 2014; Jak et al., 2009). Je však nutno podotknout, že jsou v současné době využívána spíše pro účely klasifikace předem definovaného souboru účastníků studií. Pravděpodobně i vzhledem k tomu, že vyžadují použití fixní neuropsychologické baterie testů, z nichž některé mohou být nedostupné, nejsou ryze psychometricky postavená kritéria v klinické praxi rutinně používána.

Subtypy, které jsou dle revidovaných Petersenových kritérií MCI (2004) rozlišovány a které předkládáme v tabulce č. 1, jsou založeny: (a) na přítomnosti či absenci poruchy paměti, (b) na počtu narušených kognitivních domén.

| Mírná kognitivní porucha (MCI)                         |                                  |                                   |                                   |              |
|--|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------|
| <i>Je narušena paměťová doména?</i>                    | ANO<br>Amnestická MCI<br>(aMCI)  |                                   | NE<br>Neamnestická MCI<br>(naMCI) |              |
|  | Jednodoménová<br>(single-domain) | Vícedoménová<br>(multiple-domain) | Jednodoménová                     | Vícedoménová |
| <i>Je narušena jedna nebo více kognitivních domén?</i> | aMCI, SD                         | aMCI, MD                          | naMCI, SD                         | naMCI, MD    |

Tabulka č. 1. Klasifikace subtypů MCI dle revidovaných Petersenových kritérií (2004).

Původní představou bylo, že jednotlivé subtypy MCI jsou spojeny s odlišnou etiologií (Petersen, 2004). Výsledky neuropatologických a longitudinálních studií však s touto představou nejsou zcela v souladu (Jungwirth, Zehetmayer, Hinterberger, Tragl, & Fischer, 2012; Schneider, Arvanitakis, Leurgans, & Bennett, 2009). Ukazuje se, že pacienti s aMCI často konvertují nejen do demence při AN, ale i do demence s Lewyho tělísky nebo demence vaskulární (Jicha et al., 2006; Jungwirth et al., 2012). Zároveň se oproti původní představě ukázalo, že alzheimerovské neuropatologické změny jsou přítomny u pacientů s naMCI jen o něco méně často, než u pacientů s aMCI (Schneider et al., 2009).

Údaje o prevalenci a míře konverze jedinců s MCI do syndromu demence se v dostupných studiích liší. Dle přehledové studie autorů H. Tuokko a I. McDowell (2006) se hodnoty prevalence MCI pohybují v rozmezí od 1 % až do více než 30 %. Průměrná míra konverze pacientů s MCI do demence je odhadována na 10-15 % v průběhu

jednoho roku a více než 50 % v průběhu pěti let (Gauthier et al., 2006). Neměla by zůstat opomenuta ani skutečnost, že určitá část pacientů s MCI zůstává v čase stabilní a někteří pacienti dokonce konvertují zpět do normy (Gauthier et al., 2006). Vyšší hodnoty prevalence i míry konverze obvykle udávají klinické studie, kterých se účastní pacienti přicházející na klinické pracoviště pro subjektivní kognitivní obtíže. Tato čísla se rovněž odvíjejí od kritérií, která byla k definování syndromu MCI použita, neuropsychologické baterie, kterou byli jedinci vyšetřeni, i kvalitě dostupných normativních dat, podle kterých byly testové výsledky hodnoceny.

Z dostupných údajů o prevalenci i míře konverze pacientů s MCI do syndromu do demence je zřejmé, že skupina pacientů s MCI je poměrně heterogenní. Právě vysoká různorodost pacientů s MCI se stala ústředním bodem kritiky původního pojetí MCI coby samostatné klinické jednotky (Dubois & Albert, 2004). Jako problematické bylo vnímáno, že stanovení diagnózy MCI samo o sobě nenese informaci o příčině, a tedy riziku další progresu kognitivního deficitu. Další vývoj proto vedl k vymezení MCI coby klinického syndromu v rámci specifického – na základě biomarkerů definovaného – neurodegenerativního onemocnění, tedy např. MCI při AN (Albert et al., 2011), MCI při Parkinsonově nemoci [PN, (Litvan et al., 2012)] a další. Specifika kritérií MCI při AN budou uvedena v části věnované Alzheimerově nemoci.

### 3.1.3. Subjektivní kognitivní pokles

Termín „subjektivní kognitivní pokles“ (SCD, z angl. subjective cognitive decline) slouží k označení stavu, kdy starší jedinec subjektivně vnímá pokles kognitivní výkonnosti, při neuropsychologickém vyšetření však dosahuje výkonů přiměřených lidem jeho věku a vzdělání. SCD je stále konceptem pouze výzkumným. Mezinárodní pracovní skupinou SCD-I (Subjective Cognitive Decline – Initiative) v čele s F. Jessenem byl tento termín zaveden – včetně prvního návrhu diagnostických kritérií – teprve v roce 2014. Bylo tak učiněno na základě narůstajících důkazů, že starší lidé se subjektivními stížnostmi na kognici jsou ve zvýšeném riziku neurodegenerativního onemocnění ve srovnání se stejně starými lidmi bez těchto stížností (Jessen et al., 2014).

S konceptem tzv. subjektivní kognitivní poruchy (SCI, z angl. subjective cognitive impairment) pracovala od časných 80. let již pracovní skupina vedená B. Reisbergem v souvislosti se snahou o definování stádií AN (Reisberg, Ferris, de Leon, & Crook, 1982). SCI bylo vymezeno jako přítomnost subjektivních stížností na paměť v kontextu věkově přiměřených paměťových výkonů, intaktního běžného denního a sociálního fungování a

znepokojení nad stížnostmi. Dle tehdejších odhadů SCI o 15 let předcházelo MCI, tedy symptomatickému predementnímu stádiu AN (Reisberg, 1986). Od té doby byly v literatuře používány různé termíny k charakteristice tohoto stavu, např. subjektivní stížnosti na paměť (subjective memory complaints), subjektivní porucha paměti (subjective memory impairment), subjektivní ztráta paměti (subjective memory loss), subjektivní deteriorace paměti (subjective memory deterioration), subjektivní kognitivní stížnosti (subjective cognitive complaints), subjektivní kognitivní obtíže (subjective cognitive difficulties) a další (Rabin, Smart, & Amariglio, 2017). My se budeme v textu dále držet terminologie následující: subjektivní kognitivní pokles (SCD) coby označení syndromu a subjektivní kognitivní stížnosti (SKS) coby označení jednoho ze symptomů SCD.

Nejednotné byly ve starších studiích kromě terminologie také metodologické postupy (Rabin et al., 2017): (a) způsoby, jakými byly SKS hodnoceny, od jednoduchých otázek po komplexní dotazníky; (b) postupy, jakými byly hodnoceny kognitivní funkce, od screeningových zkoušek po komplexní neuropsychologické baterie; (c) způsob náboru účastníků studií tvořící soubory klinické, komunitní či populační. Tyto nejednotné postupy jsou pravděpodobně jedním z možných vysvětlení nejednotných výsledků co do souvislosti SKS s výkony v neuropsychologických testech, s biomarkery i co do míry jejich odhadované prediktivní hodnoty v čase.

Souvislost SKS s objektivními kognitivními výkony je ve většině studií u kognitivně normálních jedinců spíše mírná, jako silnější obvykle vychází souvislost s depresivní a úzkostnou symptomatologií, jak shrnuje F. Jessen v přehledovém článku (Jessen, 2014). Toto zpočátku vedlo kurčité skepsi co do užitečnosti konceptu SCD. SKS byly považovány spíše za příznak deprese, úzkosti nebo jiné psychiatrické diagnózy, nežli počínajícího neurodegenerativního onemocnění (Balash et al., 2013). Později se však objevil argument (Jessen, 2014), že objektivní testový výkon popisuje kognitivní kapacitu jedince v jednom časovém bodu, zatímco subjektivní stížnosti na pokles kognitivní výkonnosti odkazují na dlouhodobou změnu. Tudíž jedinec s premorbidní úrovní kognitivní výkonnosti v pásmu průměru a v čase stabilní pravděpodobně dosahuje při průřezovém testování stejných výkonů, jako jedinec premorbidně v pásmu nadprůměru, u něhož však došlo k poklesu kognitivní výkonnosti, který si i uvědomuje a referuje právě ve formě SKS. Tímto může být snadno vysvětleno, proč subjektivní

výpověď obvykle příliš nekoreluje s výkony ve standardních neuropsychologických testech u kognitivně normálních jedinců.

Prediktivní validitu konceptu SCD však naznačuje řada nedávných studií. V jedné kohortové studii byla přítomnost stížností na poruchy paměti u kognitivně normální starších osob spojena s více než trojnásobným rizikem rozvoje syndromu MCI či demence v průběhu následujících tří let ve srovnání se stejně starými lidmi bez stížností. Pokud byla stížnost navíc spjata se znepokojením, riziko bylo až šestinásobné (Jessen et al., 2010). Longitudinální studie prokázaly, že SCD skutečně predikuje rozvoj demence, spíše však po delší době sledování (Koppara et al., 2015; Reisberg, Shulman, Torossian, Leng, & Zhu, 2010; Wang et al., 2004). Přestože jedinici s SCD nekonvertují pouze do AN, koncept SCD je nejvíce rozvíjen právě v souvislosti s AN a specifickými biomarkery této nemoci, kterým se budeme věnovat dále v textu.

Studie, které našly souvislost mezi SCD a AN biomarkery podporují hypotézu, že SCD by skutečně mohlo být stádiem předcházejícím MCI, jak již bylo navrženo B. Reisbergem (1986). Na úrovni skupin byla nalezena souvislost mezi SCD a kortikálními depozity beta amyloidu (Amariglio et al., 2012, 2015; Perrotin et al., 2017). Dále bylo u SCD jedinců nalezeno zmenšení objemu hipokampu (Cantero, Iglesias, Van Leemput, & Atienza, 2016; Perrotin et al., 2017; van der Flier et al., 2004) a hypometabolismus v temporo-parietálních oblastech, tedy vzorec typický pro AN (Mosconi et al., 2008; Scheef et al., 2012). Existují však i studie předkládající negativní výsledky o vztahu mezi SCD a biomarkery AN (Hollands et al., 2015). Studií tohoto zaměření neustále přibývá a shrnuje je nedávno publikovaný přehledový článek (Rabin et al., 2017).

V souvislosti s konceptem SCD však stále přetrvává řada nevyjasněných otázek, jež udávají další výzkumný směr. Tomu se budeme více věnovat dále v textu. Díky pracovní skupině SCD-I byly zavedeny standardy v terminologii i metodologii pro další výzkum SCD (Jessen et al., 2014). Na základě předchozích poznatků byla touto prací vymezena obecnější definice SCD zdůrazňující progredující povahu subjektivně zažívaného poklesu kognitivní výkonnosti. Má se jednat o změnu vzhledem k předchozí normě jedince a bez vztahu k akutní události. Další podmínkou jsou výkony ve standardních neuropsychologických testech srovnatelné s lidmi stejného věku a vzdělání. Přesné znění kritérií uvádíme v tabulce č. 2.

---

## Výzkumná kritéria pro SCD

---

Musí být přítomny:

1. Subjektivně vnímaný přetrvávající pokles kognitivních funkcí ve srovnání s předchozím normálním stavem a bez vztahu k nějaké akutní události.
2. Přiměřené výkony vzhledem k věkově a vzdělanostně vázaným normám ve standardních neuropsychologických testech, které se používají ke klasifikaci MCI či prodromální AN.

Vylučující kritéria:

- Mírná kognitivní porucha, prodromální AN či demence.
- Subjektivní kognitivní obtíže jsou vysvětlitelné psychiatrickým\* nebo neurologickým onemocněním (kromě AN), jiným onemocněním, medikací či užíváním látek s psychotropním účinkem.

\* Izolované depresivní či úzkostné symptomy, které nesplňují kritéria poruchy, nejsou vylučujícím kritériem.

---

Tabulka č. 2. Kritéria dle pracovní skupiny SCD-I (Jessen et al., 2014).

Přítomností dalších specifických znaků je definována ještě tzv. kategorie SCD *plus*, představující zvýšenou pravděpodobnost přítomnosti Alzheimerovy patologie:

- subjektivní pokles zejména v oblasti paměti,
- rozvoj SCD v průběhu posledních 5 let,
- rozvoj SCD ve věku 60 let nebo později,
- obavy spjaté s SCD,
- pocit horší kognitivní výkonnosti ve srovnání s vrstevníky,
- v případě dostupnosti:
  - potvrzení kognitivního poklesu blízkou osobou,
  - přítomnost genotypu APOE ε4,
  - průkaz biomarkerů definujících preklinickou AN.

### 3.2. Charakteristika a klasifikace neurodegenerativních onemocnění mozku

Současné obecně přijímané pojetí neurodegenerativních onemocnění vychází z patofyziologického a neuropatologického podkladu. Jak uvádí Z. Rohan (2014), „patofyziologickou podstatou neurodegenerativních onemocnění je ukládání určitého specifického – pro dané onemocnění typického – proteinu do mozkové tkáně v kombinaci s obecným mechanismem apoptózy“. Každé onemocnění má dále svou typickou lokalizaci těchto změn, což určuje jeho klinický obraz. Jako hlavní patogenetické mechanismy jsou uváděny tyto čtyři následující: (1) apoptóza, (2) produkce volných kyslíkových radikálů, (3) abnormální patologické proteinové agregáty specifické pro jednotlivá onemocnění, (4) genetické pozadí. Na základě toho jsou

neurodegenerativní onemocnění vymezována jako specifické proteinopatie, z čehož vychází i jejich současná klasifikace.

Dle současné klasifikace jsou neurodegenerativní onemocnění dělena do sedmi hlavních skupin (Matěj & Rusina, 2012): (1) Alzheimerova nemoc, (2) Frontotemporální lobární degenerace, (3) Synukleinopatie, (4) Onemocnění s opakováním tripletů, (5) Prionová onemocnění, (6) Onemocnění motorického neuronu, (7) Ostatní neurodegenerativní onemocnění. Je však třeba zmínit, že správné určení diagnózy dle této klasifikace je za života pacienta i v dnešní době moderních diagnostických nástrojů velmi obtížné. Neuropatologické studie ukazují, že klinická diagnóza je stanovena nesprávně až ve 20 % případů (Rohan, Matěj, & Rusina, 2015), snad s výjimkou geneticky potvrzených případů dědičných onemocnění (jako např. Huntingtonova nemoc či formy spinocerebelární ataxie, u nichž je již genetický podklad znám). Kromě toho přibývá důkazů, že se neurodegenerace mohou vzájemně kombinovat (Rohan, Rusina, & Matěj, 2018), přičemž souběh některých onemocnění lze očekávat daleko pravděpodobněji, než souběh jiných. Tato problematika bude rozebrána dále v textu.

### 3.2.1. Alzheimerova nemoc

Alzheimerova nemoc (AN) je nejčastější neurodegenerativní onemocnění a nejčastější příčina syndromu demence, zodpovídající za téměř 60 % všech případů syndromu demence, jak již bylo uvedeno výše. AN je charakterizována extracelulární akumulací beta amyloidu ve formě senilních plaků, intracelulárním ukládáním deponit hyperfosforylované formy tau proteinu ve formě neurofibrilárních klubek (tzv. tangles), zánikem synapsí a odumíráním neuronů vedoucím k povšechné atrofii mozkové tkáně (Jack et al., 2013). AN se budeme věnovat v samostatné kapitole dále v textu.

### 3.2.2. Frontotemporální lobární degenerace

Frontotemporální lobární degenerace (FTLD) sdružuje do jedné skupiny onemocnění, která jsou z hlediska klinického obrazu i jejich patogeneze velmi heterogenní. Jejich společným jmenovatelem je, jak i označení napovídá, progresivní degenerace frontálních a temporálních laloků mozku, ve většině případů vyjádřená asymetricky a v některých případech spojená také s postižením parietálního laloku a bazálních ganglií. U FTLD byl rovněž prokázán úbytek serotoninu a významně snížená hustota serotoninergních receptorů v kortexu frontálního laloku (Rusina & Matěj, 2014).



Podle typu patologicky konformovaného proteinu, jenž vytváří depozita a vede k neurodegenerativnímu procesu, je FTLD rozdělována na dvě hlavní skupiny (Mackenzie et al., 2009; Rusina & Matěj, 2014): tau a non-tau FTLD. Podkladem onemocnění ze skupiny tau FTLD (neboli tauopatií) jsou intraneuronální depozita hyperfosforylované formy tau proteinu ve formě obtížně odbouratelných proteinových agregátů, které následně vedou k apoptóze postiženého neuronu. Podkladem onemocnění ze skupiny non-tau FTLD jsou intraneuronální či intragliální depozita patologicky konformovaných proteinů TDP-43 (podle toho FTLD-TDP), ubikvitinu (podle toho FTLD-UPS) a dalších méně častých.

Podle klinického obrazu a dominujícího narušení specifické oblasti jsou rozlišovány tři hlavní skupiny FTLD (Mackenzie et al., 2009): (a) frontotemporální demence s dominujícími časnými poruchami chování, osobnostními změnami a narušením exekutivních funkcí; (b) primární progresivní afázie (PPA) nonfluentního/agramatického či sémantického typu; (c) kombinace demence ve většině případů frontálního či fronto-subkortikálního typu a poruch hybnosti (buď ve formě extrapyramidových příznaků nebo poruch hybnosti v důsledku postižení motorického neuronu). Jednotlivé varianty, převažující lokalizace změn a obvyklý neuropatologický podklad shrnuje tabulka č. 3.

| Frontotemporální demence (FTD)   | Primární progresivní afázie (PPA)              |                               | Poruchy hybnosti a demence   |             |                                      |
|--|--|-------------------------------|------------------------------|-------------|--------------------------------------|
| bvFTD  | Nonfluentní/<br>Agramatická<br>varianta<br>PPA | Sémantická<br>varianta<br>PPA | CBS                          | PSP         | FTLD-MND                             |
| Lokalizace   |  |                               |                              |             |                                      |
| Prefrontálně,<br>anterotemporálně  | Fronto-<br>inzulárně,<br>častěji vlevo         | Temporálně,<br>častěji vlevo  | Fronto-<br>parietálně,<br>BG | BG,<br>kmen | Prefrontálně,<br>motorický<br>kortex |
| Neuropatologický podklad   |  |                               |                              |             |                                      |
| Tauopatie v 50%<br>případů, zbývající<br>non-tau FTLD,<br>převaha TDP-43 | Tauopatie                                      | TDP-43                        | Tauopatie                    |             | TDP-43 či<br>ubikvitin               |

Tabulka č. 3. Rozdělení fronto-temporálních lobárních degenerací (FTLD) dle jednotlivých klinických syndromů, jejich typická převažující lokalizace změn a neuropatologický podklad; adaptováno a upraveno podle Rusina & Matěj, 2014; BG, bazální ganglia; bvFTD, behaviorální varianta frontotemporální demence; CBS, kortikobazální syndrom; FTLD-MND, FTLD v kombinaci s onemocněním motorického neuronu; PSP, progresivní supranukleární obrna.

### 3.2.3. Synukleinopatie

Společným jmenovatelem skupiny chorob řazených mezi synukleinopatie jsou intracelulární depozita patologicky konformovaného proteinu alfa-synuklein (Halliday, Holton, Revesz, & Dickson, 2011; Rusina, Matěj, & Rohan, 2014b). Ukládáním agregovaného alfa-synukleinu uvnitř těla neuronů vznikají tzv. Lewyho tělíska, zatímco jeho ukládáním uvnitř axonu neuronu vznikají tzv. Lewyho neurity. Jejich převažující distribuce předurčuje klinický obraz onemocnění. K ukládání agregovaného alfa-synukleinu může docházet také v cytoplazmě oligodendroglíí, čímž vznikají tzv. Pappova-Lantosova tělíska.

Přítomnost Lewyho tělísek a Lewyho neuritů je charakteristickým znakem nemoci s Lewyho tělísky (LBD, z anglického Lewy body disease) a Parkinsonovy nemoc (PN). Rozlišování PN s kognitivním deficitem od LBD je spíše klinické a řídí se dle arbitrárně stanovené hranice jednoho roku. U LBD k rozvoji kognitivního deficitu (obvykle s dominujícím časným narušením zrakově-prostorových funkcí) dochází v prvním roce od rozvoje parkinsonského syndromu, nebo parkinsonskému syndromu předchází, zatímco u PN s kognitivním deficitem k dochází k jeho rozvoji po více než jednom roce od vzniku parkinsonského syndromu. U obou variant onemocnění totiž dochází k ukládání Lewyho tělísek a neuritů do kmenových, subkortikálních i kortikálních oblastí, liší se pouze v rozsahu a počátku neurodegenerace (Halliday et al., 2011).

Přítomnost Pappových-Lantosových tělísek je charakteristickým znakem multisystémové atrofie (MSA). Narozdíl od PN a LBD však distribuce Pappových-Lantosových tělísek u MSA nekoreluje s klinickým obrazem nemoci, který bývá velmi proměnlivý. Podle klinického obrazu je rozlišována mozečková a parkinsonská varianta MSA (Quinn, 1989; Stankovic et al., 2014).

### 3.2.4. Onemocnění s opakováním tripletů

Další klinicky i neuropatologicky heterogenní skupinu neurodegenerativních onemocnění, která jsou dědičná, představují onemocnění s opakováním tripletů (Rusina, Matěj, & Rohan, 2014a). Jejich společným jmenovatelem je zmnožení trinukleotidů cytosin-adenin-guanin (CAG) nebo cytosin-adenin-adenin (CAA), které kódují aminokyselinu glutamin. Podrobnější rozbor patogeneze a klinických znaků jednotlivých variant přesahuje zaměření této disertační práce.

### 3.2.5. Prionová onemocnění

Prionová onemocnění představují velmi vzácná neurodegenerativní onemocnění, jejichž podkladem je ukládání patologicky změněného prionového proteinu následované zánikem neuronů (Rusina & Matěj, 2012). Při podezření na prionové onemocnění je v České republice povinná autoptická verifikace. Pro potřeby hygienicko-epidemiologického dohledu nad touto skupinou onemocnění je zřízena Národní referenční laboratoř lidských prionových onemocnění v Thomayerově nemocnici v Praze. Zde jsou prováděny autopsie všech případů podezřelých z prionového onemocnění. Nejčastější variantou je Creutzfeldtova-Jakobova nemoc (CJN), která představuje až 85 % prionových onemocnění. Jsou rozlišovány tři základní varianty: sporadická, familiární a iatrogenní, tedy náhodně přenesená v kontextu lékařských výkonů. Podrobnější rozbor jednotlivých variant prionových onemocnění, jejich klinických znaků a patogeneze přesahuje zaměření této disertační práce.

### 3.2.6. Onemocnění motorického neuronu

Onemocnění motorického neuronu (MND; z anglického motor neuron disease) je další skupinou neurodegenerativních onemocnění s heterogenní klinickou prezentací. Společným znakem této skupiny onemocnění je postupná degenerace motorických neuronů v mozkové kůře, v jádrech hlavových nervů v kmeni a v předních rozích míšních (Keller, 2014). V neuropatologickém nálezu bývají popisovány různé typy inkluzí, např. tzv. Buniniho tělíska. Mohou být přítomny také inkluze hyperfosforylované formy proteinu TDP-43, a to nejen u formy, u níž je MND kombinována s FTLN, ale i u forem MND bez průkazu kognitivní poruchy (Kiernan et al., 2011).

### 3.2.7. Překrývání neurodegenerativních onemocnění

Přestože diagnostická kritéria jednotlivých neurodegenerativních onemocnění poměrně jasně stanovují, jaké jsou typické příznaky onemocnění a jakým způsobem po nich pátrat, často se v klinické praxi setkáváme s pacienty, jejichž klinický obraz je nejasný a je velmi obtížné jej zařadit do jedné z kategorií. Vysvětlení přinášejí neuropatologické studie, podle nichž je stále více zřejmé, že se různé neurodegenerace mohou vyskytovat zároveň, a to buď formou kombinace dvou či více „čistých“ onemocnění (*souběžná neurodegenerativní onemocnění*), nebo jako souběh jednoho „čistého“ onemocnění a depozit dalších specifických proteinů nenaplňujících

neuropatologická kritéria pro plně rozvinutou formu daného onemocnění (*konkomitantní neurodegenerativní patologie v ohraničených oblastech mozku*). Opomenuta by neměla zůstat ani – velmi častá – kombinace neurodegenerativního onemocnění s cerebrovaskulární patologií, v takovém případě hovoříme o *smíšené neuropatologii* (Rohan et al., 2015). Výsledkem potom mohou být právě atypicky vyjádřené klinické obrazy.

#### 4. Alzheimerova nemoc

##### 4.1. Patofyziologie

Porozumění patofyziologii onemocnění je nezbytným předpokladem pro nalezení správně cílené terapie. Je známo několik základních mechanismů, které vedou k rozvoji příznaků AN: tvorba a ukládání patologicky konformovaných proteinů (beta-amyloidové plaky, neurofibrilární klubka), narušení cholinergního systému a zánik synapsí a neuronů vedoucí nejprve k lokální a později povšechné atrofii mozkové tkáně. Stále však není známo, co tyto patofyziologické procesy uvede do pohybu (Jack et al, 2013).

##### **Ukládání patologicky konformovaných proteinů**

Transmembránový glykoprotein – amyloidový prekurzorový protein (APP) – je za normálních podmínek štěpen enzymem alfa-sekretázou na krátký a rozpustný APP alfa (tzv. sAPP $\alpha$ ) a transmembránovou část. sAPP $\alpha$  má svou fyziologickou roli a pravděpodobně i neuroprotektivní vliv, např. při tvorbě nových neuronálních synapsí. Transmembránová část je dále štěpena enzymem gama-sekretázou vedoucí k tvorbě rozpustného a netoxického beta amyloidu (A $\beta$ ) se 40 aminokyselinami (A $\beta$ <sub>1-40</sub>). Za patologických podmínek je však APP štěpen enzymem beta-sekretázou na rozpustný APP beta (tzv. sAPP $\beta$ ), zatímco zbylá transmembránová část je dále štěpena gama-sekretázou, což vede k tvorbě A $\beta$  se 42 aminokyselinami (A $\beta$ <sub>1-42</sub>). A $\beta$ <sub>1-42</sub> je nerozpustná a neurotoxicky působící forma A $\beta$ , která se ukládá ve formě *beta-amyloidových plaků* (někdy rovněž nazývaných jako *senilní*). K ukládání těchto plaků dochází především v kortikálních oblastech mozku. V oblasti plaků potom dochází reaktivně k projevům sterilního zánětu (Carrillo-Mora, Luna, & Colín-Barenque, 2014).

Pod vlivem toxického působení A $\beta$  (především ve formě oligomerů) dochází uvnitř neuronu k hyperfosforylaci tau proteinu, který se shlukuje do párových helikálních vláken a následně do *neurofibrilárních klubek* (tzv. *tangles*). Fyziologickou funkcí tau proteinu je stabilizace vláken mikrotubulů, podpora jejich růstu a axonální transport.

Vznikem neurofibrilárních klubek je však vnitřní prostředí neuronu destabilizováno, je narušen axonální transport, což ve svém důsledku vede k řízené smrti neuronů (apoptóze). Typickou posloupnost, podle níž dochází k šíření lokalizace neurofibrilárních klubek a jež je úzce spjata také s vývojem klinických příznaků onemocnění, popisují Braakova stádia (Braak & Braak, 1991). Podle teorie amyloidové kaskády (Jack et al., 2010) jsou beta-amyloidové plaky nutnou podmínkou tvorby neurofibrilárních klubek. V poslední době však amyloidová kaskáda začíná být zpochybňována coby jediný a správný směr patogeneze AN. Ukazuje se, že k hyperfosforylaci tau nemusí docházet pouze v důsledku formace plaků (Reitz, 2012).

### **Narušení cholinergního systému**

Další oblastí změn, k nimž v průběhu AN dochází, je narušení některých neurotransmiterových systémů. Nejvýznamějším z nich je narušení systému cholinergního, který je nezbytný pro správné fungování učení a paměti (Hampel et al., 2018). U pacientů s AN dochází k poškození presynaptického oddílu cholinergních neuronů v nucleus basalis Meynerti a septum verum. V postsynaptickém oddílu ubývají nikotinové a muskarinové receptory. Kromě toho ubývá enzymu cholinacetyltransferázy, který z cholinu a acetylkoenzymu A syntetizuje acetylcholin. Ve výsledku tím dochází ke snížení množství acetylcholinu v synaptické štěrbině. Naopak intaktní zůstává funkce enzymu acetylcholinesterázy, jehož úkolem je odbourávat acetylcholin v synaptické štěrbině. Acetylcholinesteráza tak u pacientů s AN odbourává acetylcholin, kterého je tam již tak málo. Všechny tyto poznatky vedly k formulaci cholinergní hypotézy Alzheimerovy nemoci. Především však byly průlomové z hlediska objevu symptomatické léčby na bázi inhibitorů acetylcholinesterázy, která se u pacientů s klinickými příznaky AN dodnes používá (Hampel et al., 2018). Jedná se o symptomatickou léčbu, která AN nedokáže vyléčit, ale dokáže zpomalit zhoršování kognitivních projevů AN (např. progresi poruch paměti).

## 4.2. Biomarkery

Lepší pochopení patofyziologie AN vedlo ke stanovení specifických biologických ukazatelů působení tohoto onemocnění v mozku, tedy biomarkerů. Technologický rozvoj poté umožnil zjištění přítomnosti biomarkerů již za života nemocného. To se následně projevilo v zavedení nových diagnostických kritérií AN, která vyšla po téměř 30 letech od diagnostických kritérií původních (Albert et al., 2011; McKhann et al., 1984, 2011; Sperling et al., 2011). Podle původního modelu (Jack et al., 2010) jsou biomarkery

AN rozdělovány do dvou hlavních kategorií – markery ukládání A $\beta$  v mozkové tkáni a markery neuronálního poškození a neurodegenerace. Doporučené způsoby jejich detekce uvádíme v tabulce č. 4.

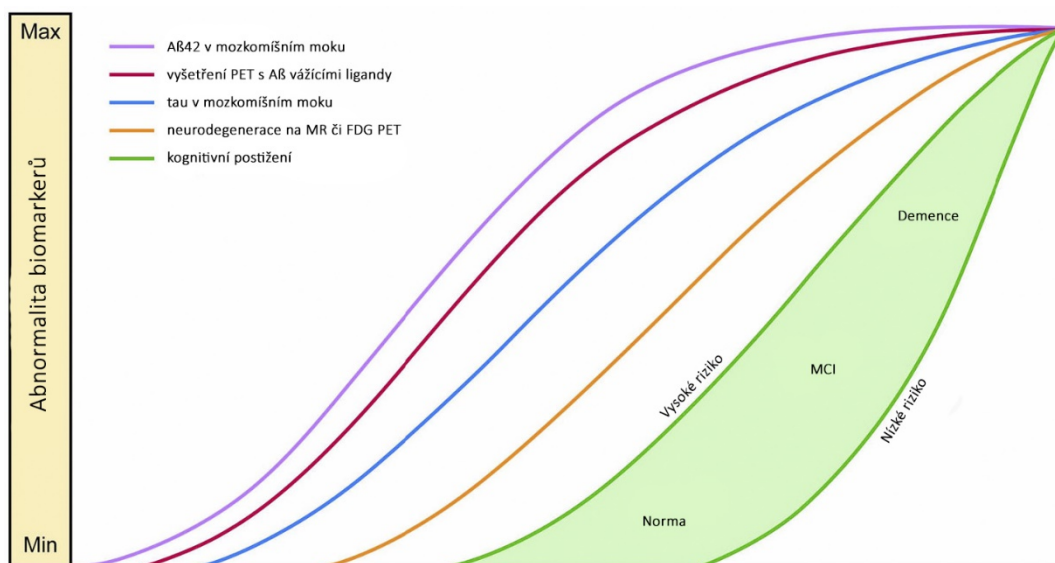
|  |
|--|
| Markery ukládání A $\beta$ v mozkové tkáni   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• snížení A<math>\beta</math><sub>42</sub> v mozkomíšním moku</li><li>• pozitivní vyšetření PET s A<math>\beta</math> vázícími ligandy</li></ul>   |
| Markery neuronálního poškození a neurodegenerace   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• zvýšení tau a fosforylovaného tau v mozkomíšním moku</li><li>• hypometabolismus v temporálním a parietálním kortexu na FDG-PET</li><li>• temporální a parietální atrofie na MR mozku</li></ul> |

Tabulka č. 4. Rozdělení biomarkerů Alzheimerovy nemoci a doporučené způsoby jejich detekce dle původního dělení Jack et al., 2010; převzato z Vyhnálek, Laczó, Nikolai, Sheardová, & Hort, 2012.

Markery patologického tau a nespecifické markery neurodegenerace jsou zde sdruženy do jedné skupiny, což vedlo ke kritice tohoto rozdělení. V roce 2018 bylo navrženo rozdělení do tří skupin dle povahy patologického procesu – tzv. AT(N) rozdělení biomarkerů (Jack et al., 2018). „A“ charakterizuje markery přítomnosti A $\beta$  v souladu s původním pojetím. „T“ charakterizuje markery přítomnosti patologických forem tau proteinu, kterými jsou zvýšení fosforylovaného tau v mozkomíšním moku a pozitivní vyšetření PET s ligandami vázícími kortikální tau (v ČR prozatím nedostupné). „(N)“ představuje markery neurodegenerace a neuronálního poškození, kterými jsou atrofie mozkové tkáně na strukturální MR, hypometabolismus na FDG PET a zvýšení celkového tau v mozkomíšním moku. Protože se jedná o markery pro AN nespecifické, písmenko N je uvedeno v závorce. Hlavním cílem této revize v rozdělení biomarkerů AN byla snaha o zavedení nového konceptu definování AN a jejích stádií. Tento koncept je postaven ryze biologicky bez ohledu na klinické projevy, je doporučen pouze a výlučně pro výzkumné účely, nikoli pro rutinní klinickou praxi (Jack et al., 2018). My se budeme dále v textu držet původního rozdělení (Jack et al., 2010).

Původní představa o dynamice biomarkerů ve vztahu ke stádiu AN byla publikována v roce 2010 (Jack et al., 2010). O tři roky později byla publikována revidovaná verze (Jack et al., 2013), kterou schematicky znázorňuje obrázek č. 2. V souladu s původní verzí přetrvává představa, že markery ukládání A $\beta$  v mozkové tkáni o několik let předchází markerům neuronálního poškození a neurodegenerace a jako poslední dochází k rozvoji klinických příznaků ve formě kognitivní poruchy. Oproti

původní verzi však biomarkery nejsou vztahovány ke klinickému stádiu onemocnění (preklinické stádium – mírná kognitivní porucha – demence), ale k délce působení patologických změn v mozku. Nicméně doba, po kterou musí působit patologické změny v mozku, než dojde k rozvoji klinických příznaků ve formě kognitivní poruchy, je individuální (Reed et al., 2010; Vemuri et al., 2011). K dřívějšímu rozvoji kognitivní poruchy dojde u lidí, kteří mají nízkou kognitivní rezervu, vedou způsob života zvyšující riziko vzniku kognitivní poruchy nebo je u nich přítomna ještě další neuropatologie; na obrázku č. 2 jsou označeni jako *lidé ve vysokém riziku*. Lidé, kteří mají vysokou kognitivní rezervu, vedou zdravý životní styl a není u nich přítomna žádná jiná neuropatologie, nejsou před rozvojem kognitivní poruchy chráněni, pokud už u nich dojde ke spuštění alzheimerovské neuropatologické kaskády. K rozvoji kognitivní poruchy však u nich dojde později v porovnání s první skupinou, tedy lidmi ve vysokém riziku; na obrázku č. 2 jsou označeni jako *lidé v nízkém riziku*.



Obrázek č. 2. Předpokládaný revidovaný model dynamiky biomarkerů Alzheimerovy nemoci, převzato a upraveno podle Jack et al., 2013.

#### 4.3. Postup neurodegenerace vzhledem k neuropsychologicky relevantním strukturám

Typická lokalizace ukládání neurofibrilárních klubek a posloupnost jejího šíření je úzce spjata s vývojem klinických příznaků onemocnění, narozdíl od ukládání depozit beta-amyloidových plaků. Jak již bylo zmíněno výše, AN lze podle toho dělit do šesti stádií dle Braaka (Braak & Braak, 1991): stádium I-II je *transentorhinální*, v průběhu kterého jsou nejvýrazněji zasaženy transentorhinální kůra, entorhinální kůra a částečně

i hipokampus; stádium III-IV je *limbické*, kdy dojde plnému rozšíření klubek do oblasti hipokampu a také dalších meziotemporálních struktur, touto dobou jsou již patrné první výraznější klinické projevy onemocnění; a stádium V-VI je *isokortikální*, kdy dochází k plnému rozšíření klubek do neokortikálních oblastí a příznaky AN jsou plně rozvinuty.

Na makroskopické úrovni těmto stádiím odpovídá lokalizace a kaskáda šíření atrofie mozkové tkáně. Jak shrnuje M. Vyhnálek s kolektivem (2012), u klasické amnestické varianty AN je atrofie nejdříve patrná v oblasti meziotemporálních struktur. Odpovídá tomu *časná porucha epizodické paměti v procesu ukládání, uchování a vybavnosti*, kterou si obvykle v běžném fungování uvědomují sami nemocní, ale i jejich blízcí, a která je objektivizovatelná standardními paměťovými testy. Mohou se již objevovat i mírné *obtíže s orientací v prostoru*. Následuje atrofie v oblasti konvexity temporálního laloku, v oblasti laloku parietálního a zadního cingula, což se obvykle projeví *obtížemi s hledáním slov*, tzv. anomíí, a dalším *zvýrazněním obtíží s orientací v prostoru a čase*. Může rovněž dojít k *narušení vlastního uvědomění kognitivních obtíží a vůbec přítomnosti onemocnění*, tedy k rozvoji tzv. anozognozie. Při dalším šíření posteriorně k okcipitálnímu laloku se přidružuje komplexní narušení *zrakově-prostorových funkcí* a frontálně narušení *exekutivních funkcí*. V pokročilých stádiích dochází ke globální atrofii mozkové tkáně a na úrovni funkce ke globálnímu narušení kognitivních funkcí. Naproti tomu poměrně dlouho bývají u většiny pacientů ušetřeny čítí, hybnost a chůze, je tomu tak díky relativnímu ušetření primární senzitivní a motorické oblasti až do pozdních stádií onemocnění.

Existují však i o něco vzácnější varianty AN, u nichž se počátek neurodegenerace koncentruje v oblastech mimo meziotemporální struktury, začínají tedy narušením jiné kognitivní funkce, než je paměť. Tyto neamnestické varianty onemocnění se nejčastěji rozvíjí pod následujícími třemi obrazy: frontální varianta AN (Ossenkoppeler et al., 2015; Sawyer, Rodriguez-Porcel, Hagen, Shatz, & Espay, 2017), zadní kortikální atrofie (Crutch et al., 2012) či logopenická varianta primární progresivní afázie [PPA (Gorno-Tempini et al., 2011)]. Typickou lokalizaci počátku neurodegenerace a typický klinický obraz časných kognitivních a behaviorálních změn každého typu shrnuje tabulka č. 5.



| Varianta atypického obrazu AN | Typická lokalizace počátku neurodegenerace   | Typický klinický obraz časných kognitivních či behaviorálních změn   |
|-------------------------------|--|--|
| Frontální varianta AN         | - frontální kortex   | - narušení exekutivních funkcí,<br>- porucha logického úsudku,<br>- porucha epizodické paměti,<br>- změny v chování charakteru<br>dominující apatie  |
| Zadní kortikální atrofie      | - posteriorní parietální, okcipitální a okcipito-temporální kortex,<br>- může být asymetrie (častěji vpravo) | - porucha vnímání prostoru,<br>porucha vnímání detailů objektů,<br>- znaky Balintova <sup>2</sup> a Gerstmannova <sup>3</sup> syndromu,<br>- alexie,<br>- zrakové halucinace <sup>4</sup>  |
| Logopenická varianta PPA      | - parietální kortex a okolí Sylviovy rýhy s převahou v levé hemisféře  | - porucha řeči charakteru sníženého tempa řeči, s častými zárazy kvůli obtížím s výbavností slov, narušeno je také opakování vět a dlouhých slov, může vážnout porozumění komplexním větám, porozumění jednoduchým větám a jednotlivým slovům je zachováno |

Tabulka č. 5. Lokalizace počátku neurodegenerace a klinický obraz časných kognitivních a behaviorálních změn u atypických variant AN.

#### 4.4. Stádia Alzheimerovy nemoci ve světle diagnostických kritérií

V původních diagnostických kritériích je AN pojímána jako *klinicko-patologický konstrukt* (McKhann et al., 1984). Jistou diagnózu lze podle těchto kritérií stanovit pouze na základě histopatologického průkazu onemocnění z biopsie či autopsie, prakticky tedy až *post mortem*. Za života pacienta je stanovována pouze diagnóza možná či pravděpodobná na základě klinického obrazu, tedy syndromu demence amnestického typu, přičemž porucha paměti by měla být postupně vzniklá, progredující a mělo by ji doprovázet narušení další kognitivní domény. Zároveň je vyloučena jiná možná příčina syndromu demence. Diagnóza AN je tedy podle původních kritérií stanovena spíše na základě vyloučení jiné etiologie a ve stádiu demence, což je z hlediska potenciálního terapeutického zásahu do patofyziologie onemocnění velmi pozdě.

Pokrok v porozumění patofyziologii i klinické manifestaci AN, společně s pokrokem v oblasti vývoje diagnostických technologií vedl po téměř třiceti letech k publikaci kritérií nových, která pojímají AN jako *klinicko-biomarkerový konstrukt*.

<sup>2</sup> Simultanagnozie, okulomotorická apraxie a optická ataxie.

<sup>3</sup> Akalkulie, agrafie, agnozie prstů a porucha pravo-levé orientace.

<sup>4</sup> Obvykle bývají přítomny jen některé z vyjmenovaných příznaků.

V souladu s původními kritérii z roku 1984 základ diagnózy tvoří klinické příznaky onemocnění, tedy kognitivní porucha amnestického typu, připouští však již i možnost kognitivní poruchy neamnestického typu. Navíc je určována pravděpodobnost přítomnosti Alzheimerovské patologie na mozku na základě zhodnocení biomarkerů (viz tabulka č. 4), a to jak pro **stádium syndromu demence při AN** (McKhann et al., 2011), tak pro symptomatické stádium předcházející syndromu demence, tedy pro **syndrom MCI při AN** (Albert et al., 2011) <sup>5</sup>.

#### 4.4.1. Mírná kognitivní porucha při Alzheimerově nemoci

Jak jsme uvedli v přehledovém článku (Nikolai, Vyhnálek, Literáková, Marková, & Hort, 2013), diagnostická kritéria MCI při AN (Albert et al., 2011) vycházejí z původních obecných Petersenových kritérií pro MCI (Petersen et al., 1999). Základem zůstávají (a) subjektivní stížnosti na kognici referované pacientem nebo jeho okolím, (b) objektivizované narušení kognice v neuropsychologických testech, (c) ušetřené aktivity denního života a (d) nepřítomnost syndromu demence (tabulka č. 6). Kritéria blíže nespecifikují, jaké konkrétní testové metody by neuropsychologická baterie měla obsahovat, nestanovují ani striktní cut-off kritéria, diagnóza MCI je založena na klinickém úsudku.

---

#### **Klinická a kognitivní kritéria pro MCI při AN**

---

- kognitivní stížnosti odrážející kognitivní změny udávané pacientem, blízkou osobou či klinikem (např. anamnesticky doložitelný či pozorovaný pokles kognitivní výkonnosti v čase),
- objektivní průkaz narušení jedné nebo více kognitivních domén, typicky zahrnující paměť (formální či klinické vyšetření ke stanovení úrovně kognitivní výkonnosti v jednotlivých kognitivních doménách),
- zachování soběstačnosti v denních aktivitách,
- nepřítomnost syndromu demence.

---

Tabulka č. 6. Klinická a kognitivní kritéria pro MCI při AN (Albert et al., 2011); tabulka upravena podle Nikolai et al., 2013.

Uvedená základní klinická a kognitivní kritéria však slouží pouze k obecnému stanovení přítomnosti syndromu MCI, k tomu je dále nutno stanovit stupeň pravděpodobnosti přítomnosti Alzheimerovských změn:

- *MCI při AN splňující základní klinická kritéria*
  - je potvrzena obecná diagnóza MCI dle tabulky č. 6,

---

<sup>5</sup> V roce 2018 byla publikován návrh na diagnostická kritéria, která již pojmají AN jako ryze *biomarkerový konstrukt* (Jack et al., 2018); jejich užití je však doporučeno výlučně pro výzkumné účely. K definování účastníků jednotlivých studií v empirické části této disertační práce nebyla použita, jejich bližší charakteristika je tedy již nad rámec tohoto textu.

- je vyloučena jiná etiologie MCI než AN, např. cerebrovaskulární, traumatická nebo jiná neurodegenerativní, a to za pomoci klinického vyšetření, zobrazení mozku a laboratorního metod,
- je potvrzen dlouhodobý kognitivní pokles v čase;
- *MCI při AN – střední pravděpodobnost*
  - jsou splněna základní klinická kritéria,
  - byly prokázány markery ukládání A $\beta$  v mozkové tkáni, přičemž nebyly testovány markery neuronálního poškození a neurodegenerace, anebo byly prokázány markery neuronálního poškození a neurodegenerace, přičemž nebyly testovány markery ukládání A $\beta$  v mozkové tkáni (dle tabulky č. 4);
- *MCI při AN – vysoká pravděpodobnost*
  - jsou splněna základní klinická kritéria,
  - byly prokázány jak markery ukládání A $\beta$  v mozkové tkáni, tak markery neuronálního poškození a neurodegenerace (dle tabulky č. 4);
- *MCI – AN je nepravděpodobná*
  - negativní markery ukládání A $\beta$  v mozkové tkáni, ani markery neuronálního poškození a neurodegenerace.

Použití biomarkerů ke zpřesnění diagnostické jistoty je velkou výhodou pro výzkum, může být velmi nápomocné také u atypických klinických projevů či mladých pacientů. Vzhledem k jejich horší dostupnosti, vysokým finančním nákladům a invazivitě však nejsou v tuto chvíli v klinické praxi rutinně používány (Vyhnálek et al., 2012).

#### 4.4.2. Preklinické stádium Alzheimerovy nemoci

V souladu s původní představou o dynamice biomarkerů (Jack et al., 2010) byla navržena kritéria pro **preklinické stádium AN**, tedy období, v průběhu kterého již probíhají patofyziologické změny na mozku nemocného, ještě se však neprojevují ve formě jasně vyjádřené kognitivní poruchy (Sperling et al., 2011). Je nutno zdůraznit, že tato kritéria byla zavedena výlučně pro výzkumné účely. Především kvůli absenci kauzální léčby není jejich užití pro klinickou praxi v tuto chvíli doporučováno. Jednotná konceptualizace preklinického stádia AN měla umožnit lépe objasnit vztah mezi kaskádou patofyziologických procesů, dobou nástupu a charakteristikou prvních klinických známek onemocnění. Konečně také, rozpoznání pacientů v tomto velmi časném stádiu je slibné z hlediska testování nových léků s nadějí, že budou schopny vstoupit přímo do patofyziologie onemocnění. Protože samotné preklinické stádium je

období velmi dlouhé, dle hypotetického modelu kaskády biomarkerů byla v rámci něho rozlišena ještě tři samostatná stádia, shrnujeme je v tabulce č. 7.

Stádium 1. asymptomatická přítomnost A $\beta$

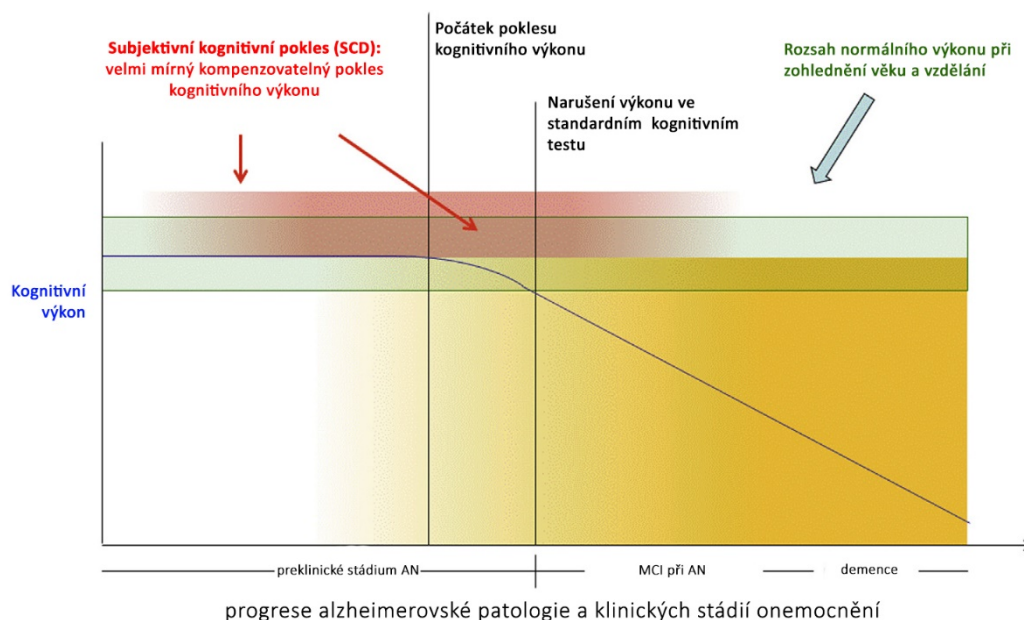
Stádium 2. amyloidová pozitivita + průkaz synaptické dysfunkce a/nebo časné známky neurodegenerace

Stádium 3: amyloidová pozitivita + průkaz neurodegenerace + velmi mírný kognitivní pokles

Tabulka č. 7. Stádia preklinické Alzheimerovy nemoci (Sperling et al., 2011).

Z hlediska tématu disertační práce je zajímavé zejména stádium 3. Na biomarkerech založený koncept preklinické AN se zde setkává s konceptem subjektivního kognitivního poklesu (SCD).

Podle současné představy dochází ve 3. stádiu preklinické AN k velmi mírnému kognitivnímu poklesu, který však ještě není standardními neuropsychologickými testy dobře zachytitelný (Jessen et al., 2014). Ačkoliv tedy tito lidé stále dosahují vzhledem k jejich věku a vzdělání normálního výkonu, musí vynaložit mnohem větší úsilí, aby pokles kognitivní výkonnosti vykompenzovali. Někteří lidé jsou si toho vědomi a na zhoršení kognitivní výkonnosti si stěžují. Předpokládaný vztah mezi subjektivním vnímáním kognitivní výkonnosti, objektivním kognitivním výkonem a stádiu AN ukazuje obrázek č. 3.



Obrázek č. 3. Předpokládaný vztah mezi subjektivním vnímáním kognitivní výkonnosti, objektivním kognitivním výkonem a stádiu AN podle publikace pracovní skupiny SCD-I (Jessen et al., 2014).

Koncept SCD dle své současné definice zahrnuje poměrně heterogenní skupinu osob, z nichž patrně pouze část budou jedinci v preklinickém stádiu AN. To je i předmětem kritiky některých výzkumníků, kteří zůstávají k užitečnosti konceptu SCD spíše skeptičtí (Dubois et al., 2016). Jedním z prvních problematických bodů je, že stížnosti na zhoršující se kognitivní výkonnost udává i značná část přirozeně stárnoucích jedinců. Údaje o prevalenci subjektivních kognitivních stížností (SKS) u kognitivně normálních starších osob se značně liší (Glodzik-Sobanska et al., 2007; Slavin et al., 2010; Štěpánková, Horáková, & Kopeček, 2016), v jedné ze studií však SKS udávalo až 81 % účastníků (Glodzik-Sobanska et al., 2007). Vysvětlením nejednotných výsledků je velmi pravděpodobně rozdílná metodologie studií ve způsobu hodnocení SKS, ve způsobu hodnocení kognitivní výkonnosti a v neposledních řadě i v typu dotazovaného souboru jedinců. K nalezení způsobu, jak mezi kognitivně normálními osobami s SKS co nejspolehlivěji identifikovat ty, které jsou ve zvýšeném riziku AN, se jako stěžejní jeví zodpovězení následujících otázek: koho, na co a jak se ptát. Pozornost těmto otázkám bude věnována v dalším textu.

#### 4.5. Neuropsychiatrické příznaky a časná stádia AN

Zájem o tematiku neuropsychiatrických příznaků (NPP) v souvislosti s AN je již dlouhodobý a NPP tvoří ústřední součástí syndromu demence bez ohledu na jeho etiologii (American Psychiatric Association, 1994, 2013; Světová zdravotnická organizace, 1994). NPP u pacientů s demencí představují jeden z největších zdrojů zátěže nejen pro pacienty samotné, ale i pro jejich blízké pečující, a často vedou spíše než příznaky kognitivní k časnější institucionalizaci nemocného (Allegri et al., 2006). Jejich včasné a správné rozpoznání i jejich terapie proto může významně přispět k redukci zátěže a zlepšení kvality života nemocného i blízkých pečujících (Lyketsos et al., 2011).

S vývojem poznání a snahou o co nejčasnější diagnostiku AN se však ústřední bod zájmu o NPP přesouvá do stále časnějších stádií onemocnění. Dle původní představy se NPP obvykle objevují teprve s rozvojem syndromu demence. Poněkud překvapivými proto byly výsledky přehledové studie zabývající se prevalencí NPP u pacientů s MCI (Apostolova & Cummings, 2008). Podle této práce trpělo NPP 35-75 % pacientů s MCI. Nejčastějšími příznaky byly apatie, úzkosti, deprese, zvýšené iritability a agitovanosti. Naopak euforie, halucinace, dezinhibice a aberantní motorické chování se objevovaly u pacientů s MCI zřídka. Neméně významné byly výsledky studií poukazujících na

významně zvýšené riziko konverze do syndromu demence při AN u MCI pacientů trpících depresí, apatií a agitovaností v porovnání s MCI pacienty bez těchto NPP (Gabryelewicz et al., 2007; Modrego & Ferrández, 2004; Robert et al., 2006).

Pozornost věnovaná NPP se přesunula do ještě časnějších stádií AN v souvislosti se zavedením konceptu SCD a se studiem SKS u kognitivně normálních starších osob. Průřezové studie zkoumající objektivní kognitivní a afektivní koreláty SKS u kognitivně normálních starších osob častěji nacházely silnější vztahy s úzkostnými a depresivními příznaky než s výkony v neuropsychologických testech (Jessen, 2014). Tyto studie však neumožňovaly více objasnit kauzalitu tohoto vztahu. Nabízejí se tři možná vysvětlení: (a) je možné, že u kognitivně normálních starších osob jsou SKS primárně důsledkem úzkostné a depresivní symptomatologie; (b) úzkostné a depresivní příznaky jsou u osob s SCD důsledek uvědomovaného kognitivního poklesu; (c) úzkostné a depresivní příznaky jsou u osob s SCD nezávislou časnou manifestací působení alzheimerovských neuropatologických procesů. Teprve nedávno byly publikovány dvě velmi rozsáhlé longitudinální studie, jejichž výsledky tuto kauzalitu více objasnily. Deprese u kognitivně normálních osob byla spjata s významně vyšším rizikem rozvoje demence v průběhu následujících pěti let (Almeida, Hankey, Yeap, Golledge, & Flicker, 2017), ale zkušenost s depresí dříve v průběhu života riziko rozvoje demence ve stáří výrazněji nezvyšovala (Almeida et al., 2017; Singh-Manoux et al., 2017). Autoři tedy shrnují, že ve stáří nově vzniklá depresivní symptomatologie je pravděpodobně prodromálním projevem počínajícího neurodegenerativního onemocnění.

Neurobiologický podklad NPP dosud není zcela objasněn a v současné době se zkoumají tři základní hypotézy jejich vzniku (Nowrangi, Lyketsos, & Rosenberg, 2015). Podle nich se může jednat o důsledek narušení: (a) fronto-subkortikálních okruhů, které mediuji lidské chování, (b) kortiko-kortikálních sítí, které mediuji emoční a kognitivní zpracování podnětů a (c) neurotransmitterových systémů, zejména serotonergního, noradrenergního a dopaminergního.

Samostatnou oblastí v tématu NPP a časných stádií AN jsou pacienti, kteří již dříve v průběhu života rozvinuli nějaké neuropsychiatrické onemocnění. Tito pacienti jsou z průřezových i longitudinálních studií zkoumajících biologické či kognitivní markery AN obvykle vylučováni (Stephan, Brayne, Savva, Matthews, & Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study, 2011). To je důvodem, proč výsledky většiny takových studií nelze jednoduše zobecnit pro potřeby běžné klinické praxe, v níž se

potkáváme s reálnými pacienty. Tento problém byl proto motivem pro jednu z dílčích studií, která je součástí této disertační práce.

## 5. Hodnocení kognitivní výkonnosti v časně diagnostice

Hodnocení kognitivní výkonnosti je zlatým standardem v diagnostice, sledování i predikci vývoje stavu u pacientů s AN od nepaměti (Loewenstein, Curiel, Duara, & Buschke, 2017). Lze rozlišit několik úrovní tohoto procesu: (1) hodnocení subjektivních kognitivních stížností pro prvotní rychlé a neinvazivní vytipování osob ve zvýšeném riziku příznaků AN; (2) neuropsychologické vyšetření k objektivnímu posouzení kognitivní výkonnosti, (a) ke stanovení časně syndromologické diagnózy, zejména tedy odlišení MCI či SCD; (b) ke zhodnocení efektu terapie, což je nyní stěžejní zejména pro testování nových nadějných léků. V následující části textu se postupně zastavíme u jednotlivých úrovní tohoto procesu se zaměřením na standardní a klinicky dobře zavedené metody, kterými k tomu disponujeme, i metody, které jsou v současné době stále experimentální a ve vývoji.

### 5.1. Subjektivní kognitivní stížnosti – identifikace jedinců v riziku rozvoje AN

Má-li hodnocení SKS efektivně sloužit k prvotnímu vytipování osob ve zvýšeném riziku rozvoje klinických příznaků AN do klinických studií, anebo i k úvodnímu zhodnocení rizika v běžné klinické praxi, je důležité si nejprve zodpovědět, koho, na co a jak se máme ptát.

**Koho se ptát.** Zdá se, že *způsob náboru osob s SCD* sehrává zásadní roli. V nedávné průřezové studii porovnávali kognitivně normální osoby ze specializované kliniky pro poruchy paměti a z běžné populace (Perrotin et al., 2017). U obou skupin, které referovaly stejnou úroveň SKS, byla pozorována depozita A $\beta$ , avšak skupina jedinců ze specializované kliniky referovala vyšší úroveň depresivní symptomatologie a byla u ní více vyjádřena atrofie hipokampů. Výsledky tedy naznačovaly, že klinická skupina byla ve vyšším riziku rozvoje klinických příznaků AN v porovnání se skupinou z běžné populace. Tuto hypotézu následně podpořily výsledky longitudinální studie publikované o rok později (Snitz et al., 2018), upravený poměr rizik (HR) pro progresi do MCI byl u klinické skupiny s SCD 15,97 (95% konfidenční interval: 6,08–42,02), zatímco u populační skupiny s SCD byl 1,18 (95% konfidenční interval: 1,00–1,40). Co tedy odlišuje klinickou skupinu od osob, které sice udávají SKS, ale nevyhledají kvůli nim lékařskou péči? Autoři předpokládají, že tou významnou odlišující proměnou, která

motivuje osoby k návštěvě lékaře, by mohlo být znepokojení nad SKS. Znepokojení nad SKS se již dříve ukázalo, že je rizikovým faktorem pro budoucí rozvoj kognitivní poruchy (Jessen et al., 2010).

Další klíčovou proměnnou jsou *demografické údaje*, především vzdělání a věk. Ukazuje se, že SKS jsou spjaté s vyšším rizikem rozvoje klinických příznaků AN, pokud jsou udávány lidmi s vysokým vzděláním (Jonker, Geerlings, & Schmand, 2000; van Oijen, de Jong, Hofman, Koudstaal, & Breteler, 2007). Lidé s vysokým vzděláním si pravděpodobně v průběhu produktivního věku vybudovali kognitivní rezervu (Stern, 2009), která jim dovoluje kompenzovat probíhající patofyziologické procesy úspěšněji a déle. Ohledně věku, SKS udávané lidmi mladšími 60 let byly spjaté spíše se zvýšenou úzkostnou a depresivní symptomatologií, zatímco SKS udávané lidmi nad 60 let byly spjaté spíše s nižšími výkony v neuropsychologických testech (Jonker et al., 2000).

**Na co se ptát.** Vysoká prevalence SKS u kognitivně normálních starších osob naznačuje, že některé kognitivní obtíže jsou pro přirozené stárnutí běžné. Nelze ani opomenout, že některé SKS mohou být důsledkem depresivní či úzkostné symptomatologie. Vztah SKS s depresivní a úzkostnou symptomatologií u kognitivně normálních starších jedinců však ještě sám o sobě nevylučuje přítomnost a působení Alzheimerovy patologie. Jaké kognitivní stížnosti jsou tedy specificky spojené s velmi mírným kognitivním poklesem při AN, potažmo se zvýšeným rizikem budoucího rozvoje kognitivní poruchy? Následující kognitivní stížnosti byly navrženy jako potenciálně specifické pro kognitivní pokles (Jessen et al., 2014; Rabin et al., 2015): (a) kognitivní obtíže jsou nově vzniklé (v průběhu posledních 5 let), (b) kognitivní obtíže představují pokles v porovnání s vlastní předchozí úrovní kognitivní výkonnosti, (c) kognitivní obtíže jsou výraznější než u vrstevníků, (d) znepokojení nad kognitivními obtížemi. Důraz je kladen na obtíže s pamětí, nejsou však vylučovány ani obtíže spadající do jiné kognitivní domény. Zpřesnění opovědi na otázku, na co se ptát, bylo jedním z cílů této disertační práce.

**Jak se ptát.** V současné době existuje celá řada dotazníků a škál k hodnocení SKS. Některé z nich hodnotí pouhou přítomnost kognitivních obtíží na dichotomické škále (ano/ne), zatímco jiné hodnotí intenzitu kognitivních obtíží na víceúrovňové Likertově škále. Přirozeně se zde nabízí otázka, zda se při hodnocení rizika zaměřovat na jejich množství a jejich subjektivně vnímanou závažnost. Jinými slovy, zda více referovaných



stížností a jejich subjektivně vnímaná vyšší míra závažnosti automaticky znamená vyšší riziko budoucí kognitivní poruchy. Ohledně počtu stížností nacházíme v literatuře nejednotné výsledky, které se nejspíše odvíjí od obsahu položek, které zvolený nástroj hodnotí (Rabin et al., 2015, 2017). Co se týká závažnosti stížností, zdá se, že z hlediska budoucího rozvoje kognitivní poruchy je riziková již samotná přítomnost stížnosti a její rostoucí intenzita toto riziko již dále nezvyšuje (Glodzik-Sobanska et al., 2007). Z hlediska prvotního screeningu osob se tedy jeví jako výhodnější dotazovat se na přítomnost/absenci SKS, zatímco vícestupňové hodnocení intenzity SKS se následně může hodit při longitudinálním sledování.

V tabulce č. 8 shrnujeme, jaké charakteristiky zvyšují riziko, že jsou SKS v důsledku preklinické AN.

| Charakteristiky osob  | Specifické subjektivní stížnosti   | Další charakteristiky  |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>věk 60+,</li> <li>vyšší vzdělání,</li> <li>lidé hledající odbornou pomoc kvůli SKS.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>SKS nově vzniklé a progredující (v posledních 5 letech), pro které není jiné vysvětlení,</li> <li>znepokojení nad SKS,</li> <li>kognitivní výkonnost horší v porovnání s vrstevníky,</li> <li>specifické SKS především v oblasti paměti.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>genotyp APOE <math>\epsilon</math>4,</li> <li>průkaz patologické hladiny markerů ukládání A<math>\beta</math> v mozkové tkáni,</li> <li>průkaz markerů neuronálního poškození a neurodegenerace.</li> </ul> |

Tabulka č. 8: Charakteristiky, které zvyšují riziko, že jsou SKS v důsledku preklinické AN (Jessen et al., 2014).

### 5.1.1. Dotazník subjektivních kognitivních stížností

**Dotazník subjektivních kognitivních stížností** (QPC; z francouzského Le Questionnaire de Plainte Cognitive) obsahuje deset položek hodnotících přítomnost specifických SKS v průběhu posledních šesti měsíců. QPC byl původně vyvinut s cílem pomoci lékařům v primární péči identifikovat osoby s kognitivní poruchou při AN nebo osoby s depresivní poruchou (Thomas-Antérion et al., 2003). Je zahrnut ve francouzské databázi Greco jako jeden z doporučených nástrojů pro screening SKS v klinické praxi. Obsahuje tři okruhy otázek, které byly navrženy jako potenciálně užitečné pro odlišení přirozeného a patologického stárnutí: (a) otázka na změnu paměti v porovnání s předchozí úrovní, (b) otázka na fungování paměti v porovnání s vrstevníky, (c) otázky na další specifické kognitivní obtíže. Jeho validita již byla zkoumána u pacientů s MCI, demencí při AN i depresivní poruchou (Thomas-Antérion et al., 2003; Thomas-Antérion,

Ribas, Honoré-Masson, Million, & Laurent, 2004). Dosud však nebyla zkoumána jeho validita pro identifikaci osob v riziku rozvoje klinických příznaků AN. Nebyla zkoumána ani prevalence jednotlivých položek v dotazníku v obecné populaci kognitivně normálních starších osob.

Dotazník jsme přeložili do češtiny a použili jej pro bližší charakteristiku SKS u pacientů s aMCI a SCD a u kognitivně nepostížených osob reprezentujících obecnou českou seniorskou populaci. Jeho plné znění předkládáme na obrázku č. 4.

## Dotazník subjektivních kognitivních stížností

Jméno a příjmení: \_\_\_\_\_

Datum narození: \_\_\_\_\_

Datum vyplnění dotazníku: \_\_\_\_\_

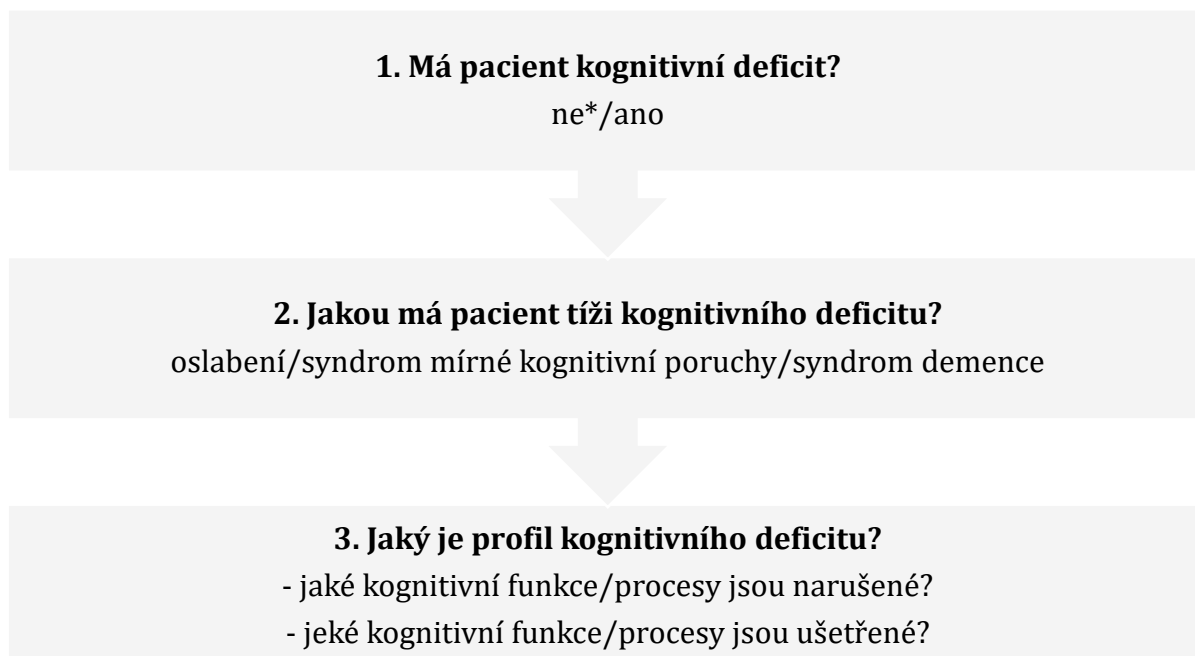
Otázky se týkají období za **posledních 6 měsíců**. Zakroužkujte odpovídající odpověď.

|                       |  |     |    |
|-----------------------|--|-----|----|
| 1.                    | Zaznamenal jste v posledních šesti měsících <b>změnu</b> ve své paměti?  | ano | ne |
| 2.                    | Máte pocit, že Vám paměť slouží <b>hůře</b> , než Vaším vrstevníkům?   | ano | ne |
| 3.                    | Máte dojem, že si hůře pamatujete události a/nebo od Vašich blízkých častěji slycháte "už jsem ti to říkal"?   | ano | ne |
| 4.                    | Zapomněl jste na důležitou schůzku?  | ano | ne |
| 5.                    | Ztrácel jste své věci častěji anebo na delší dobu, než obvykle?  | ano | ne |
| 6.                    | Měl jste obtíže s orientací v prostoru a/nebo jste nepoznával místo, které jste již dříve navštívil?   | ano | ne |
| 7.                    | Zapomněl jste úplně na prožitou událost a nevzpomněl jste si na ni ani tehdy, když Vám o ní vaši blízcí vyprávěli nebo když jste ji znovu viděl na fotografiích?           | ano | ne |
| 8.                    | Hledal jste slova (netýká se vlastních jmen) a musel jste je nahrazovat slovy jinými, případně, zastavoval jste se v řeči nebo jste říkal častěji než obvykle „to“?        | ano | ne |
| 9.                    | Omezil jste některé činnosti (nebo požádal o pomoc druhé) z obavy, že se splete? ( <i>např. papírování a vyplňování formulářů, atd., popř. jiné pracovní záležitosti</i> ) | ano | ne |
| 10.                   | Pozorujete, že se změnila Vaše povaha? ( <i>např. uzavření do sebe, snížení kontaktů s druhými, menší zájem o věci nebo méně iniciativy</i> )                              | ano | ne |
| <b>Celkový skóre:</b> |  |     |    |

Obrázek č. 4. Česká verze Dotazníku subjektivních kognitivních stížností (QPC).

## 5.2. Neuropsychologické vyšetření ke stanovení časné syndromologické diagnózy

Neuropsychologické vyšetření v kontextu časné diagnostiky AN by mělo zodpovědět tři základní otázky. Shrnujeme je na obrázku č. 5.



Obrázek č. 5. Základní otázky, které by měly být neuropsychologickým vyšetřením zodpovězeny; \* tento pacient je poté klasifikován jako bez kognitivního deficitu či s SCD, splňuje-li stanovená kritéria dle Jessen et al, 2014.

Obecně lze rozlišit dvě základní úrovně vyšetření, které ke zodpovězení předložených otázek vedou: screeningové zhodnocení kognitivních funkcí a komplexní neuropsychologické vyšetření.

### 5.2.1. Screeningové zhodnocení kognitivních funkcí

Ke screeningovému zhodnocení kognitivních funkcí slouží krátké (screeningové) testy. Slouží jako orientační vyšetření, které umožňuje relativně rychle zachytit výraznější kognitivní deficit. V terénu kognitivního deficitu jsou screeningové testy rovněž velmi užitečné k pravidelnému monitorování vývoje kognitivní výkonnosti v čase. Většina běžně užívaných screeningových testů hodnotí více kognitivních oblastí, přesto se lze setkat i se screeningovými testy, které hodnotí pouze paměť. Obvykle se dělí dle časového hlediska (Nikolai & Bezdíček, 2018): (a) do 3 minut, (b) do 15 minut a (c) 15-40 minut. Jiný způsob dělení je podle skupiny pacientů, u níž mají být použity: (a) testy využitelné k vyšetření kognice u jakékoliv etiologie kognitivního deficitu [např. Mini-Mental State Examination, MMSE (Štěpánková, Nikolai, et al., 2015), Montrealský

kognitivní test, MoCA [z angl. Montreal Cognitive Assessment, (Kopecek et al., 2017)] či Adenbrookský kognitivní test, ACE-R [z angl. Adenbrookes's Cognitive Examination – Revised, (Hummelová-Fanfrdlová et al., 2009)] a (b) testy specifické pro konkrétní diagnózu [např. Mattisova škála demence (DRS-2) doporučená pro PN (Bezdicek et al., 2015)].

Většina dnes běžně užívaných screeningových testů byla původně vyvinuta s cílem prokázat kognitivní deficit na úrovni syndromu demence. Jejich potenciál pro identifikaci kognitivního deficitu mírnějšího stupně se stal předmětem výzkumu teprve později. Potenciál Testu kresby hodin [CDT, z angl. Clock Drawing Test (Mazancova, Nikolai, Stepankova, Kopecek, & Bezdicek, 2017)] pro identifikaci pacientů s aMCI byl jedním z cílů této disertační práce.

#### 5.2.1.1. Test kresby hodin

Test kresby hodin je jedním z tradičních screeningových testů. Jak jeho název naznačuje, úkolem je zakreslit ciferník hodin, vepsat do nich všechny číslice a zakreslit ručičky dle stanoveného času. Mezi jeho výhody patří nejen jednoduchost a rychlost administrace, ale i jeho komplexnost. K jeho úspěšnému vyřešení musí testovaná osoba zapojit řadu kognitivních oblastí: pozornost, porozumění jazyku, sémantickou paměť, zrakově-prostorové a exekutivní funkce (Shulman, 2000). CDT může být použit samostatně, nebo jako součást o něco delších screeningových testů či mini-baterií; např. MoCA či Sedmiminutový screeningový test [7MST (Topinková, Jiráček, & Kožený, 2002)]. Podle toho je obvykle volen i způsob jeho administrace a vyhodnocení.

Existuje celá řada způsobů administrace CDT, při některých z nich je pacientovi předkládán prázdný list papíru a pacient zakresluje hodiny zcela sám (Rouleau, Salmon, Butters, Kennedy, & McGuire, 1992), při jiných je pacientovi předkládán list papíru s již předkresleným kruhem. V tomto případě doplňuje pacient do předem vymezeného rámce ciferníku pouze číslice a ručičky (např. Shulman, 2000; Tuokko, Hadjistavropoulos, Miller, & Beattie, 1992). Různí se rovněž verze pro časové údaje, do kterých mají být ručičky nastaveny. Obecným doporučením je, že by měl být zvolen takový čas, aby ručičky zasahovaly do dvou různých kvadrantů (Pinto & Peters, 2009). Lze se však setkat i s verzí, kdy má pacient za úkol udělat pouze kopii kompletně předtištěných hodin (Nyborn et al., 2013). V současné době nejsou k dispozici jasně vymezená obecná doporučení ohledně upřednostňované verze administrace a vychází se spíše ze záměru, se kterým klinik CDT administruje.

Existuje celá řada způsobů hodnocení kresby. Lze se na jedné straně setkat s jednoduchým klinickým zhodnocením „ano/ne“ posuzujícím přítomnost/absenci kognitivní poruchy (Nair et al., 2010), na straně druhé existují komplexní 20- či více bodové skórovací systémy (Pinto & Peters, 2009). Komplexní skórovací systémy se obvykle zaměřují na kvantitativní zhodnocení detailních charakteristik kresby, jako je například přesnost rozmístění číslic na ciferníku, přesnost umístění ručiček, prostorová orientace zapsaných číslic a další. Každá z těchto charakteristik bývá hodnocena na vícestupňové škále (Babins, Slater, Whitehead, & Chertkow, 2008; Cohen, Ricci, Kibby, & Edmonds, 2000). Někde na pomezí stojí skórovací systémy, které kombinují kvantitativní a kvalitativní hodnocení způsobu provedení kresby (Shulman, Pushkar Gold, Cohen, & Zuccherro, 1993).

V literatuře je dobře dokumentována užitečnost a spolehlivost CDT pro diagnostiku pacientů ve stádiu středně těžké až těžké demence, (Pinto & Peters, 2009). Literárních údajů o jeho potenciálu identifikovat kognitivní deficit v dřívějších stádiích (především ve stádiu MCI) je podstatně méně a jsou nejednotné (Brodaty & Moore, 1997; Ehreke, Luppa, König, & Riedel-Heller, 2010; Pinto & Peters, 2009; Tombaugh & McIntyre, 1992). V některých studiích dosahovaly hodnoty senzitivity a specificity pro identifikaci kognitivního deficitu na úrovni syndromu lehké demence při AN a syndromu MCI dokonce hodnot horších v porovnání s MMSE (Pinto & Peters, 2009; Tombaugh & McIntyre, 1992). Studie se však významně lišily nejen ve způsobech skórování kresby hodin, ale i ve způsobu klasifikace skupin. Pacienti s MCI byli v některých dřívějších studiích zahrnuti do jedné skupiny s pacienty se syndromem demence (Yamamoto et al., 2004). Potenciál testu identifikovat kognitivní deficit byl potom zjišťován pro skupinu pacientů s kognitivní poruchou (bez ohledu na jeho tíži) proti kognitivně nepostiženým starším lidem. V takovém případě lze přirozeně očekávat vyšší hodnoty senzitivity i specificity, než je-li skupina pacientů se syndromem MCI hodnocena samostatně. Údaje o potenciálu testu k identifikaci pacientů v jednotlivých stádiích kognitivního deficitu jsou přitom z klinického hlediska užitečnější.

### 5.2.2. Komplexní neuropsychologické vyšetření

V rámci diagnostiky kognitivní poruchy by screeningové zhodnocení kognitivních funkcí nikdy nemělo nahradit komplexní neuropsychologické vyšetření; snad jen s výjimkou, že je již při screeningu zjištěn kognitivní deficit dosahující takové tíže (obvykle úroveň středně těžké až těžké demence), že podrobnější neuropsychologické

vyšetření nepřinese žádnou informaci navíc a bylo by pro vyšetřovaného pouze nadbytečnou zátěží. Jako nejpřínosnější se jeví komplexní neuropsychologické vyšetření k odlišení normální kognitivní výkonnosti či SCD od syndromu MCI, případně lehké demence. Tedy ve stádiích, pro jejichž zachycení běžně užívané screeningové metody nedisponují uspokojivými hodnotami senzitivity a specificity. Komplexní neuropsychologické vyšetření navíc umožňuje přesnější popis kognitivního profilu vyšetřovaného, což přináší v časných stádiích kognitivního deficitu cenné diferenciálně diagnostické informace (Nikolai, Vyhnálek, Rubínová, & Hort, 2014).

Obecně lze odlišit dva základní přístupy k sestavení neuropsychologické testové baterie: (a) **baterie flexibilní** jsou obvykle tvořené pevným jádrem testů, které jsou v průběhu vyšetření doplňovány o testy další – specifické ke kognitivní oblasti, jejíž narušení lze předpokládat na základě specifických stížností pacienta, nebo na základě dosud administrované baterie; tento přístup je nejobvykleji užíván v případě, že není známá etiologie kognitivních obtíží, nebo v případě, že je etiologie známá (př. cévní mozková příhoda), ale není zřejmý rozsah jejího dopadu na kognitivní funkce (Kulišťák & kol., 2017); (b) **baterie fixní** jsou tvořené testy, jejichž doménové zaměření, počet i sled administrace je předem stanovený a neměnný; tento přístup je obvykle užíván v případě známé diagnózy, jedná se o tzv. diagnosticky specifické baterie, jejichž složení vychází z mezinárodně stanovených doporučení, příkladem může být např. Uniform Data Set (UDS) doporučený k použití u pacientů s AN (Nikolai et al., 2018; Weintraub et al., 2009) či testová baterie doporučená k diagnostice MCI u pacientů s PN (Bezdicek et al., 2017; Litvan et al., 2012). Pro účely výzkumu lze použít pouze tyto fixní baterie. Tento přístup je více uplatňován teprve v průběhu posledních let v souvislosti s rozvojem konceptu MCI coby klinického syndromu v rámci specifického neurodegenerativního onemocnění, př. MCI při AN (Albert et al., 2011). V našem prostředí lze narazit na problém nedostupnosti metod, zejména z důvodu absence validizačních a normativních studií, které by byly provedeny přímo v našem kulturním a jazykovém prostředí. Tento problém se snažila řešit longitudinální Národní normativní studie kognitivních determinant zdravého stárnutí [NANOK, (Štěpánková, Bezdíček, et al., 2015)]. Díky ní jsou dnes k dispozici validizační a normativní studie k celé řadě běžně užívaných neuropsychologických metod (např. Bezdicek et al., 2014; Horáková, Štěpánková, Bezdíček, & Kopeček, 2017; Mazancova et al., 2017; Nikolai et al., 2015).

Při interpretaci výkonů v rámci komplexního neuropsychologického vyšetření s cílem odlišit normální kognitivní výkonnost či SCD od MCI lze obecně použít dva základní přístupy (Nikolai, Bezdíček, Vyhnálek, & Hort, 2012 podle Tuokko & McDowell, 2006): (a) klinický, (b) normativní. Každý z nich má své výhody i nevýhody, proto jsou v běžné klinické praxi obvykle kombinovány.

**Klinický přístup** vychází při klasifikaci MCI z klinického úsudku, který je založen na celkovém klinickém dojmu z výkonů v několika testech či klinických zkouškách v kombinaci s dalšími faktory, jako je předpokládaná premorbidní úroveň kognitivní výkonnosti, úroveň vzdělání či sociokulturní pozadí posuzovaného pacienta. Na klinickém přístupu jsou založena např. Petersenova kritéria pro MCI (Petersen, 2004), přestože zahrnují i doporučení ohledně hranice normálního výkonu. Naproti tomu dle **normativního přístupu** je u pacienta diagnostikována MCI tehdy, je-li jeho výkon ve standardizovaném neuropsychologické testu nižší nebo roven  $-1$  až  $-1,5$  SD vzhledem k průměru věkově a vzdělanostně vázaných norem. Tento přístup předpokládá jednotné kontinuum kognitivní výkonnosti a pacienti s kognitivní poruchou by měli být odlišeni od kognitivně nepostižených ryze kvantitativně, nikoli podle povahy kognitivního narušení (Nikolai et al., 2012). Problematickým bodem tohoto přístupu ovšem je, že pouze na základě normálního (Gaussova) rozdělení kognitivní výkonnosti do kategorie MCI nutně spadá přibližně 7 % normální populace při použití hranice  $-1,5$  SD a téměř 15 % normální populace při použití hranice  $-1$  SD. Dalším problematickým bodem je, že tento přístup spoléhá na dostupnost kvalitních, pro danou populaci reprezentativních a demograficky vázaných normativních studií.

Při interpretaci testových výkonů by navíc měla být zohledňována také přirozená variabilita kognitivní výkonnosti (Plháková, 2011), která nám však pro použitou testovou baterii obvykle není známa. Je ovšem známo, že se variabilita kognitivní výkonnosti, a tedy i riziko nízkých výkonů u kognitivně normálních osob zvyšuje s délkou administrované baterie a se zvyšujícím se věkem testovaných osob (Iverson et al., 2012; Schretlen et al., 2003). Při interpretaci testových výkonů je proto vhodné pátrat po jejich konzistenci a souvislosti se subjektivně referovanými kognitivními stížnostmi.



### 5.2.2.1. Standardní neuropsychologická baterie Kognitivního centra 2. LF UK

Pro diagnostiku MCI, ať již podle revidovaných Petersenových kritérií (Petersen, 2004) či přímo podle kritérií pro MCI při AN (Albert et al., 2011), není stanovena konkrétní a závazná podoba neuropsychologické baterie. Přesto však existují základní doporučení (Albert et al., 2011; Weintraub et al., 2009). Základem neuropsychologické baterie pro diagnostiku MCI při AN by měly být testy epizodické paměti obsahující proces učení, okamžité i oddálené vybavení (Nikolai et al., 2013). Výhodné je také zařadit testy s kontrolovaným ukládáním a vodítky pro vybavení. Kontrolované ukládání nám totiž dovolí odstínit případný efekt narušené pozornosti na ukládání paměťové stopy; neúčinnost nápovědy nám dovolí odlišit poruchu paměti ryze ve spontánní výbavnosti od poruchy paměti v ukládání a uchování paměťové stopy, která je pro AN specifická (Urbanova et al., 2014). Dále by měly být zařazeny alespoň dva testy pro každou kognitivní doménu.

V českém prostředí existuje již více než desetiletá zkušenost s fixní neuropsychologickou baterií pro diagnostiku MCI, která byla sestavena týmem Kognitivního centra při Neurologické klinice, 2. LF UK a FN Motol. Její základ tvoří americká baterie UDS (Nikolai et al., 2018; Weintraub et al., 2009). Baterie je rozšířena o další testy tak, aby byla splněna výše uvedená doporučení. V tabulce č. 9 uvádíme její celou podobu.

| <b>Kognitivní doména</b>                  | <b>Specifikace kognitivního procesu</b> | <b>Doporučené testy</b>                           |
|---|---|---|
| Globální kognitivní výkonnost (screening) |   | MMSE  |
| Premorbidní kognitivní výkonnost          |   | CART  |
| Paměť verbální                            | Oddálené vybavení                       | RAVLT<br>Logická paměť WMS-III,<br>modifikace UDS |
|   | Vybavení s vodítky                      | ECR   |
|   | Křivka učení                            | RAVLT   |
|   | Rekognice                               | RAVLT   |
|   | Spontánní výbavnost                     | ECR   |
|   | Retence                                 | RAVLT   |
|   | Kapacita paměti                         | RAVLT   |
|   | Paměť neverbální                        | Oddálené vybavení                                 |
| Křivka učení                              |   | BVMT-R  |
| Rekognice                                 |   | BVMT-R  |
| Spontánní výbavnost                       |   | ROCFT   |

|                            |   |   |
|----------------------------|---|---|
|                            | Retence                                     | BVMT-R  |
|                            | Kapacita paměti                             | BVMT-R  |
| Exekutivní funkce          | Iniciace činnosti (Start)                   | Fonemická verbální fluence, písmena N, K, P                             |
|                            | Schopnost udržet průběh činnosti (Maintain) | Verbální fluence  |
|                            | Generace/exekuce plánu (Plan)               | ROCFT   |
|                            | Schopnost zastavit/ukončit činnost (Stop)   | Fonemická verbální fluence, písmena N, K, P                             |
|                            | Změna nastavení (Shift)                     | TMT<br>Verbální fluence   |
|                            | Schopnost upravit odpověď (Inhibit)         | PST   |
|                            | Zrakově-prostorové funkce                   | Vizuální konstrukce   |
| Fatické funkce             | Pojmenování                                 | BNT   |
|                            | Sémantika                                   | Podobnosti, WAIS-III<br>Sémantická verbální fluence, zvířata a zelenina |
| Pozornost a pracovní paměť | Pozornost, auditivní zaměřená               | Opakování čísel, WAIS-III   |
|                            | Pozornost, vizuální zaměřená                | TMT<br>PST  |
|                            | Pracovní paměť                              | Opakování čísel, WAIS-III<br>Kódování symbolů, WAIS-III                 |
| Psychomotorické tempo      | Rychlost zpracování informací               | Kódování symbolů, WAIS-III<br>TMT<br>PST                                |

Tabulka č. 9. Neuropsychologická baterie Kognitivního centra 2. LF UK pro diagnostiku MCI; tabulka převzata a se svolením upravena podle Nikolai, Vyhnálek, Štěpánková, & Horáková, 2014.

Vysvětlivky: RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test (Paměťový test učení); BNT, Boston Naming Test (Bostonský test pojmenování); BVMT-R, Brief Visual Memory Test Revised, CDT, Clock Drawing Test (Test kresby hodin); CART, Czech Adult Reading Test (česká verze NART, National Adult Reading Test); ECR, Enhanced Cued Recall (subtest ze Sedmiminutového screeningového testu); MMSE, Mini-Mental State Examination, ROCFT, Rey-Osterrieth Complex Figure Test (Rey-Osterriethova komplexní figura); PST, Prague Stroop Test (Pražský Stroopův Test); TMT, Trail Making Test (Test cesty); UDS, Uniform Data Set; WAIS-III, Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Revision (Wechslerova škála inteligence pro dospělé, třetí revize); WMS-III, Wechsler Memory Scale, Third Revision (Wechslerova paměťová škála, třetí revize).

#### 5.2.2.2. Experimentální neuropsychologické metody

Standardně používané neuropsychologické baterie jsou sestaveny z testových metod, které byly původně vyvinuty s cílem identifikovat osoby s kognitivním deficitem na úrovni syndromu MCI. Ke kognitivnímu poklesu předcházejícímu syndromu MCI

(Sperling et al., 2011) však nejsou ze své povahy dostatečně citlivé. Současnou snahou neuropsychologie tedy je hledat a rozvíjet nové přístupy, které budou dostatečně senzitivní a specifické i k velmi mírnému kognitivnímu poklesu při AN (Loewenstein et al., 2017).

Jeden ze současných směrů vývoje nových testových metod je založen na paradigmatu tzv. **paměťové vazby** (originálně *memory binding*). Paměťová vazba je specifický paměťový proces, který zodpovídá za vytvoření souvislosti mezi objekty původně nesouvisejícími (Zimmer, Mecklinger, & Lindenberger, 2006). Původně bylo toto paradigma rozvíjeno na poli kognitivní psychologie a kognitivních neurověd, bez jasného přesahu do klinické neuropsychologie. Příklon pozornosti k tomuto paradigmatu má v souvislosti se snahou o co nejčasnější rozpoznání kognitivního poklesu při AN hned několik důvodů. Narušení paměťové vazby již bylo dříve prokázáno u pacientů s demencí při AN (Della Sala, Parra, Fabi, Luzzi, & Abrahams, 2012; Parra et al., 2008). V jiné studii narušení paměťové vazby dokázalo predikovat progresi z MCI do demence (Villeneuve & Belleville, 2012). Navíc tvorba paměťové vazby byla spojena s funkcí hipokampu a k němu funkčně přilehlých struktur mediálního temporálního laloku, tedy struktur, jejichž funkce je narušena již velmi časně v průběhu AN (Mayes et al., 2007). Tyto studie vedly k otázce, jak časným markerem v průběhu AN může být narušení paměťové vazby. Podle prvních studií se zdá, že by se mohlo jednat o paměťový proces narušený velmi časně a metody založené na principu paměťové vazby by tedy mohly být schopny zachytit již velmi mírný kognitivní pokles – spjatý s preklinickým stádiem AN (Koppara, Frommann, et al., 2015; Papp et al., 2015; Parra et al., 2010; Rentz et al., 2011).

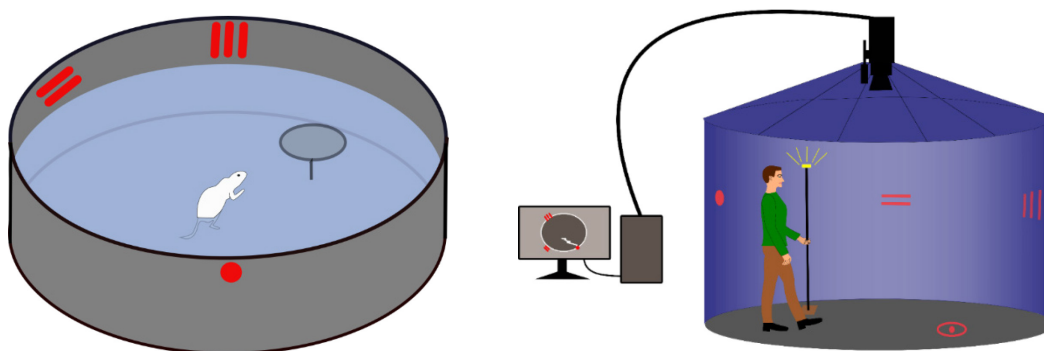
Dalším nadějným přístupem je paradigma **akcelerovaného dlouhodobého zapomínání** (originálně *accelerated long-term forgetting*). Využívá materiálu standardních paměťových testů a testovaná osoba si má naučený materiál vybavit či rozpoznat na principu rekognice až několik dní po iniciační fázi učení. Standardní doba oddáleného vybavení je přitom u většiny tradičních metod dvacet či třicet minut (Benedict, 1997; Bezdicek et al., 2013). Tento přístup byl původně rozvíjen u pacientů s epilepsií ve snaze zachytit velmi mírnou hipokampální dysfunkci (Blake, Wroe, Breen, & McCarthy, 2000). Nedávná studie však ukázala izolované narušení výkonu ve spontánní výbavnosti a rekognici po 7 dnech u jinak kognitivně normálních nosičů autozomálně dominantní mutace pro AN (Weston et al., 2018).

Zcela odlišným přístupem, který je v posledních letech rovněž rozvíjen, je **statistické hodnocení spolehlivosti změny výkonů v čase** při kontrolním vyšetření (originálně *Reliable change index*, neboli Index spolehlivé změny). Tento přístup sice také využívá testování tradičními neuropsychologickými metodami, zaměřuje se však na sledování vývoje testových výkonů v čase. Nedostatečné údaje o přirozené variabilitě výkonů a efektu učení při retestu značně limitují klinickou interpretaci výkonů při kontrolním vyšetření. Tento statistický přístup má za cíl limity klinického hodnocení překonat. Index spolehlivé změny udává, jaká změna ve výkonu představuje významný pokles rizikový pro další progresi kognitivního deficitu (Gavett, Ashendorf, & Gurnani, 2015; Knight, McMahon, Skeaff, & Green, 2007).

Samostatnou oblast bohatě rozvíjených experimentálních metod představuje testování jednotlivých složek **prostorové orientace**. Narušení prostorové orientace je dnes již přijímáno jako jeden z časných kognitivních markerů AN, což podporují četné studie (pro přehled: Vlček & Laczó, 2014). Rovněž se zdá, že narušení prostorové orientace by mohlo v heterogenní skupině pacientů s MCI pomoci identifikovat ty, kteří jsou ve zvýšeném riziku rozvoje demence při AN (Lithfous et al., 2013). U pacientů s AN by charakter a rozsah narušení prostorové orientace mohl pomoci odhadnout pokročilost onemocnění. Izolované narušení allocentrického typu orientace bylo zjištěno u pacientů s amnestickou jednodoménovou MCI, zatímco narušení allocentrického i egocentrického typu orientace bylo zjištěno u pacientů s amnestickou vícedoménovou MCI, tito pacienti se v charakteru a rozsahu narušení orientace podobali pacientům s demencí při AN (Hort et al., 2007). V jiných studiích bylo narušení allocentrického typu orientace spojeno s atrofií pravého hipokampu (Nedelska et al., 2012) a bazálního telencefala (Kerbler et al., 2015), narušení egocentrického typu orientace s atrofií v oblasti pravého precunea (Weniger, Ruhleder, Lange, Wolf, & Irle, 2011). Časnější narušení allocentrického typu orientace následované narušením egocentrického typu orientace je tedy smysluplné i z hlediska typického postupu neurodegenerace při AN. Navzdory dokladu o užitečnosti testování prostorové orientace u pacientů v riziku kognitivního deficitu při AN nejsou dosud k dispozici testy prostorové orientace, které by prošly procesem standardizace, a tak prozatím nejsou součástí standardních neuropsychologických baterií.

**Blue Velvet Arena (BVA)** je zařízení, které slouží k testování allocentrické i egocentrické prostorové orientace v reálném prostředí (Laczó et al., 2006). BVA vznikla

ve spolupráci s Fyziologickým ústavem Akademie věd ČR jako lidská analogie Morrisova vodního bludiště (MWM, Morris Water Maze)<sup>6</sup>. Obdobě jako MWM je BVA kruhového tvaru. Ve svém průměru měří 2,8 metrů. Je pokryta tmavě modrým sametem, aby bylo zajištěno dostatečné zatemnění. BVA je vybavena 8 digitálními značkami, které jsou promítány po obvodu stěny arény a jsou využívány k označení jednotlivých orientačních značek a pozice startu. Pozice cíle je ve formě malého kruhu promítána na podlahu arény vždy z jednoho z osmi laserových zdrojů na stropě arény. Nad středem arény je umístěna kamera, která snímá polohu LED diody umístěné buď na tyči nebo na pokrývce hlavy, kterou s sebou nese testovaná osoba a označuje tím místo cíle. Kromě cíle je zaznamenávána i dráha, kterou testovaný urazí při hledání cíle, obojí je ukládáno do počítače. Obrázek č. 6 schematicky znázorňuje zařízení BVA.



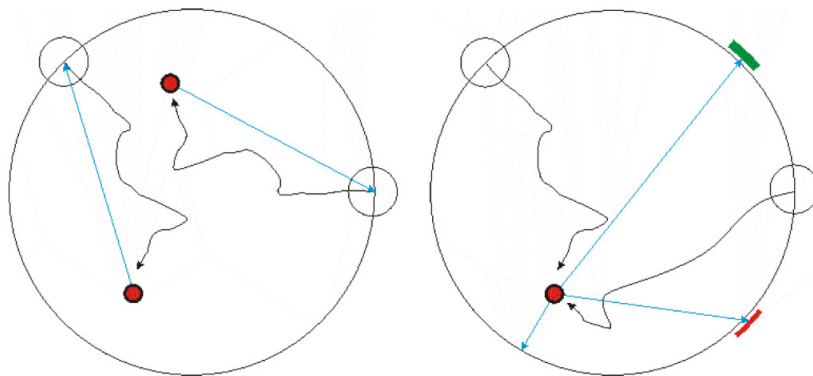
Obrázek č. 6. (a) Morrisovo vodní bludiště na obrázku vlevo; (b) zařízení Blue Velvet Arena, lidská analogie Morrisova vodního bludiště, na obrázku vpravo; obrázky použity se svolením jejich autorky MUDr. Martiny Pařízkové.

### Test prostorové orientace

**Test skrytého cíle (HGT; The Hidden Goal Task)** je jedním z experimentálních testů prostorové orientace, s nímž máme v rámci Kognitivního centra 2. LF UK již více než desetiletou zkušenost a jehož použitím bylo doloženo narušení prostorové orientace nejen u pacientů s demencí při AN, ale i u pacientů s MCI (Hort et al., 2007; Laczó et al., 2009). HGT sestává z verze virtuální, která probíhá na počítači, a verze reálné, která probíhá v zařízení BVA. Virtuální i reálná verze HGT umožňuje testovat egocentrický i

<sup>6</sup> MWM je nástroj původně vyvinutý R. Morrisem k testování prostorové paměti a učení u potkanů (Morris, 1984), který se velmi často dodnes používá u animálních modelů. MWM je kruhový bazének naplněný vodou, v němž mají potkani hledat a učit se polohu skrytého cíle za pomoci orientačních značek mimo prostředí bazénku. Metodika využívá přirozených charakteristik potkanů – jsou to velmi dobří plavci, kteří však nemají vodu příliš v oblibě, snaží se z ní tedy co nejrychleji uniknout.

allocentrický typ prostorové orientace. Úkolem testovaného je zapamatovat si polohu cíle ve vztahu k pozici startu (část testující egocentrický typ orientace) a ve vztahu k pozici dvou orientačních značek zcela nezávisle na pozici startu (část testující allocentrický typ orientace). Než je spuštěn test, probíhá zácvik, kde je testované osobě vše podrobně vysvětleno. Test umožňuje sledovat schopnost učit se polohu cíle, neboť každá část sestává z devíti pokusů, a oddáleně si vybavit polohu cíle ve vztahu k orientačním značkám (po 30 minutách od fáze učení). Hlavním výsledkem je vzdálenostní chyba cíle určeného testovanou osobou od skutečné pozice cíle. Tuto vzdálenost automaticky vypočítává software pro každý testový pokus. Obrázek č. 7 schematicky znázorňuje vizuální prostředí částí testu HGT.

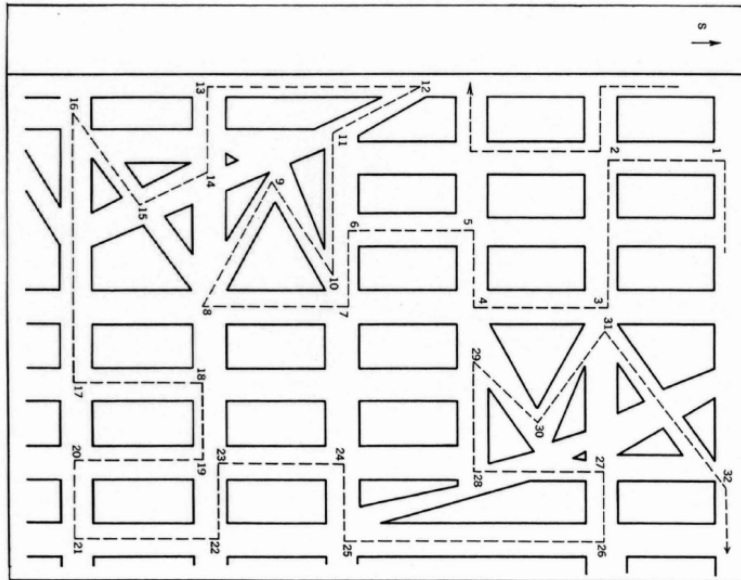


*Obrázek č. 7. Vizuální prostředí Testu skrytého cíle (HGT); malá kružnice na obvodu kruhu znázorňuje polohu startu, malé červené kolečko uvnitř kruhu znázorňuje polohu cíle, zelená a červená čárka po obvodu kruhu znázorňuje orientační značky; vlevo část testující egocentrický způsob orientace (poloha cíle je vždy ve stejném směru i ve stejné vzdálenosti od startu, ať je start umístěn na jakémkoliv místě na obvodu kruhu); vpravo část testující allocentrický způsob orientace (poloha cíle je vždy ve stejném směru i ve stejné vzdálenosti od orientačních značek, zcela bez ohledu na polohu startu); obrázky použity se svolením jejich autorky MUDr. Marty Pařízkové.*

### Testy zaujímání perspektivy

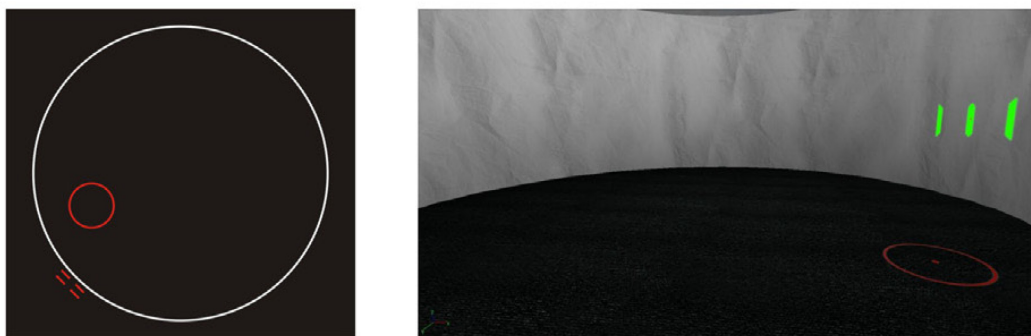
Tradičně používaný **Standardized Road-Map Test of Direction Sense (RMTDS)** je validizovaný test užívaný k hodnocení pravo-levé orientace a schopnosti zaujímání perspektivy při určování směru v průběhu navigace (Money, Alexander, & Walker, 1965). Testovaná osoba si zde má představit, že je na listu papíru znázorněna mapa města (obrázek č. 8), kterým bude procházet. Trasu cesty testovanému znázorňujeme fixou. Jeho úkolem je v každé zatáčce říci, zda se otáčí doleva nebo doprava. Důležité je,

že list papíru musí po celou dobu zůstat ležet, aniž by s ním testovaný otáčel. Není povoleno ani otáčení těla či hlavy, aby byla skutečně hodnocena schopnost zaujímání perspektivy. Hlavním výsledkem je celkové skóre správných odpovědí, maximum 32.



Obrázek č. 8. Testový materiál Standardized Road-Map Test of Direction Sense.

Experimentální **Arena Perspective Taking Task (APTT)** je počítačová metoda vyvinutá Dr. Kamilem Vlčkem z oddělení Neurofyziologie paměti z Fyziologického ústavu Akademie věd ČR. Design úlohy je vytvořený tak, že odráží prostředí BVA. Úloha APTT se skládá ze dvou částí; (a) zaujímání perspektivy při pohledu na scénu shora (overhead view), (b) zaujímání perspektivy při pohledu na scénu z první osoby (first-person view). Testování probíhá na počítači. Vizuální prostředí obou částí testu tvoří kruhová aréna, značka na stěně a cíl na podlaze (obrázek č. 9). Testovaná osoba má za úkol představit si, že stojí zády ke značce na stěně a dívá se do středu arény. Jejím úkolem dále je říci, zda se cíl na podlaze nachází po její levé nebo pravé ruce. Hlavním výstupem je celkový skóre správných odpovědí pro každou z těchto dvou částí, maximum je 28 pro každou část.



Obrázek č. 9. Vizuální prostředí Arena Perspective Taking Task (APTT); vlevo část při pohledu na scénu shora, vpravo část při pohledu na scénu z první osoby.

### 5.3. Neuropsychologické vyšetření ke zhodnocení efektu terapie

Všechny dosavadní studie testující léky s nadějí, že cíleně vstoupí do patofyziologického procesu AN a povedou k vyléčení, bohužel selhaly (Liyanage, Santos, & Weaver, 2018; Mehta, Jackson, Paul, Shi, & Sabbagh, 2017). Spekuluje se, že důvodem nemusí být pouze nesprávně cílené molekuly, ale také nesprávný výběr pacientů do studií nebo nevhodný výběr neuropsychologických metod, které mají efekt léků hodnotit (Liyanage et al., 2018; Mehta et al., 2017). Na bedrech neuropsychologů spočívá poslední jmenovaný důvod a přehodnocení reliability a validity užívaných neuropsychologických metod pro konkrétní kohorty pacientů, u nichž má být lék testován.

Mají-li být neuropsychologické testové úspěšné v zachycení změny výkonu v čase, je důležité, aby byly cílené na kognitivní procesy, které jsou v konkrétních stádiích – zejména tedy v časném stádiu – onemocnění specificky narušené. Dále je důležité vhodně zvolit jejich náročnost. Dosahují-li výkony pacientů již na počátku klinického sledování podlahového efektu (metody jsou pro ně příliš obtížné), metoda neposkytuje prostor k měření poklesu výkonů v čase. Nelze tedy příliš dobře rozlišit stabilně nízkou kognitivní výkonnosti od dále klesající kognitivní výkonnosti. Naopak, dosahují-li výkony pacientů již na počátku klinického sledování stropového efektu (metody jsou pro ně příliš jednoduché), metoda neposkytuje prostor ke zlepšení výkonů, očekáváme-li, že by měl lék kognici u pacientů zlepšit. Pro potřeby translačního výzkumu léčiv je dále důležitá validizace metod, které lze zároveň využít k testování kognice v humánních i v animálních studiích. Testy prostorové orientace, které lze zároveň aplikovat v originálním MWM i v jeho lidské analogii BVA, jsou tedy vhodnými kandidátem pro použití v translačním výzkumu. Validizace Testu skrytého cíle (HGT) pro tyto účely byla jedním z cílů této disertační práce.



### 6. Cíle práce a hypotézy

Empirická část disertační práce měla tři základní cíle:

**Cíl práce I: Prozkoumat povahu subjektivních kognitivních stížností u pacientů v riziku AN za pomoci Dotazníku subjektivních kognitivních stížností (QPC; z francouzského Le Questionnaire de Plainte Cognitive):**

1. Nejprve nás zajímalo, jaká je prevalence a distribuce subjektivních kognitivních stížností (SKS) uvedených v QPC v populačním souboru kognitivně nepostížených starších osob a jak se tyto SKS vztahují k depresivní symptomatologii a kognitivním výkonům.

Hypotézy:

- Celkový počet stížností uvedených v dotazníku QPC bude narůstat se zvyšujícím se věkem a vyšší celkový počet stížností bude silněji spjat s depresivní symptomatologií než s kognitivními výkony.
- Některé konkrétní kognitivní stížnosti budou specificky spjaty s kognitivními výkony (především v paměťových testech), zatímco jiné budou specificky spjaty s depresivní symptomatologií.

2. Ve druhém kroku jsme se zaměřili na zkoumání prevalence a distribuce SKS uvedených v QPC v klinickém souboru pacientů s aMCI a SCD v porovnání s věkově a vzdělanostně vázanými kognitivně nepostíženými dobrovolníky. Rovněž nás zajímal vztah SKS k depresivní symptomatologii a kognitivním výkonům.

Hypotézy:

- Počet SKS udávaných v QPC se bude zvyšovat se snižující se kognitivní výkonností, tedy nejméně stížností budou referovat kognitivně nepostížení dobrovolníci, více stížností budou referovat pacienti s SCD a nejvíce pacienti s aMCI.
- „Změna v paměti“ a „Dojem horší paměti v porovnání s vrstevníky“ budou stížnosti, které budou specificky spjaty s horšími kognitivními výkony.

**Cíl práce II: Prozkoumat potenciál vybraných klinických a experimentálních neuropsychologických metod v diagnostice časných stádií kognitivního deficitu**

Ke splnění tohoto cíle byl ze standardních metod vybrán screeningový CDT a z experimentálních metod test zaujímání perspektivy a test prostorové orientace.

3. Naším cílem bylo zhodnotit screeningový potenciál CDT k diagnostice aMCI, porovnat několik standardních skórovacích systémů a zhodnotit užitečnost kombinovaného skóru CDT a MMSE.

Hypotézy:

- Detailnější skórovací systém bude přesnější v odlišení pacientů s aMCI od kognitivně nepostižených starších osob.
  - Použitím kombinovaného skóru CDT a MMSE bude dosaženo lepších hodnot senzitivity a specifity k odlišení pacientů s aMCI od kognitivně nepostižených starších osob, než použitím CDT či MMSE jednotlivě.
4. Dalším naším cílem bylo zhodnotit diagnostickou přesnost subjektivního kategoriálního hodnocení CDT zkušenými a nezkušenými hodnotiteli k odlišení pacientů s aMCI a demencí při AN od kognitivně nepostižených starších osob. Dále jsme porovnávali diagnostickou přesnost subjektivního kategoriálního hodnocení CDT zkušenými hodnotiteli s komplexním skórovacím systémem dle Cohen et al. (2000).

Hypotézy:

- Neuropsychologové coby skupina s nejvyšší zkušeností s hodnocením CDT budou vykazovat nejvyšší hodnoty diagnostické přesnosti v identifikaci osob s kognitivním deficitem v porovnání s lékaři s či bez zkušenosti v kognitivní neurologii.
  - Komplexní skórovací systém bude vykazovat vyšší hodnoty senzitivity a specifity než subjektivní kategoriální hodnocení CDT zkušených hodnotitelů k odlišení pacientů s aMCI od kognitivně nepostižených starších osob.
5. Dále jsme chtěli u pacientů s aMCI a s demencí při AN prozkoumat schopnost zaujímání perspektivy při pohledu na scénu shora a z první osoby v porovnání s kognitivně nepostiženými kontrolami.

Hypotézy:

- Schopnost zaujímat perspektivu bude narušena u pacientů s demencí při AN i s aMCI.
- Pacienti s demencí při AN i s aMCI budou v porovnání s kognitivně nepostiženými staršími osobami dosahovat horších výkonů v úloze při pohledu na scénu z první osoby než při pohledu na scénu shora.

6. Dále jsme se zaměřili na hodnocení vlivu neuropsychiatrické komorbidity u pacientů s MCI na výkony v testu prostorové orientace.

Hypotéza:

- Povaha narušení výkonů v testu prostorové paměti (HGT, Hidden Goal Task) u pacientů s MCI a neuropsychiatrickou komorbiditou (comMCI) se bude lišit od povahy narušení výkonů v HGT u pacientů s aMCI bez neuropsychiatrické komorbidity.

**Cíl práce III: Určit validitu testu prostorové orientace pro hodnocení efektu psychofarmak.**

7. Naším cílem bylo zhodnotit vliv skopolaminu<sup>7</sup> na výkon v testu allocentrické orientace a modulační efekt donepezilu<sup>8</sup> na výkon v témže testu, a to jak v lidském, tak v animální modelu.

Hypotézy:

- Podání skopolaminu povede k narušení výkonu v testu allocentrické orientace a současné podání donepezilu povede ke zmírnění tohoto narušení.
- Tyto efekty budou prokazatelné u lidí i u zvířat.

## **7. Metodika**

Cílů disertační práce bylo dosaženo na základě několika různých metodik. V teoretické části disertační práce byl představen Dotazník subjektivních kognitivních stížností (QPC) i jednotlivé standardní a experimentální neuropsychologické metody, jejichž potenciál pro detekci časných stádií kognitivního deficitu byl v rámci disertační práce zkoumán. Pro neuropsychologickou charakteristiku dílčích výzkumných souborů byla použita standardní neuropsychologická baterie Kognitivního centra Neurologické kliniky, 2. LF UK a FN Motol. Tato baterie byla rovněž představena v rámci teoretické části disertační práce. Zvolené statistické metody jsou podrobně popsány v rámci jednotlivých publikovaných studií.

---

<sup>7</sup> Skopolamin je centrálně působící anticholinergikum, které se standardně používá jako experimentální model kognitivního deficitu při AN, a to v animálních i humánních studiích (Bartolini, Risaliti, & Pepeu, 1992; Snyder et al., 2014).

<sup>8</sup> Donepezil je inhibitor acetylcholinesterázy, zvyšující hladinu acetylcholinu v cholinergním systému, který je užíván jako symptomatický lék u pacientů s AN (Hort et al., 2014; Scali et al., 2002).

## 8. Způsob organizace práce a sběru dat

Tématem disertační práce navazuji na svůj klinicko-výzkumný zájem o charakteristiku a diagnostiku časných stádií neurodegenerativních onemocnění již z doby pregraduálního studia jednooborové magisterské psychologie na Filozofické fakultě UK. Sběr dat probíhal v Kognitivním centru Neurologické kliniky, 2. LF UK a FN Motol pod vedením mého školitele, prof. MUDr. Jakuba Horta, Ph.D. Do Kognitivního centra jsem nastoupila na dlouhodobou stáž v lednu 2011. Pod dohledem MUDr. Martina Vyhnálka, Ph.D. a Mgr. Tomáše Nikolaie, Ph.D. jsem zde začala rutinně vyšetřovat pacienty standardní neuropsychologickou baterií. Pod vedením MUDr. Martina Vyhnálka, Ph.D. jsem se rovněž podílela na zavedení dotazníků SKS. První analýzy sesbíraných dat byly podkladem mé diplomové práce „Vztah subjektivně vnímaného narušení kognice a objektivního kognitivního výkonu“. Dále jsem se pod vedením Doc. MUDr. Lacza, Ph.D. v Kognitivním centru věnovala rutinnímu vyšetřování pacientů experimentálními testy prostorové kognice. V roce 2014 jsem zde zahájila doktorské studium a klinickou činnost jako psycholog v předatestační přípravě.

Kognitivní centrum Neurologické kliniky 2. LF UK a FN Motol se tématu diagnostiky i léčby AN a dalších neurodegenerativních onemocnění vedoucích k syndromu demence věnuje již od roku 2004. Pacienti jsou do Kognitivního centra odesíláni cestou praktických lékařů, obvodních neurologů či psychiatrů, ale i cestou kontaktních míst České alzheimerovské společnosti. Kognitivní centrum rovněž poskytuje péči v režimu tzv. superkonziliárního pracoviště. Klinický výzkumný soubor tedy tvoří pacienti se syndromem demence, MCI a SCD. Kontrolní soubor – kognitivně nepostižených starších osob bez SKS – tvoří dobrovolníci z řad studentů Univerzity 3. věku, seniorů z centra Elpida či příbuzných pacientů.

Soubor jedné z dílčích studií tvoří dobrovolníci z Národní normativní studie kognitivních determinant zdravého stárnutí (NANOK), a to díky spolupráci s jejími hlavními řešiteli MUDr. Miloslavem Kopečkem, Ph.D. a PhDr. Hanou Georgi, Ph.D. Soubor pacientů s MCI a neuropsychiatrickou komorbiditou byl získán z řad pacientů Neuropsychiatrické kliniky při St. Thomas's Hospital v Londýně, kde jsem byla na 5-týdenní klinicko-výzkumné stáži. Stáž i nábor pacientů do studie probíhaly pod vedením neuropsychiatra a neuropsychologa prof. Michaela Kopelmana, Ph.D. FBPsS FRCPsych FmedSci. Ve spolupráci s místní postgraduální studentkou jsem potom tyto pacienty vyšetřovala testy prostorové orientace, kterými jsou testováni také pacienti s MCI

v rámci Kognitivního centra. Výzkumný soubor, který byl podkladem pro validizaci testu prostorové orientace za účelem hodnocení efektu psychofarmak, byl tvořen z řad studentů psychologie a medicíny, u kterých jsem se podílela na jejich náboru a testování.

V rámci svého doktorského studia jsem se tedy věnovala rutinnímu vyšetřování pacientů a dalších dobrovolníků tvořících soubory dílčích studií. Podílela jsem se na tvorbě neuropsychologických a posléze i konsensuálních klinických diagnóz. Podílela jsem se na tvorbě hypotéz, statistických analýzách dat, interpretaci výsledků a psaní článků, které jsou tématem disertační práce. Výsledky dílčích studií jsem rovněž průběžně prezentovala na tuzemských i zahraničních konferencích.

## 9. Články k tématu – abstrakta

V této části jsou uvedeny překlady abstraktů jednotlivých původních studií ve vztahu k cílům disertační práce. Konkrétní tabulky a grafy s výsledky jsou uvedeny v příložených plných verzích článků.

### 9.1. Cíl práce I, povaha SKS u pacientů v riziku Alzheimerovy nemoci

#### 9.1.1. Subjective Cognitive Complaints in Cognitively Healthy Older Adults and Their Relationship to Cognitive Performance and Depressive Symptoms

**Marková, H.,** Andel, R., Stepankova, H., Kopecek, M., Nikolai, T., Hort, J., Thomas-Antérion, C., & Vyhnaek, M. (2017). Subjective Cognitive Complaints in Cognitively Healthy Older Adults and Their Relation to Cognitive Performance and Depressive Symptoms. *Journal of Alzheimer's Disease*, 59(3), 871-881. IF<sub>2017</sub> 3,476

**Východiska:** Subjektivní kognitivní stížnosti (SCCs) mohou být časným markerem prodromálního stadia Alzheimerovy nemoci.

**Cíle:** Za použití 10-položkového dotazníku (Le Questionnaire de Plainte Cognitive [QPC]), který hodnotí přítomnost/nepřítomnost specifických SKS na dichotomické škále (ano/ne), jsme zjišťovali prevalenci a distribuci SKS v populaci kognitivně nepostižených starších jedinců. Dále jsme zkoumali vztah mezi celkovým počtem stížností v QPC, jednotlivými položkami v QPC a depresivní symptomatologií a kognitivním výkonem.

**Metody:** Soubor zahrnoval 340 kognitivně nepostižených dobrovolníků starších 60 let pocházejících ze třetího roku longitudinálního projektu Národní normativní studie kognitivních determinant zdravého stárnutí (NANOK). Všichni jedinci podstoupili komplexní neuropsychologické vyšetření a vyplnili dotazník QPC a 15-položkovou Geriatrickou škálu deprese (GDS-15). Regresní analýza byla kontrolována pro věk, pokud byl predikovanou proměnou GDS-15 skór, a pro věk a GDS-15 skór, pokud byl predikovanou proměnou kognitivní výkon.

**Výsledky:** 71 % jedinců udávalo 1 či více SKS. Prevalence jednotlivých stížností v dotazníku se pohybovala v rozmezí od 4 % po 40 %. Celkový počet referovaných stížností byl statisticky významně spojen s GDS-15 skórem ( $p < 0.001$ ). Stížnosti na *Změnu osobnosti* ( $p < 0.001$ ) a *Omezení v denních aktivitách* ( $p = 0.002$ ) byly statisticky významně spojeny s vyšším skórem v GDS-15 a stížnosti na *Obtíže s orientací v prostoru* ( $p = 0.019$ ) a *Horší paměť ve srovnání s vrstevníky* ( $p = 0.012$ ) byly statisticky významně asociovány s nižším paměťovým výkonem.

**Závěry:** Identifikovali jsme stížnosti, které byly v našem výzkumném souboru kognitivně nepostižených starších jedinců velmi časté. Celkově byl vyšší počet referovaných stížností v užším vztahu s depresivní symptomatologií, zatímco nižší paměťový výkon byl specificky spjat s některými specifickými kognitivními stížnostmi. Tyto stížnosti by měly být zohledněny v rámci screeningového hodnocení rizika kognitivního poklesu.

### 9.1.2. Differences in subjective cognitive complaints between non-demented older adults from a memory clinic and the community

**Markova, H.,** Nikolai, T., Mazancova, A. F., Cechova, K., Sheardova, K., Georgi, H., Kopecek, M., Laczó, J., Hort, J., & Vyhnalek, M. (2019). Differences in subjective cognitive complaints between non-demented older adults from a memory clinic and the community. *Journal of Alzheimer's Disease, in press.* doi: 10.3233/JAD-180630 [Epub ahead of print] IF<sub>2017/2018</sub> 3,476

**Východiska:** Subjektivní kognitivní stížnosti (SKS) mohou představovat časný kognitivní marker Alzheimerovy nemoci (AN). V současné době je snaha identifikovat SKS, které jsou specificky spjaty se zvýšeným rizikem AN.

**Cíle:** Pomocí Dotazníku subjektivních kognitivních stížností (QPC) jsme hodnotili profil SKS u klinického souboru starších osob bez syndromu demence a porovnávali ho s profilem SKS kognitivně nepostižených starších dobrovolníků z běžné populace.

**Metody:** Celkem bylo zahrnuto 142 starších jedinců bez syndromu demence z České studie stárnutí mozku, kteří byli odesláni na specializované kliniky pro poruchy paměti z důvodu SKS. Na základě výsledků neuropsychologického vyšetření byli dále klasifikováni jako pacienti se subjektivním kognitivním poklesem (SCD, n=85) nebo s amnestickou mírnou kognitivní poruchou (aMCI, n=57). Jako kontrolní skupina bylo zahrnuto 82 věkově, vzdělanostně a genderově vázaných kognitivně nepostižených starších dobrovolníků. Všichni jedinci vyplnili dotazník QPC, který hodnotí přítomnost specifických SKS v průběhu posledních 6 měsíců.

**Výsledky:** Skupiny SCD i aMCI referovaly dvakrát více SKS v porovnání s kontrolní skupinou, skupiny z klinického pracoviště se však v celkovém počtu SKS vzájemně nelišily. Stížnosti na *Změnu v paměti* a *Horší paměť než u vrstevníků* byly statisticky významně častěji udávány pacienty s SCD i aMCI, než kognitivně nepostiženými staršími dobrovolníky, avšak pouze stížnost na *Horší paměť než u vrstevníků* byla spjata s horším kognitivním výkonem.

**Závěry:** Profil stížností udávaných v dotazníku QPC pacienty s SCD se více podobal profilu stížností udávaných pacienty s aMCI, než kognitivně nepostiženými staršími osobami z populace. Stížnost na *Změnu v paměti* se jeví jako nespecifická vzhledem k patologickému stárnutí, zatímco stížnost na *Horší paměť v porovnání s vrstevníky* by mohla být jedna z nadějných položek dotazníku QPC potenciálně reflektující velmi mírné kognitivní změny u AN.

## 9.2. Cíl práce II, potenciál vybraných klinických a experimentálních neuropsychologických metod v diagnostice časných stádií kognitivního deficitu

### 9.2.1. Clock Drawing Test and the diagnosis of amnesic mild cognitive impairment: Can more detailed scoring systems do the work?

Rubínová, E., Nikolai, T., **Marková, H.**, Šiffelová, K., Laczó, J., Hort, J., & Vyhnálek, M. (2014). Clock Drawing Test and the diagnosis of amnesic mild cognitive impairment: Can more detailed scoring systems do the work? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 36(10), 1076-1083. IF<sub>2014</sub> 2,083

**Úvod:** Test kresby hodin je široce užívaný screeningový kognitivní test. K jeho vyhodnocení existuje řada skórovacích systémů, z nichž některé jsou určeny přímo pro populaci starších osob. V této studii bylo naším cílem porovnat jednoduché a komplexní skórovací systémy a zhodnotit užitečnost kombinace Testu kresby hodin a testu Mini-Mental State Examination k detekci kognitivního deficitu na úrovni syndromu mírné kognitivní poruchy.

**Metodologie:** Pacienti s amnestickou mírnou kognitivní poruchou (aMCI, n = 48) a k nim věkově a vzdělanostně vázaní kognitivně nepostižení starší jedinci tvořící kontrolní skupinu (n = 48) podstoupili neuropsychologické vyšetření, které zahrnovalo Test kresby hodin a Mini-Mental State Examination. Kresby hodin byly skórovány třemi zaslepenými hodnotiteli pomocí jednoho jednoduchého (6-bodová škála) a dvou komplexních (17- a 18-bodová škála) systémů. Byly stanoveny hodnoty senzitivity a specifity těchto skórovacích systémů samostatně a v kombinaci s Mini-Mental State Examination.

**Výsledky:** Komplexní skórovací systémy, ne však jednoduchý skórovací systém, byly při použití logistické regresní analýzy signifikantními prediktory diagnózy aMCI. Při shodných hodnotách senzitivity (87,5 %), Mini-Mental State Examination dosáhl vyšší hodnoty specifity (31,3 % ve srovnání s 12,5 % pro 17-bodovou škálu Testu kresby hodin). Kombinací Testu kresby hodin s Mini-Mental State Examination došlo ke zvětšení velikosti plochy pod křivkou (0,72; p < 0,001) a navýšení hodnoty specifity (43,8 %), zároveň však hodnota senzitivity zůstala vysoká (85,4 %).

**Závěry:** Jednoduchý 6-bodový skórovací systém Testu kresby hodin v našem souboru nediferencoval mezi kognitivně nepostiženými staršími jedinci a pacienty s aMCI. Komplexní skórovací systémy byly mírně účinnější, přesto však vedly k vysoké míře falešně pozitivních výsledků. Psychometrické hodnoty se zlepšily, když jsme použili kombinaci skórovacího Mini-Mental State Examination a Testu kresby hodin ohodnoceného komplexními skórovacími systémy. Výsledky této studie podporují přínos využívání kombinovaných skórovacích z jednoduchých testových metod.



### 9.2.2. Clock drawing test in screening for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment in clinical practice

Vyhnálek, M., Rubínová, E., **Marková, H.**, Nikolai, T., Laczó, J., Andel, R., & Hort, J. (2017). Clock Drawing Test in Screening for Alzheimer's Dementia and Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 32(9), 933-939. IF<sub>2017</sub> 2,94

**Cíle:** Test kresby hodin (CDT) je široce užívaná krátká kognitivní zkouška. Posuzovali jsme diagnostickou přesnost subjektivního kategoriálního hodnocení CDT lékaři s či bez zkušenosti v kognitivní neurologii a neuropsychologii v rozlišování pacientů s amnestickou mírnou kognitivní poruchou (aMCI), demencí při Alzheimerově nemoci a kognitivně nepostížených starších jedinců. Dále jsme porovnali diagnostickou přesnost subjektivního kategoriálního hodnocení s komplexním skórovacím systémem CDT.

**Metody:** Tři kognitivní neurologové, tři neuropsychologové a šest lékařů v přípravě na atestaci z neurologie bez zkušenosti v kognitivní neurologii klasifikovali 187 kreseb hodin (50 od pacientů s mírnou demencí při AN, 49 od pacientů s aMCI a 88 od kognitivně nepostížených starších jedinců) do tří kategorií: „ano“ (abnormální), „podezření“ (podezřelé z kognitivní poruchy) či „ne“ (normální). Všichni hodnotitelé byli zaslepeni vůči diagnóze. Kategorie „podezření“ byla v rámci analýzy kombinována s kategoriemi „ano“ či „ne“, což umožnilo získání dvou setů pro odhad senzitivity. Dále byly všechny kresby (separátně) ohodnoceny pomocí 17-bodového skórovacího systému.

**Výsledky:** Při použití kategoriálního hodnocení (ano/podezření versus ne) dosáhli neuropsychologové nejvyšší hodnoty senzitivity (89 %) pro odlišení pacientů s mírnou demencí při AN, následování lékaři v atestační přípravě (80 %) a kognitivními neurology (79 %). Pro odlišení pacientů s aMCI (ano/podezření versus ne) byla senzitivita neuropsychologů 84 %, kognitivních neurologů 64 % a neurologů v atestační přípravě 62 %. Senzitivita komplexního skórovacího systému byla 92 % u pacientů s mírnou demencí při AN a 69 % u pacientů s aMCI.

**Závěry:** Použitím kategoriálního hodnocení Testu kresby hodin bylo dosaženo vysokých hodnot senzitivity pro odlišení pacientů s mírnou demencí při AN, a to i hodnotiteli bez předchozí zkušenosti. Neuropsychologové předčili lékaře v odlišení pacientů s aMCI od kognitivně nepostížených starších jedinců (senzitivita), protiváhou k tomu však byla nízká specifická jejich hodnocení. Použitím komplexního skórovacího systému nebyla diagnostická přesnost zásadněji zlepšena.

### 9.2.3. Perspective taking abilities in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease

**Marková, H.,** Laczó, J., Andel, R., Hort, J., & Vlček, K. (2015). Perspective taking abilities in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's. *Behavioural Brain Research, 15*, 229-238. IF<sub>2015</sub> 3,002

**Východiska:** Zaujímání perspektivy je schopnost představit si, jak vypadá scéna z jiného pohledu. Tato schopnost je narušena u pacientů s Alzheimerovou nemocí (AN).

**Cíle:** V této studii jsme porovnali schopnost zaujímání perspektivy při pohledu na scénu shora (overhead view) a z první osoby (first-person view) u pacientů s amnestickou mírnou kognitivní poruchou (aMCI) a demencí při AN.

**Metodologie:** Výkony 23 pacientů s demencí při AN a 38 pacientů s aMCI v nově vytvořené úloze APTT (z angl. Arena Perspective Taking Task), která užívá prostředí kruhové arény, byly porovnány s výkony 18 kognitivně nepostížených starších osob tvořících kontrolní skupinu. Dále byly výkony účastníků studie této nové úloze APTT porovnány s výkony ve standardním testu zaujímání perspektivy (RMTDS, z angl. Standardized Road-Map Test of Direction Sense).

**Výsledky:** Výkony skupiny pacientů s demencí při AN byly narušeny v obou verzích APTT, tedy při zaujímání perspektivy při pohledu na scénu shora a z první osoby, ale při pohledu shora bylo zaujímání perspektivy narušeno pouze u žen. Výkony aMCI skupiny byly narušeny při pohledu na scénu z první osoby, ne však při pohledu na scénu shora. Významné rozdíly mezi pohlavími byly nalezeny pouze ve verzi při pohledu shora, ne však při pohledu z první osoby. Výkony v RMTDS se shodovaly s výkony v obou verzích APTT, tedy výkony pacientů s aMCI byly v tomto testu narušeny, zároveň ženy byly v obou patientských skupinách méně přesné než muži. Použitím analýzy velikosti plochy pod křivkou dosáhla nejvyšší diskriminační schopnosti k odlišení pacientů s aMCI a demencí při AN od kognitivně nepostížených starších osob verze zaujímání perspektivy při pohledu z první osoby.

**Závěry:** Vzhledem ke zjištěnému charakteru narušení výkonů ve skupině aMCI a rozdílům ve výkonech mezi pohlavími naše výsledky naznačují odlišnost schopnosti zaujímání perspektivy při pohledu na scénu shora a z první osoby. Zaujímání perspektivy při pohledu na scénu z první osoby se jeví jako potenciálně důležitý neuropsychologický marker Alzheimerovy nemoci.

#### 9.2.4. Spatial navigation deficits in amnesic mild cognitive impairment with neuropsychiatric comorbidity

Keynejad, R., **Marková, H.\***, Šiffelová, K., Kumar, N., Vlček, K., Laczó, J., Migo, E., Hort, J., & Kopelman, M. (2018). Spatial navigation deficits in amnesic mild cognitive impairment with neuropsychiatric comorbidity. *Journal Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 25(2), 277-289. IF<sub>2017</sub> 1,845; \*korespondenční autor

**Cíle:** Zjistit, zda a jak neuropsychiatrická komorbidita ovlivňuje u pacientů s amnestickou mírnou kognitivní poruchou (aMCI) jejich výkon v testu prostorové orientace.

**Metody:** Do studie jsme zahrnuli pacienty s aMCI s (comMCI, n = 21) a bez (aMCI, n = 21) neuropsychiatrické komorbidity nebo abuzu alkoholu, kteří se vzájemně nelišili v celkové kognitivní výkonnosti. Dále jsme zahrnuli kognitivně nepostížené starší jedince (n = 22). Všichni jedinci byli vyšetřeni testem Mini-Mental State Examination a počítačovou verzí testu Hidden Goal Task zahrnující subtesty egocentrické, allocentrické orientace, včetně oddáleného vybavení pozice skrytého cíle.

**Výsledky:** V subtestu allocentrické orientace dosáhli pacienti s aMCI a comMCI významně horších výkonů ve srovnání s kognitivně nepostíženými staršími jedinci, ale obě skupiny pacientů se od sebe v tomto subtestu nelišily. Ačkoli pacienti s aMCI dosáhli významně horších výkonů v subtestu egocentrické orientace ve srovnání s kognitivně normálními staršími jedinci, měli v tomto subtestu významně lepší výkony ve srovnání s pacienty s comMCI.

**Závěry:** Navzdory rostoucí zátěži plynoucí z demence a rostoucí prevalenci neuropsychiatrických symptomů v populaci starších osob, pacienti s mírnou kognitivní poruchou a neuropsychiatrickou komorbiditou zůstávají málo prozkoumanou populací. Vzhledem ke skutečnosti, že jsou do studií často zahrnováni pouze pacienti s „čistou“ aMCI, narušení prostorové orientace nebo i jiných kognitivních funkcí může být u comMCI pacientů podceňováno. Naše výsledky poukazují na důležitost zohledňování kognitivních efektů psychiatrických chorob u pacientů s aMCI.

### 9.3. Cíl práce III, validizace testu prostorové orientace pro hodnocení efektu psychofarmak

#### 9.3.1. Scopolamine disrupts place navigation in rats and humans: a translational validation of the Hidden Goal Task in the Morris water maze and a real maze for humans

Laczó, J., **Markova, H.**, Lobellova, V., Gazova, I., Parizkova, M., Cerman, J., Nekovarova, T., Vales, K., Klovrzova, S., Harrison, J., Windisch, M., Vlcek, K., Svoboda, J., Hort, J., & Stuchlik, A. (2017). Scopolamine disrupts place navigation in rats and humans: a translational validation of the Hidden Goal Task in the Morris water maze and a real maze for humans. *Psychopharmacology*, 234(4), 535–547. IF<sub>2017</sub> 3,222

**Východiska:** Vývoj nových léků pro léčbu Alzheimerovy nemoci (AN) vyžaduje platná paradigmatata pro testování jejich efektivity a dále i senzitivní testy validizované v translačním výzkumu.

**Cíle:** Cílem bylo provést validizaci testu allocentrické orientace (place-navigation task), Hidden Goal Task (HGT), který vychází z paradigmatu Morrisova vodního bludiště (MWM, z anglického Morris Water Maze), a lze ho provést ve srovnatelných animálních a lidských protokolech.

**Metody:** Použili jsme skopolamin k vyvolání kognitivní dysfunkce napodobující kognitivní deficit při AN a donepezil, symptomatický lék pro AN, ke zhodnocení jeho potenciální schopnosti zvrátit skopolaminem navozenou kognitivní dysfunkci. Testovali jsme efekt skopolaminu a efekt kombinace skopolaminu a donepezilu na allocentrickou orientaci a tyto efekty jsme porovnali ve verzi HGT určené pro potkany a lidské dobrovolníky. Testování allocentrické orientace se skládalo ze 4 částí: nejprve byla provedena administrace HGT před podáním medikace, dále 2, 4 a 8 hodin po podání medikace u lidských dobrovolníků a 1, 2,5 a 5 hod po podání medikace u potkanů.

**Výsledky:** Skopolamin zhoršil výkon v allocentrické orientaci u potkanů i lidí. V animálním experimentu současné podání donepezilu zmírnilo negativní efekt skopolaminu. V lidském experimentu dosáhli dobrovolníci na kombinaci skopolaminu s donepezilem podobných výkonů jako dobrovolníci na placebo, což naznačuje částečně zmírňující efekt donepezilu.

**Závěry:** V úloze vycházející z paradigmatu Morrisova vodního bludiště způsobilo podání skopolaminu narušení allocentrické orientace, zatímco současné podání donepezilu zmírnilo tento efekt v porovnatelných animálních a lidských protokolech. Zkoumání vlivu skopolaminu a donepezilu na výkon v allocentrickou orientaci může být prováděno zároveň u zvířat a lidí. HGT tak může být vhodným a spolehlivým modelem pro translační výzkum i preklinické a klinické fáze farmakologických studií.

## 10. Diskuze k hypotézám dle cílů práce

### 10.1. Cíl práce I: povaha SKS u pacientů v riziku Alzheimerovy nemoci

V první studii **Subjective Cognitive Complaints in Cognitively Healthy Older Adults and Their Relationship to Cognitive Performance and Depressive Symptoms** jsme pomocí dotazníku QPC zjistili vysokou prevalenci SKS v populačním souboru kognitivně nepostižených starších osob. Alespoň jednu SKS v našem souboru referovalo 71 % jedinců a prevalence jednotlivých SKS se pohybovala v rozmezí od 4 % do 40 %. V dřívějších studiích se prevalence SKS v populaci starších osob pohybovala v rozmezí 10 % až 81 % (Glodzik-Sobanska et al., 2007; Jorm et al., 2004; Jungwirth et al., 2004). Je tedy zřejmé, že údaje o prevalenci SKS v populaci starších osob jsou obtížně generalizovatelné a velmi pravděpodobně se odvíjejí od konkrétního nástroje, jakým jsou stížnosti zjišťovány.

Počet stížností udávaných v dotazníku QPC v našem populačním souboru kognitivně nepostižených starších osob narůstal se zvyšujícím se věkem, což je v souladu s výsledky předchozích studií (Jonker, Launer, Hooijer, & Lindeboom, 1996; Snitz, Morrow, Rodriguez, Huber, & Saxton, 2008). Stejně jako v předchozí studii, která použila dotazník QPC (Thomas-Antérion, Honoré-Masson, & Laurent, 2006), jsme nezjistili souvislost celkového počtu SKS s výší dosaženého vzdělání ani s mužským či ženským pohlavím. Celkově však údaje o souvislosti SKS s demografickými charakteristikami v dřívějších studiích nebyly zcela jednotné. Ve studiích z populačního prostředí byl u kognitivně nepostižených starších osob vyšší počet referovaných SKS spojen s nižším vzděláním (Gagnon et al., 1994; Snitz et al., 2012) a ženským pohlavím (Gagnon et al., 1994; Tomita et al., 2014), zatímco ve studii z klinického prostředí byla přítomnost SKS spojena s vyšším vzděláním (van der Flier et al., 2004). Domníváme se, že nepřítomnost souvislosti mezi celkovým počtem SKS v dotazníku QPC, pohlavím a vzděláním v našem souboru může být dána obsahem položek. Je rovněž možné, že se na tomto výsledku podílela nízká variabilita nejvyššího dosaženého vzdělání v našem souboru.

Celkový počet SKS byl silněji spojen s depresivní symptomatologií než s kognitivními výkony. Velmi obdobně byl zjištěn silnější vztah mezi SKS a depresivní symptomatologií několika předchozími studiemi (Bassett & Folstein, 1993; Jorm et al., 2004; Montejó, Montenegro, Fernandez, & Maestu, 2011). Údaje o souvislosti SKS s kognitivními výkony jsou v předchozích průřezových studiích nejednotné. Pokud byl ve studiích nalezen vztah, jeho síla byla spíše slabá (Amariglio, Townsend, Grodstein,

Sperling, & Rentz, 2011; Balash et al., 2013; Jessen et al., 2007; Jungwirth et al., 2004; Snitz et al., 2008). Jedním z možných vysvětlení je, že v těchto studiích byly k objektivnímu zhodnocení kognitivní výkonnosti většinou použity pouze screeningové nástroje nedostatečně citlivé k velmi mírným kognitivním změnám, což mohlo vést k nízké variabilitě výkonů ve zkoumaném souboru. V naší studii byla administrována komplexní neuropsychologická baterie, statistická významnost souvislosti celkového počtu SKS s kognitivními výkony přesto zanikla poté, co byly analýzy kontrolovány pro depresivní symptomatologii. Zaměřili jsme se proto na jednotlivé specifické SKS.

*Změna v osobnosti a Omezení v denních aktivitách* byly stížnosti specificky spojené s vyšší mírou depresivní symptomatologie, zatímco *Dojem horší paměti v porovnání s vrstevníky* a *Obtíže s orientací v prostoru* byly stížnosti specificky spojené s horším paměťovým výkonem, ne však s depresivní symptomatologií. Stížnost na *Horší paměť v porovnání s vrstevníky* byla již dříve navržena jako stížnost naznačující vyšší pravděpodobnost přítomnosti preklinické AN (Jessen et al., 2014). Stížnost na *Obtíže s orientací v prostoru* byla navíc spjata s nižším skórem v testu MMSE a byla stížností nejméně zastoupenou (4 %). V jedné z předchozích studií byla stížnost na obtíže s orientací v prostoru také nejvzácnější stížností a rovněž u ní byla nalezena souvislost s nižším kognitivním výkonem (Amariglio et al., 2011). Narušení prostorové orientace je dnes již všobecně přijímáno jako jeden z velmi časných příznaků AN (Gazova et al., 2012; Lithfous et al., 2013). V souladu s předchozími studii naše výsledky naznačují, že stížnosti na *Horší paměť v porovnání s vrstevníky* a *Obtíže s orientací v prostoru* mohou u jinak kognitivně nepostižených starších osob odrážet velmi mírný kognitivní pokles, který přesahuje přirozené stárnutí.

V předchozích studiích byla nalezena souvislost také mezi stížností na *Změnu v paměti* a horším paměťovým výkonem (Amariglio et al., 2011). V našem souboru jsme však tento vztah nenalezli, *Změna v paměti* byla v našem souboru dokonce třetí nejčastější stížností (udána téměř jednou třetinou všech dotazovaných). Domníváme se tedy, že oproti původní představě *Změna v paměti* není stížností, která by specificky odrážela kognitivní pokles spjatý s patologickým stárnutím.

Tato studie byla prvním krokem k prozkoumání prevalence a distribuce celkového počtu i jednotlivých stížností uvedených v dotazníku QPC v populačním souboru kognitivně nepostižených starších osob. Její výsledky naznačují, že některé SKS jsou velmi pravděpodobně součástí přirozeného stárnutí, zatímco jiné mohou odrážet

kognitivní pokles spjatý s patologickým stárnutím a jejich přítomnost by tedy neměla být bagatelizována. Stížnosti typické pro počínající AN se však mohou v průběhu vývoje onemocnění měnit. Výsledky z této první studie nelze jednoduše přenést na soubor pacientů, kteří kvůli znepokojení nad SKS hledají lékařskou pomoc.

Navázali jsme proto druhou studií **Differences in subjective cognitive complaints between non-demented older adults from a memory clinic and the community**, jejímž cílem bylo prozkoumat prevalenci SKS v souboru pacientů s aMCI a SCD docházejících na klinické pracoviště v porovnání s věkově a vzdělanostně vázanými kognitivně nepostiženými dobrovolníky. Dále nás zajímalo, v jakém vztahu budou SKS k depresivní symptomatologii a kognitivním výkonům. Použitím dotazníku QPC se pacienti s SCD nelišili od pacientů s aMCI v celkovém počtu udávaných SKS, ani v počtu depresivních stížností na škále GDS-15. Obě klinické skupiny pacientů s aMCI a SCD, které kvůli SKS vyhledaly odbornou pomoc, udávaly dvakrát více SKS a třikrát více depresivních stížností, než kognitivně nepostižení dobrovolníci. Tyto výsledky tedy nepodpořily naši původní hypotézu, že se snižující se kognitivní výkonností se bude zvyšovat počet referovaných stížností na kontinuu od kognitivně nepostižených starších dobrovolníků po pacienty s aMCI.

Celkový počet stížností udávaný v QPC byl statisticky významně spojen s depresivní symptomatologií, ne však s kognitivními výkony, což je v souladu s některými předchozími studiemi (Jorm et al., 2004; Perrotin et al., 2017). Přestože obě klinické skupiny uváděly stejnou úroveň depresivní symptomatologie i SKS, z povahy diagnostických kategorií se mezi sebou lišily v kognitivních výkonech ve standardních neuropsychologických testech, které nejsou dostatečně citlivé k záchytu velmi mírného poklesu kognitivních funkcí u pacientů s SCD. Tímto lze vysvětlit, proč v našem souboru nebyl zjištěn vztah mezi celkovým počtem SKS a kognitivními výkony.

Kauzalita vztahu mezi SKS a depresivní symptomatologií u starších osob bez syndromu demence dosud nebyla zcela objasněna. Existují zde tři směry hypotéz. Na jedné straně mohou být SKS primárně důsledkem depresivní symptomatologie (Dubois et al., 2016). Vědomí kognitivního poklesu vzhledem k vlastní předchozí úrovni zároveň může být tím, co vede k depresivnímu prožívání (Jessen, 2014). Depresivní symptomatologie může být i nezávislou časnou manifestací probíhajících Alzheimerových neuropatologických procesů (Almeida et al., 2017; Singh-Manoux et al., 2017). Nedávno byly publikovány dvě longitudinální studie, jejichž výsledky

podpořily poslední z uvedených hypotéz (Almeida et al., 2017; Singh-Manoux et al., 2017). V těchto studiích deprese v průběhu dospělého života nezvyšovala riziko rozvoje syndromu demence ve stáří. Ve významně vyšším riziku rozvoje demence v průběhu následujících 5 let byli kognitivně nepostižení starší jedinci, u nichž se depresivní příznaky objevily nově ve vyšším věku. V jedné z průřezových studií (Perrotin et al., 2017) byla dále u lidí s SCD, kteří kvůli SKS vyhledali lékařskou pomoc, nalezena vyšší míra depresivní symptomatologie a atrofie hipokampů v porovnání s lidmi, kteří sice udávali stejnou úroveň SKS, ale nevyhledali kvůli nim lékařskou pomoc. Zdá se tedy, že depresivní symptomatologie, která se rozvine nově ve stáří, je skutečně samostatným prodromálním projevem neurodegenerativního procesu. Povaha naší studie na tuto otázku kauzality nedokáže odpovědět. V souvislosti s dosavadním poznáním se však domníváme, že naše výsledky nelze zjednodušit na pouhé vysvětlení, že SKS jsou pouze důsledkem depresivní symptomatologie.

Pacienti s SCD se v povaze specifických stížností více podobali pacientům s aMCI než kognitivně nepostiženým starším dobrovolníkům. Zvláštní pozornost jsme věnovali stížnostem na *Změnu v paměti a Dojem horší paměti v porovnání s vrstevníky*, neboť toto jsou stížnosti, které byly již dříve navrženy jako potenciálně vhodné k identifikaci osob v preklinickém nebo prodromálním stádiu AN (Jessen et al., 2014). V našem souboru byly obě stížnosti referovány s téměř nejvyšší četností oběma klinickými skupinami a významně častěji v porovnání se skupinou kognitivně nepostižených starších dobrovolníků.

*Dojem horší paměti v porovnání s vrstevníky* byl v našem souboru spojen s horším kognitivním výkonem. Tento vztah zůstal statisticky významný i po kontrole pro depresivní symptomatologii, statistické významnosti nedosáhl pouze při Bonferroniho korekci pro mnohočetná porovnání. Vzhledem k vysoké prevalenci této stížnosti u obou klinických skupin považujeme objevený vztah s kognitivním výkonem za významný výsledek. Domníváme se, že podporuje předpokládaný potenciál této stížnosti reflektovat i velmi mírné kognitivní změny.

*Změna v paměti* nebyla v našem souboru spojena s kognitivním výkonem. Navíc byla udávána třetinou kognitivně nepostižených starších dobrovolníků, stejně jako v naší předchozí studii. Domníváme se tedy, že stížnost na *Změnu v paměti* není vhodným kandidátem k tomu, aby odlišila kognitivní pokles při patologickém stárnutí od přirozeného. V jedné průřezové studii (Buckley et al., 2015) však stížnost na



progredující zhoršování paměti odlišila ve skupině kognitivně nepostižených starších osob jedince s vysokou náloží A $\beta$ , tedy pravděpodobně v preklinickém stádiu AN, od jedinců s nízkou náloží A $\beta$ . V jiné studii (Jessen et al., 2010), která byla longitudinální, byli ve významně vyšším riziku konverze do syndromu demence lidé, u kterých stížnost na zhoršující se paměť byla spjata s obavou, narozdíl od lidí, kteří sice zhoršující se paměť připustili, nebyli tím však znepokojeni. Domníváme se proto, že pouhá stížnost na změnu v paměti je z hlediska patologického stárnutí nespécifickou stížností. Rizikovou se stává, pokud je spjata s progresivní povahou a znepokojením.

Oproti našemu předpokladu další stížností udávanou významně častěji pacienti s SCD, než pacienti s aMCI a kognitivně nepostiženými staršími dobrovolníky byly *Obtíže s hledáním slov*. To se též projevilo jejím vztahem s lepším kognitivním výkonem. Naopak skupiny aMCI a kognitivně nepostižení starší dobrovolníci se v četnosti této stížnosti nelišily. V souladu s naší předchozí studií se tedy domníváme, že *Obtíže s hledáním slov* lze považovat za stížnost, která je běžnou součástí přirozeného stárnutí a nemusí nutně odrážet anomii, kterou u pacientů s AN obvykle pozorujeme spíše v pozdějších stádiích onemocnění (Pravata et al., 2016).

V souvislosti s výsledky naší předchozí studie byly dále v centru naší pozornosti *Obtíže s orientací v prostoru*. U kognitivně nepostižených starších osob z populace to byla stížnost nejméně zastoupená, specificky však odrážela nižší paměťový výkon a nikoli depresivní symptomatologii. V této studii byla rovněž jednou z nejméně zastoupených stížností, přesto však byla referována významně častěji oběma klinickými skupinami. Navzdory našemu předpokladu jsme v tomto souboru neobjevily její vztah s kognitivním výkonem. Podle nedávné studie představuje prostorová orientace samostatnou kognitivní doménu, která není při testování standardní neuropsychologickou baterií pokryta (Laczó et al., 2017). To by mohlo vysvětlit absenci vztahu s kognitivním výkonem v našem souboru.

Výsledky této druhé studie dále podporují skutečnost, že při hodnocení rizika kognitivní poruchy je vhodnější hodnotit specifické kognitivní stížnosti, než jejich celkový počet. Stížnost na *Změnu v paměti* se jeví jako nespécifická vzhledem k patologickému stárnutí, zatímco stížnost na *Horší paměť v porovnání s vrstevníky* může být užitečná pro identifikaci osob s velmi mírným kognitivním poklesem, který přesahuje přirozené stárnutí.

## 10.2. Cíl práce II: potenciál vybraných klinických a experimentálních neuropsychologických metod v diagnostice časných stádií kognitivního deficitu

### 10.2.1. Studie se zaměřením na Test kresby hodin (CDT)

Ve studii **Clock Drawing Test and the diagnosis of amnesic mild cognitive impairment: Can more detailed scoring systems do the work?** jsme se zaměřili na screeningový potenciál CDT k diagnostice aMCI. Naším cílem bylo porovnat tři skórovací systémy, které se vzájemně lišily v podrobnosti jejich škál (6-bodový dle Shulman et al., 1993; 16-bodový dle Babins et al., 2008; a 17-bodový dle Cohen et al., 2000). Dále jsme hodnotili užitečnost kombinovaného skóru CDT a MMSE. Jednoduchý 6-bodový skórovací systém v našem souboru nedokázal odlišit pacienty s aMCI od kognitivně nepostižených starších jedinců tvořících kontrolní skupinu. Komplexnější skórovací systémy byly mírně efektivnější. Při volbě screeningového cut-off skóru, kdy je maximalizována hodnota součtu senzitivity a specifity, jsme u komplexních skórovacích systémů zjistili vysoké hodnoty senzitivity (87,5 % pro systém dle Cohen et al., 2000, 95,8 % pro systém dle Babins et al, 2008), bylo to však za cenu velmi nízkých hodnot specifity (12,5 % pro systém dle Cohen et al, 2000, a 14,6 % pro systém dle Babins et al, 2008). Velmi obdobné výsledky byly zjištěny také pro MMSE, kde hodnota senzitivity byla totožná (87,5 %) jako u hodnocení CDT za pomoci systému dle Cohen et al. (2000). Hodnota specifity byla pro MMSE dokonce o něco vyšší (31,3 %; pro cut-off skór 29,5 bodů). Vysoká hodnota senzitivity je zásadní vlastností screeningového testu, přesto však ani hodnota specifity by neměla být příliš nízká, neboť potom vede k vysokému počtu falešně pozitivních výsledků. Celkově lze tedy říci, že oproti našemu předpokladu CDT není vhodnou screeningovou metodou k identifikaci časných stádií kognitivního deficitu, a to ani při použití komplexních skórovacích systémů.

Porovnání našich výsledků s výsledky předchozích studií nelze přímo provést. V některých studiích (Ladeira, Diniz, Nunes, & Forlenza, 2009; Nunes et al., 2008) jsou totiž uvedeny hodnoty senzitivity a specifity pouze pro jeden skór a autoři navíc nejsou jednotní, zda upřednostňují vyšší hodnotu senzitivity, nebo specifity. Kromě toho byli v některých studiích (Yamamoto et al., 2004) pacienti s MCI řazeni do jedné skupiny s pacienty s demencí, což přirozeně vedlo k vyšším hodnotám senzitivity a specifity.

Při použití kombinovaného skóru CDT (systém skórování dle Cohen et al., 2000) a MMSE bylo v souladu s naším předpokladem dosaženo uspokojivějších hodnot kombinace senzitivity i specifity pro zachycení kognitivního deficitu na úrovni syndromu aMCI. Bylo dosaženo vyšší hodnoty specifity (43,8 %), přičemž hodnota senzitivity zůstala vysoká (85,4 %; pro cut-off skór 43,5 bodů). CDT je komplexní zkouška hodnotící především zrakově-prostorové a exekutivní funkce, které MMSE hodnotí jen velmi okrajově, což pravděpodobně vysvětlí zlepšení diagnostické přesnosti, než jsou-li tyto metody použity samostatně. Ke srovnatelným výsledkům dospěla jedna z předchozích studií (Cacho et al., 2010). Pro screening časných stádií kognitivního deficitu se tedy jeví jako vhodnější použití kombinace CDT hodnoceného komplexním skórovacím systémem dle Cohen et al. (2000) a MMSE, než použití těchto metod samostatně.

Vzhledem k tomu, jak rozšířená screeningová metoda CDT je, a to nejen mezi neuropsychology, ale i mezi lékaři s a bez zkušenosti v kognitivní neurologii, kteří obvykle kresbu hodnotí kvalitativně bez použití kvantitativních skórovacích systémů, navázali jsme dále studií **Clock drawing test in screening for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment in clinical practice**. Naším cílem bylo porovnat diagnostickou přesnost subjektivního kategoriálního hodnocení CDT zkušenými a nezkušenými hodnotiteli k odlišení pacientů s aMCI a demencí při AN od kognitivně nepostižených starších osob. Dále jsme porovnávali diagnostickou přesnost subjektivního kategoriálního hodnocení CDT s komplexním skórovacím systémem dle Cohen et al. (2000).

Při spojení kategorií abnormální a podezřelá kresba do jedné vykazovali vysoké hodnoty senzitivity k detekci syndromu lehké demence při AN nejen neuropsychologové (89 %), ale i neurologové s i bez zkušenosti v kognitivní neurologii (79 % a 80 %), které lze považovat z hlediska skórování kresby za nezkušené hodnotitele. Neuropsychologové, pro které je hodnocení kreseb podle nejrůznějších skórovacích systémů rutinní záležitostí, dosáhli v souladu s naším očekáváním při subjektivním kategoriálním hodnocení nejvyšší hodnoty senzitivity také pro detekci syndromu aMCI (84 %), avšak jejich hodnota specifity byla podstatně nižší (47 %) v porovnání s oběma skupinami neurologů (62 % a 63 %). Není nám známa žádná předchozí studie, která by porovnávala subjektivní kategoriální hodnocení CDT napříč skupinami s odlišnou zkušeností s hodnocením kresebných testových metod.

V předchozích studiích dosud nebylo příliš pozornosti věnováno ani prostému zhodnocení efektivity subjektivního kategoriálního hodnocení CDT k detekci kognitivního deficitu různé tíže, přestože je v rutinní klinické praxi poměrně často využíváno. V jedné ze studií (Nair et al., 2010) hodnotili přesnost binárního hodnocení CDT (ano/ne) lékaři se specializací v oblasti demencí. Zjistili uspokojivé hodnoty senzitivity i specifity (75 % a 81 %) k odlišení pacientů s demencí od kognitivně nepostižených starších osob. V odlišení pacientů s MCI od kognitivně nepostižených osob bylo dosaženo stejně vysoké hodnoty specifity, hodnota senzitivity však byla podstatně nižší (47 %). V porovnání s naší studií byly jejich hodnoty senzitivity i specifity k detekci pacientů s demencí při AN uspokojivější, hodnoty senzitivity k odlišení pacientů s MCI od kognitivně nepostižených starších osob však byly podstatně nižší. V naší studii byly kresby hodnocené nejen kategoriemi normální/abnormální, mohly být ohodnoceny také kategorií „podezřelé z kognitivní poruchy“. Kresby, které byly hodnocené jako „podezřelé z kognitivní poruchy“ byly poté sdruženy do jedné skupiny s kresbami hodnocenými jako abnormální, což by mohlo vysvětlit námi dosaženou vyšší hodnotu senzitivity.

Oproti našemu očekávání hodnocení CDT komplexním skórovacím systémem dle Cohen et al. (2000) nevedlo ve srovnání se subjektivním kategoriálním hodnocením CDT k podstatnějšímu zlepšení diagnostické přesnosti k detekci kognitivního deficitu na úrovni syndromu demence ani aMCI. Senzitivita subjektivního kategoriálního hodnocení k detekci syndromu aMCI byla dokonce vyšší než senzitivita komplexního kvantitativního skórovacího systému. Jak již bylo naznačeno dříve (Mainland, Amodeo, & Shulman, 2014; Scanlan, Brush, Quijano, & Borson, 2002), je možné, že kvantitativní systém skórování nepokrývá veškeré jemné nuance ve výkonu, které neuropsychologové zachytí a zohlední při kvalitativním kategoriálním hodnocení.

Celkově lze tedy říci, že subjektivní kategoriální hodnocení CDT je vysoce senzitivní ke screeningu kognitivního deficitu na úrovni syndromu lehké demence, a to i nezkušenými hodnotiteli. Ve screeningu časnějšího stádia kognitivního deficitu bylo nejsenzitivnější subjektivní kategoriální hodnocení CDT neuropsychology, bylo to však doprovázeno vysokým počtem falešně pozitivních případů. Kvantitativní komplexní skórovací systém nepřinesl žádné výraznější zlepšení diagnostické přesnosti pro detekci aMCI v porovnání se subjektivním kategoriálním hodnocením.

### 10.2.2. Studie se zaměřením na testy zaujímání perspektivy

Ve studii **Perspective taking abilities in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease** jsme zkoumali schopnost zaujímat perspektivu při pohledu na scénu shora a z první osoby u pacientů s aMCI, s demencí při AN a kognitivně nepostižených starších osob jakožto kontrol. K tomuto účelu byla použita nová experimentální počítačová úloha APTT, jeden její subtest zahrnoval verzi pro pohled na scénu shora a druhý subtest zahrnoval pohled na scénu z perspektivy první osoby. Dále jsme použili standardní neuropsychologický test RMTDS, který umožňuje pouze pohled na scénu shora.

V souladu s naší hypotézou byla schopnost zaujímat perspektivu při pohledu na scénu shora i z pohledu první osoby narušena u pacientů s demencí při AN, jejichž výkony byly v obou subtestech APTT i v RMTDS významně horší v porovnání s kontrolní skupinou. Výsledky prokazující narušení schopnosti zaujmout perspektivu při pohledu na scénu shora jsou v souladu s předchozími studiemi, v nichž byla tato schopnost testována za použití RMTDS u pacientů s demencí při AN (Armstrong & Cloud, 1998; Rainville, Marchand, & Passini, 2002). Schopnosti zaujmout perspektivu při pohledu na scénu z první osoby u pacientů s demencí při AN nebyla v dřívějších studiích věnována pozornost a naše studie tedy přináší v této oblasti první výsledky. Dále jsme zjistili, že v APTT verzi s pohledem na scénu shora i v RMTDS dosahovaly významně horších výkonů ženy s demencí při AN v porovnání s muži s demencí při AN, zatímco v APTT verzi s pohledem na scénu z první osoby nebyl rozdíl mezi ženami a muži s demencí při AN zjištěn.

U pacientů s aMCI byla schopnost zaujímat perspektivu narušena při pohledu na scénu z první osoby a jejich výkony byly v subtestu APTT významně horší v porovnání s kontrolní skupinou. Toto zjištění je v souladu s výsledky předchozí studie (Pengas et al., 2010), která však do souboru zahrнула nejen pacienty s aMCI, ale navíc také pacienty s naMCI. V subtestu APTT při pohledu na scénu shora dosahovaly významně horších výkonů pouze ženy s aMCI, zatímco muži s aMCI se od kontrolní skupiny nelišili. Také v RMTDS dosahovaly významně horších výkonů v porovnání s kontrolní skupinou pouze ženy s aMCI. Je nám známa pouze jedna předchozí studie zkoumající schopnost zaujímat perspektivu při pohledu na scénu shora u pacientů s aMCI (Mapstone, Steffenella, & Duffy, 2003). V této studii nezjistili žádné rozdíly ve výkonech mezi pacienty s aMCI a kontrolní skupinou a případným rozdílům ve výkonech mezi muži a ženami se studie

nevěnovala. V jejich souboru pacientů s aMCI však byli zahrnuti pouze jedinci s izolovanou poruchou paměti (jednodoménová aMCI), zatímco v našem souboru byli zahrnuti také pacienti s narušením paměti a některé další kognitivní domény (vícedoménová aMCI), tedy s rozsáhlejším kognitivním deficitem.

Dříve již byly opakovaně publikovány rozdíly mezi zdravými muži a ženami v různých dílčích procesech zrakově-prostorových funkcí, konzistentně ve prospěch mužů (Parsons et al., 2004; Voyer, Voyer, & Bryden, 1995). V naší studii jsme ale rozdíly ve výkonech mezi muži a ženami v kontrolní skupině neprokázali. Je možné, že pro zdravé osoby jsou RMTDS i APTT jednoduché a případné rozdíly mezi pohlavími se zde neprojeví. Nasvědčuje tomu stropový efekt, který byl ve výkonech naší kontrolní skupiny patrný. Touto studií však rozšiřujeme dosavadní poznání o vlivu pohlaví na výkon v úlohách zaujímání perspektivy u skupin pacientů s kognitivním deficitem, čemuž dosud nebylo mnoho pozornosti věnováno. Jedno z možných vysvětlení, proč ženy z obou patientských skupin dosahovaly horších výkonů ve srovnání s muži, může poskytnout koncept kognitivní rezervy (Stern, 2009). Jsou-li mezi zdravými muži a ženami rozdíly ve strategiích řešení zrakově-prostorových úloh, konzistentně v neprospěch žen (Jordan, Wüstenberg, Heinze, Peters, & Jäncke, 2002; Thomsen et al., 2000), lze předpokládat, že zrakově-prostorové funkce žen budou celkově zranitelnější i v průběhu postupujícího neurodegenerativního onemocnění.

Naše studie přináší důkaz o rozdílné schopnosti zaujímat perspektivu při pohledu na scénu z první osoby a shora. APTT je experimentální počítačová metoda, která umožňuje obě tyto schopnosti přímo porovnat. Narušení schopnosti zaujímat perspektivu při pohledu na scénu z perspektivy první osoby bylo zjištěno nejen u pacientů s demencí při AN, ale i s aMCI, a proto se toto narušení jeví jako nadějný časný kognitivní marker pro detekci pacientů v riziku AN.

### 10.2.3. Studie se zaměřením na vliv neuropsychiatrické komorbiditě na výkon v testu prostorové orientace

Ve studii **Spatial navigation deficits in amnesic mild cognitive impairment with neuropsychiatric comorbidity** jsme zkoumali vliv neuropsychiatrické komorbiditě u pacientů s aMCI na výkon v testu prostorové orientace (HGT, Hidden Goal Task). V souladu s naším předpokladem pacienti s aMCI si bez neuropsychiatrické komorbiditě (comMCI a aMCI) dosahovali významně nižších výkonů v HGT ve srovnání

s kognitivně nepostiženými staršími jedinci tvořícími kontrolní skupinu, a to v subtestu pro egocentrickou i allocentrickou orientaci. Pacienti s comMCI dosahovali významně nižších výkonů v porovnání s pacienty s aMCI v HGT subtestu pro egocentrickou orientaci, přestože se mezi sebou nelišili v základních demografických, neuropsychologických charakteristikách ani v míře depresivní symptomatologie. Pacienti se mezi sebou nelišili ve výkonech v HGT subtestech pro allocentrickou orientaci a oddálené vybavení. Tyto výsledky naznačují, že přítomnost neuropsychiatrické komorbidity u syndromu aMCI je spjata s hlubším narušením egocentrické orientace, než je obvyklé, pokud člověk trpí „čistou“ aMCI.

Na základě dřívějších studií je známo, že egocentrický typ orientace závisí na funkci parieto-striatálních okruhů (Wolbers, Weiller, & Büchel, 2004), zatímco allocentrický typ orientace závisí na funkci meziotemporálních struktur (Burgess, Maguire, & O'Keefe, 2002; Nedelska et al., 2012) a bazálního telencefala (Kerbler et al., 2015). Naše výsledky naznačují, že současně probíhající neuropsychiatrické onemocnění může samostatně ovlivňovat prostorovou orientaci, potažmo ovlivňovat funkci mozkových struktur, které jsou pro prostorovou orientaci klíčové. U pacientů s aMCI je obvykle více narušen allocentrický typ orientace v porovnání s egocentrickým (Hort et al., 2007). Zároveň nejčastější příčina syndromu aMCI je AN (Petersen, 2004). Narušení cholinergního systému je jedním z časných charakteristických jevů u AN (Schliebs & Arendt, 2011) a může rovněž zodpovídat za narušení prostorové orientace u pacientů s aMCI (Kerbler et al., 2015). U současně probíhajících neuropsychiatrických onemocnění předpokládáme rozsáhlejší narušení neurotransmiterových systémů, včetně serotoninergního a dopaminergního systému (Gordon & Hen, 2004; Kapur & Mann, 1992; Mann, 1999; Noble, 1996). Tyto neurotransmitery se rovněž podílejí na regulaci kognitivních procesů (Oliveracortes, Anguianorodriguez, Lopezvazquez, & Alfaro, 2008), čímž bychom mohli vysvětlit komplexnější narušení prostorové orientace u skupiny comMCI, než u skupiny aMCI. Je rovněž možné, že se comMCI a aMCI skupiny lišily v rozsahu i lokalizaci maxima atrofie mozkové tkáně, přestože dosahovaly srovnatelných výsledků při zhodnocení celkové kognitivní výkonnosti. Tyto hypotézy bude nutno ověřit v dalších navazujících studiích.

Do skupiny comMCI byli zahrnuti pacienti s depresivní (n = 10), úzkostnou (n = 4), úzkostně-depresivní poruchou (n = 4) a s abuzem alkoholu (n = 3), skupina comMCI tedy byla poměrně heterogenní. Při porovnání výkonů podskupin comMCI byl trend

k mírně lepším výkonům u pacientů s komorbidní úzkostí v porovnání s ostatními podskupinami. Velmi malé velikosti jednotlivých podskupin však nedovolovaly zásadnější zobecnění a interpretaci těchto výsledků. Přesto však hlubší narušení prostorové orientace u pacientů s depresivní poruchou a abuzem alkoholu, než u pacientů s úzkostnou poruchou, lze předpokládat také na základě předchozích dílčích studií.

Studie zkoumající prostorovou orientaci za použití lidské analogie MWM u lidí s abuzem či závislostí na alkoholu nám nejsou známy. V nedávné animální studii se ale ukázalo, že chronický příjem alkoholu a s ním spjatý nedostatek thiaminu negativně ovlivňoval aktivitu acetylcholinesterázy a výkon v MWM (de Fátima Oliveira-Silva et al., 2015). U jinak zdravých jedinců, kterým byl experimentálně navozován stav úzkosti, dosahovali jedinci ve stavu úzkosti lepších výkonů v allocentrické orientaci při testování ve virtuálním MWM (Cornwell, Arkin, Overstreet, Carver, & Grillon, 2012). Lepší výkony byly navíc spjaty se změnou aktivitou v zadní části levého hipokampu. Naopak u pacientů s depresivní poruchou bylo za použití stejné virtuální úlohy v MWM zjištěno narušení allocentrické orientace spojené se změnou aktivitou v přední části hipokampu a parahipokampálním gyru (Cornwell et al., 2010). Vzhledem k těmto dílčím výsledkům se tedy jako další logický krok jeví systematické prozkoumání vztahu mezi jednotlivými neuropsychiatrickými poruchami, které se obvykle vyskytují ve vyšším věku, a narušením prostorové orientace.

Naše studie přináší jeden z prvních důkazů o vlivu neuropsychiatrické komorbidity u pacientů s aMCI na prostorovou orientaci. Naše výsledky naznačují, že u těchto pacientů je narušení prostorové orientace komplexnější a hlubší v porovnání s pacienty s aMCI bez neuropsychiatrické komorbidity. Dosud byli pacienti s neuropsychiatrickými komorbiditami ze studií zkoumajících prostorovou orientaci u lidí s AN či v riziku AN obvykle vyřazováni. V rutinní klinické praxi se však běžně setkáváme s pacienty, kteří jsou v riziku rozvoje AN a zároveň trpí dalším současně probíhajícím neuropsychiatrickým onemocněním. Výsledky naší studie naznačují, že obtíže s orientací v prostoru mohou být u těchto pacientů ještě výraznější a neměly by být podceňovány.



### 10.3. Cíl práce III: validizace testu prostorové orientace pro hodnocení efektu psychofarmak

Ve studii **Scopolamine disrupts place navigation in rats and humans: a translational validation of the Hidden Goal Task in the Morris water maze and real maze for humans** jsme pomocí obdobného animálního a lidského protokolu hodnotili vliv centrálně působícího antagonisty muskarinových acetylcholinových receptorů, skopolaminu, na výkon v testu prostorové orientace allocentrického typu a dále jsme hodnotili možnost zmírnění tohoto vlivu při podání inhibitoru acetylcholinesterázy.

Podání skopolaminu vedlo k významnému narušení allocentrické orientace u lidí i u potkanů. U potkanů však mělo současné přidání donepezilu jasný pozitivní efekt na proces učení a tato skupina dosahovala srovnatelného výkonu jako skupina, které bylo podáno placebo. Také v oddáleném vybavení se výkon této skupiny nelišil od výkonu skupiny, které bylo podáno placebo. U lidí byly výkony skupiny, které byl současně podán skopolamin a donepezil, v učící úloze i oddáleném vybavení na stejné úrovni jako výkony skupiny, které bylo podáno placebo. Tyto výsledky naznačují potenciálně zmírňující efekt donepezilu na skopolaminem navozené narušení prostorové orientace. Nicméně u potkanů při oddáleném vybavení a u lidí v učící úloze a oddáleném vybavení se výkony nelišily od výkonů skupin, kterým byl podán pouze skopolamin. Jasný zmírňující efekt donepezilu tedy prokázán nebyl.

K hodnocení allocentrické prostorové orientace jsme použili úlohu Hidden Goal Task (HGT), která byla vytvořena pro prostředí MWM a jeho lidskou variantu (BVA). Tímto způsobem lze vyšetřovat allocentrickou prostorovou orientaci zároveň u potkanů i lidských dobrovolníků a je také možné přímo porovnávat jejich výkony. Úlohy na allocentrickou orientaci dokáží velmi citlivě odhalit mírné narušení funkce hipokampů (Nedelska et al., 2012), jsou užitečné k odhalení kognitivních změn v časných stádiích AN (Hort et al., 2007) a byla prokázána jejich užitečnost také při monitorování efektu léčby inhibitory acetylcholinesterázy (Hort et al., 2014).

U potkanů jsme v souladu s naší hypotézou našli negativní vliv skopolaminu na allocentrickou orientaci. Skupina potkanů na placebo konzistentně dosahovala lepších výkonů než skupina na skopolaminu, a to ve procesu učení i v oddáleném vybavení. Nejhorších výkonů dosahovali potkani jednu hodinu po podání medikace, mírně lepších výkonů dosahovali 2,5 a 5 hodin po podání medikace. U lidí rovněž došlo k narušení prostorové orientace v důsledku podání skopolaminu. Na rozdíl od potkanů byl největší

efekt pozorován po 4 hodinách od podání medikace. Po 2 a 8 hodinách od podání medikace nebyl efekt skopolaminu na výkon zjevný. Tyto výsledky jsou v souladu s předchozími studii, podle kterých byl největší efekt skopolaminu pozorován po 3 nebo 5 hodinách od podání medikace (Fredrickson et al., 2008; Lim et al., 2015). V jiné studii, která vyšetřovala mladé zdravé dobrovolníky, se však efekt skopolaminu na prostorovou orientaci neprojevil a byla pozorována pouze snížená aktivita hipokampu, jehož funkce je pro allocentrickou orientaci nezbytná (Antonova et al., 2011). Pravděpodobné vysvětlení těchto negativních výsledků je, že testování bylo provedeno pouze 1,5 hodiny od podání medikace a dávka skopolaminu byla nižší, než v naší studii.

Současné podání skopolaminu a donepezilu u potkanů zlepšilo výkony v procesu učení, ne však v oddáleném vybavení. V procesu učení potkani dosahovali na kombinaci skopolaminu a donepezilu lepších výkonů než potkani, kteří byli pouze na skopolaminu, a srovnatelných výkonů jako potkani, kteří byli na placebo. Donepezil tedy měl pozitivní (zmírňující) efekt na skopolaminem navozené narušení prostorové orientace. V oddáleném vybavení jsme u potkanů pozorovali pouze významný rozdíl mezi výkony skupiny na skopolaminu a skupiny na placebo a přidáním donepezilu nedošlo ke zlepšení skopolaminem navozeného narušení prostorové orientace. Naše výsledky podporují výsledky předchozích studií. V jedné z nich rovněž zjistili pouze částečně zmírňující efekt donepezilu na skopolaminem navozené horšení výkonu v MWM a velmi obdobně nebyl přítomen žádný efekt donepezilu na výkon při oddáleném vybavení (Buccafusco et al., 2008). V jiných studiích byl rovněž pozorován zmírňující efekt donepezilu na skopolaminem navozené zhoršení výkonu v MWM, oddálené vybavení však v těchto studiích nebylo testováno (Chen, Xu, Li, & Wei, 2002; Takahata, Minami, Kusumoto, Shimazu, & Yoneda, 2005). Byla publikována i studie, ve které nebyl zmírňující efekt donepezilu prokázán ani na proces učení, ačkoli podávali různé dávky skopolaminu i donepezilu (Lindner et al., 2006). Přestože neprokázali efekt donepezilu na prostorovou orientaci, pozorovali jeho pozitivní vliv na výkon v jiných úlohách, především na psychomotorické tempo a pozornost.

Současné podání donepezilu a skopolaminu u lidí normalizovalo výkony v procesu učení i oddáleném vybavení a výkony této skupiny byly srovnatelné s výkony skupiny na placebo. Přesto však nebyl prokázán jasný zmírňující efekt donepezilu na prostorovou orientaci u lidí, neboť mezi výkonem skupiny na kombinaci skopolaminu a donepezilu a skupiny na skopolaminu nebyl statisticky významný rozdíl. Zmírňující efekt donepezilu

se podařilo prokázat v jedné nedávné studii, kde byl použit počítačový test orientace v bludišti (Snyder, Bednar, Cromer, & Maruff, 2005). V této studii však byla podána nižší dávka skopolaminu a podání donepezilu navíc o 3 hodiny předcházelo podání skopolaminu. Zmírňující efekt donepezilu se zde objevil až 7 hodin po podání skopolaminu. Tento efekt tedy nebylo možné v naší studii prokázat, neboť 8 hodin po podání medikace již výkon v prostorové orientaci u lidí nebyl skopolaminem ovlivněn. Kromě toho byl v naší studii skopolamin podán v dávce (0,6 mg), která již může navodit významné psychomotorické zpomalení a může mít sedativní účinek (Robbins et al., 1997). Tyto vedlejší účinky nejsou donepezilem ovlivnitelné, ale přitom mohou negativně ovlivnit prostorovou orientaci.

Přestože jsme se snažili vytvořit co nejvíce podobné protokoly pro lidský a animální experiment, nepodařilo se nám oba protokoly zcela sesynchronizovat. K výpočtu srovnatelných dávek medikace pro lidské dobrovolníky a potkany byla použita doporučení podle Reagan-Shaw a kolektivu (2008) a Shin a kolektivu (2010). Takto vypočítaná ideální dávka skopolaminu (0,03 mg/kg) však u potkanů neměla žádný vliv na výkon v prostorové orientaci a musela být proto navýšena (0,8 mg/kg) dle předchozích zkušeností z domácího pracoviště (Entlerova et al., 2013; Vales & Stuchlik, 2005). Odlišný byl i způsob podání medikace. U potkanů byl skopolamin i donepezil aplikován intraperitoneálně, zatímco u lidských dobrovolníků byl skopolamin podán sublingválně a donepezil perorálně. Následkem sublingválního a perorálního podání medikace může dojít ke změnám ve farmakokinetice, a tudíž k pomalejšímu vstřebávání podávaných látek v porovnání s peritoneální aplikací. Toto však bylo bráno v potaz již při plánování experimentů a byly tomu přizpůsobeny intervaly, v jakých testování po podání medikace probíhalo. Intervaly testování se tedy v lidském a animální protokolu mírně lišily, ale výsledky by tím neměly být zásadně ovlivněny.

Naše studie prokázala, že efekt skopolaminu a donepezilu na výkon v prostorové orientaci lze testovat zároveň u laboratorních zvířat i lidských dobrovolníků. Animální a lidská verze HGT testu, který je vytvořený pro prostředí MWM a jeho analogickou lidskou verzi (BVA), může být užitečným a spolehlivým nástrojem k měření účinnosti medikace ovlivňující prostorovou orientaci. Při testování léků v preklinické a klinické fázi vývoje léků je kognice obvykle hodnocena zcela odlišnými nástroji, což velmi pravděpodobně přispívá k nekonzistenci výsledků mezi jednotlivými fázemi hodnocení efektu léku. Tento přístup má potenciál vytvořit spolehlivý model pro translační výzkum

i preklinické a klinické fáze lékových studií a může tak napomoci ke snížení inkonzistencí v dosavadních výsledcích.

## **11. Závěry a přínos výsledků**

### Cíl práce I: povaha SKS u pacientů v riziku Alzheimerovy nemoci

#### Studie 1: Subjective Cognitive Complaints in Cognitively Healthy Older Adults and Their Relationship to Cognitive Performance and Depressive Symptoms

- V populačním souboru kognitivně nepostižených starších dobrovolníků počet referovaných stížností narůstal se zvyšujícím se věkem.
- V tomto souboru byly třemi nejčastějšími stížnostmi *Obtíže s hledáním slov*, *Obtíže vybavit si minulé události* a *Změna v paměti*. Tyto stížnosti nebyly spjaté s horším paměťovým výkonem ani s vyšší mírou depresivní symptomatologie, jeví se nám tedy jako součást přirozeného stárnutí.
- V téže populačním souboru jsme identifikovali stížnosti specificky spjaté s vyšší mírou depresivní symptomatologie (*Změna v osobnosti*, *Omezení v denních aktivitách*) a stížnosti specificky spjaté s horším paměťovým výkonem (*Horší paměť ve srovnání s vrstevníky*, *Obtíže s orientací v prostoru*), které považujeme za rizikové z hlediska rozvoje kognitivního deficitu.

#### Studie 2: Differences in subjective cognitive complaints between non-demented older adults from a memory clinic and the community

- Pacienti s SCD i s aMCI udávali v dotazníku QPC dvojnásobně více SKS a v 15-položkové Geriatrické škále deprese třikrát více stížností v porovnání s demograficky vázanými kognitivně nepostiženými dobrovolníky z populace.
- Pacienti s SCD byli v počtu i povaze udávaných SKS v dotazníku QPC podobnější pacientům s aMCI než demograficky vázaným kognitivně nepostiženým dobrovolníkům z populace.
- Stížnost na *Změnu v paměti* se jeví jako stížnost nespecifická pro patologické stárnutí, zatímco *Dojem horší paměti v porovnání s vrstevníky* se jeví jako stížnost potenciálně specifická pro velmi mírný kognitivní pokles.

### Souhrnný závěr a přínos těchto výsledků v souvislosti s cílem práce I:

- Hodnocení subjektivních kognitivních stížností pomocí dotazníku QPC se svou neinvazivností a časovou nenáročností jeví jako vhodný způsob úvodního hodnocení rizika kognitivního deficitu.
- Při hodnocení rizika rozvoje kognitivního deficitu je přínosnější posuzovat specifické stížnosti, než jejich množství, které je u kognitivně nepostižených starších osob spíše spjato s depresivní symptomatologií.

### Cíl práce II: potenciál vybraných klinických a experimentálních neuropsychologických metod v diagnostice časných stádií kognitivního deficitu

#### Studie 3: Clock Drawing Test and the diagnosis of amnesic mild cognitive impairment:

Can more detailed scoring systems do the work?

- Jednoduchý 6-bodový skórovací systém nebyl schopen v našem výzkumném souboru odlišit pacienty s aMCI od kognitivně nepostižených starších jedinců.
- Komplexní skórovací systémy byly efektivnější v odlišení pacientů s aMCI od kognitivně nepostižených starších osob (uspokojivé hodnoty senzitivity). Vzhledem k vysokému množství falešně pozitivních výsledků (nízké hodnotě specifity) přesto CDT není vhodným screeningovým nástrojem k identifikaci pacientů s aMCI.
- Použitím kombinovaného skóru CDT (skórovací systém dle Cohen et al., 2000) s MMSE bylo dosaženo lepších hodnot senzitivity a specifity k odlišení pacientů s aMCI od kognitivně nepostižených starších osob, než použitím CDT či MMSE jednotlivě. V případě, že není v klinické praxi k dispozici komplexní neuropsychologické vyšetření, lze pro screening kognitivního deficitu doporučit použití kombinovaného skóru CDT a MMSE.

#### Studie 4: Clock drawing test in screening for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment in clinical practice

- Při spojení kategorií abnormální a podezřelá kresba do jedné bylo subjektivní kategoriální hodnocení CDT vysoce senzitivní ve screeningu kognitivního deficitu na úrovni syndromu lehké demence i u nezkušených hodnotitelů.
- Ve screeningu časnějšího stádia kognitivního deficitu bylo nejsenzitivnější subjektivní kategoriální hodnocení CDT neuropsychology, bylo to však spojeno s vysokým počtem falešně pozitivních případů.
- Kvantitativní komplexní skórovací systém nepřinesl výraznější zlepšení diagnostické přesnosti pro diagnostiku MCI v porovnání se subjektivním kategoriálním hodnocením zkušenými hodnotiteli.

Studie 5: Perspective taking abilities in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease

- Zaujímání perspektivy při pohledu na scénu z perspektivy první osoby a shora jsou pravděpodobně dvě samostatné kognitivní schopnosti a APTT je experimentální počítačová metoda, která umožňuje tyto dvě schopnosti přímo porovnat.
- Narušení schopnosti zaujmout perspektivu při pohledu na scénu z perspektivy první osoby bylo zjištěno nejen u pacientů s demencí při AN, ale i s aMCI a jeví se tak jako nadějný časný kognitivní marker pro diagnostiku pacientů v riziku AN.

Studie 6: Spatial navigation deficits in amnesic mild cognitive impairment with neuropsychiatric comorbidity

- Narušení prostorové orientace bylo u pacientů s aMCI a současným neuropsychiatrickým onemocněním více vyjádřené než u pacientů s aMCI bez neuropsychiatrického onemocnění.
- Naše výsledky poukazují na důležitost zohledňování vlivu neuropsychiatrických onemocnění na kognitivní funkce u pacientů s aMCI.

Cíl práce III: validizace experimentální neuropsychologické metody pro hodnocení efektu psychofarmak

Studie 7: Scopolamine disrupts place navigation in rats and humans: a translational validation of the Hidden Goal Task in the Morris water maze and a real maze for humans

- Efekt skopolaminu a donepezilu na výkon v prostorové orientaci lze testovat zároveň u laboratorních zvířat i lidských dobrovolníků.
- Animální a lidská verze HGT testu, který je vytvořený pro prostředí MWM a jeho analogickou lidskou verzi (BVA), může být užitečným a spolehlivým nástrojem k měření vlivu medikace na prostorovou orientaci.
- Tento přístup má potenciál vytvořit spolehlivý model pro translační výzkum i preklinické a klinické fáze lékových studií a může tak napomoci ke snížení inkonzistencí v dosavadních výsledcích.

## 12. Použitá literatura

- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's and Dementia*, 7(3), 270–279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Allegri, R. F., Sarasola, D., Serrano, C. M., Taragano, F. E., Arizaga, R. L., Butman, J., & Loñ, L. (2006). Neuropsychiatric symptoms as a predictor of caregiver burden in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2(1), 105–110.
- Almeida, O. P., Hankey, G. J., Yeap, B. B., Golledge, J., & Flicker, L. (2017). Depression as a modifiable factor to decrease the risk of dementia. *Translational Psychiatry*, 7(5), e1117. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.90>
- Alzheimer's Disease International. (2018). *World Alzheimer Report 2018*. London.
- Amariglio, R. E., Becker, J. A., Carmasin, J., Wadsworth, L. P., Lorus, N., Sullivan, C., ... Rentz, D. M. (2012). Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal older individuals. *Neuropsychologia*, 50(12), 2880–2886. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.08.011>
- Amariglio, R. E., Mormino, E. C., Pietras, A. C., Marshall, G. A., Vannini, P., Johnson, K. A., ... Rentz, D. M. (2015). Subjective cognitive concerns, amyloid- $\beta$ , and neurodegeneration in clinically normal elderly. *Neurology*, 85(1), 56–62. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001712>
- Amariglio, R. E., Townsend, M. K., Grodstein, F., Sperling, R. A., & Rentz, D. M. (2011). Specific subjective memory complaints in older persons may indicate poor cognitive function. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(9), 1612–1617. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03543.x>
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Antonova, E., Parslow, D., Brammer, M., Simmons, A., Williams, S., Dawson, G. R., & Morris, R. (2011). Scopolamine disrupts hippocampal activity during allocentric spatial memory in humans: an fMRI study using a virtual reality analogue of the Morris Water Maze. *Journal of Psychopharmacology*, 25(9), 1256–1265. <https://doi.org/10.1177/0269881110379285>
- Apostolova, L. G., & Cummings, J. L. (2008). Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 25(2), 115–126. <https://doi.org/10.1159/000112509>
- Armstrong, C. L., & Cloud, B. (1998). The emergence of spatial rotation deficits in dementia and normal aging. *Neuropsychology*, 12(2), 208–217.
- Babins, L., Slater, M.-E., Whitehead, V., & Chertkow, H. (2008). Can an 18-point clock-drawing scoring system predict dementia in elderly individuals with mild cognitive impairment? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(2), 173–186. <https://doi.org/10.1080/13803390701336411>
- Baddeley. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 417–423.
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255(5044), 556–559.
- Baddely, A. D. (2000). Short-term and working memory. In E. Tulving, F. I. M. Craik, & Eds (Eds.), *The Oxford Handbook of Memory*. Oxford: Oxford University Press.
- Baddely, A. D., & Hitch, G. J. (1974). Working memory. In G. H. Bower & Eds (Eds.), *The*

- psychology of learning and motivation, Vol. 8.* London: Academic Press.
- Balash, Y., Mordechovich, M., Shabtai, H., Giladi, N., Gurevich, T., & Korczyn, A. D. (2013). Subjective memory complaints in elders: depression, anxiety, or cognitive decline? *Acta Neurologica Scandinavica*, 127(5), 344–350. <https://doi.org/10.1111/ane.12038>
- Balota, D. A., Dolan, P. O., & Duchek, J. M. (2000). Memory changes in healthy older adults. In E. Tulving, F. I. M. Craik, & Eds. (Eds.), *The Oxford Handbook of Memory*. Oxford: Oxford University Press.
- Bartolini, L., Risaliti, R., & Pepeu, G. (1992). Effect of scopolamine and nootropic drugs on rewarded alternation in a T-maze. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 43(4), 1161–1164.
- Bassett, S. S., & Folstein, M. F. (1993). Memory complaint, memory performance, and psychiatric diagnosis: a community study. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 6(2), 105–111.
- Benedict, R. (1997). *Brief Visuospatial Memory Test - Revised*. PAR, Inc.
- Bezdicek, O., Michalec, J., Nikolai, T., Havrankova, P., Roth, J., Jech, R., & Ruzicka, E. (2015). Clinical Validity of the Mattis Dementia Rating Scale in Differentiating Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease and Normative Data. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 39(5–6), 303–311. <https://doi.org/10.1159/000375365>
- Bezdicek, O., Stepankova, H., Motak, L., Axelrod, B. N., Woodard, J. L., Preiss, M., ... Poreh, A. (2014). Czech version of Rey Auditory Verbal Learning test: Normative data. *Aging Neuropsychology and Cognition*, 21(6), 693–721. <https://doi.org/10.1080/13825585.2013.865699>
- Bezdicek, O., Sulc, Z., Nikolai, T., Stepankova, H., Kopecek, M., Jech, R., & Růžička, E. (2017). A parsimonious scoring and normative calculator for the Parkinson's disease mild cognitive impairment battery. *The Clinical Neuropsychologist*, 31(6–7), 1231–1247. <https://doi.org/10.1080/13854046.2017.1293161>
- Blake, R. V., Wroe, S. J., Breen, E. K., & McCarthy, R. A. (2000). Accelerated forgetting in patients with epilepsy: evidence for an impairment in memory consolidation. *Brain*, 123 Pt 3, 472–483.
- Blumenfeld, H. (2010). Higher-Order Cerebral Function. In *Neuroanatomy through Clinical Cases, Second Edition*. Sunderland, MA: Sinauer Associates, Inc.
- Bondi, M. W., Edmonds, E. C., Jak, A. J., Clark, L. R., Delano-Wood, L., McDonald, C. R., ... Salmon, D. P. (2014). Neuropsychological criteria for mild cognitive impairment improves diagnostic precision, biomarker associations, and progression rates. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42(1), 275–289. <https://doi.org/10.3233/JAD-140276>
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological Staging of Alzheimer-Related Changes. *Acta Neuropathol.*, 82, 239–259.
- Brodsky, H., & Moore, C. M. (1997). The Clock Drawing Test for dementia of the Alzheimer's type: A comparison of three scoring methods in a memory disorders clinic. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 12(6), 619–627.
- Brooks, B. L., Iverson, G. L., Feldman, H. H., & Holdnack, J. A. (2009). Minimizing Misdiagnosis: Psychometric Criteria for Possible or Probable Memory Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 27(5), 439–450. <https://doi.org/10.1159/000215390>
- Buccafusco, J. J., Terry, A. V., Webster, S. J., Martin, D., Hohnadel, E. J., Bouchard, K. A., & Warner, S. E. (2008). The scopolamine-reversal paradigm in rats and monkeys: the



- importance of computer-assisted operant-conditioning memory tasks for screening drug candidates. *Psychopharmacology*, 199(3), 481–494. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-0887-8>
- Buckley, R. F., Ellis, K. A., Ames, D., Rowe, C. C., Lautenschlager, N. T., Maruff, P., ... Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle Study of Ageing (AIBL) Research Group. (2015). Phenomenological characterization of memory complaints in preclinical and prodromal Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 29(4), 571–581. <https://doi.org/10.1037/neu0000156>
- Burgess, N., Maguire, E. A., & O'Keefe, J. (2002). The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*, 35(4), 625–641.
- Cacho, J., Benito-León, J., García-García, R., Fernández-Calvo, B., Vicente-Villardón, J. L., & Mitchell, A. J. (2010). Does the combination of the MMSE and clock drawing test (mini-clock) improve the detection of mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment? *Journal of Alzheimer's Disease*, 22(3), 889–896.
- Cantero, J. L., Iglesias, J. E., Van Leemput, K., & Atienza, M. (2016). Regional Hippocampal Atrophy and Higher Levels of Plasma Amyloid-Beta Are Associated With Subjective Memory Complaints in Nondemented Elderly Subjects. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 71(9), 1210–1215. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw022>
- Chen, Z., Xu, A.-J., Li, R., & Wei, E.-Q. (2002). Reversal of scopolamine-induced spatial memory deficits in rats by TAK-147. *Acta Pharmacologica Sinica*, 23(4), 355–360.
- Chow, T. W., & Cummings, J. L. (2007). Frontal-Subcortical Circuits. In B. L. Miller & J. L. Cummings (Eds.), *The Human Frontal Lobes. Functions and Disorders (2nd edition)*. New York and London: The Guilford Press.
- Cohen, M. J., Ricci, C. A., Kibby, M. Y., & Edmonds, J. E. (2000). Developmental progression of clock face drawing in children. *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 6(1), 64–76. [https://doi.org/10.1076/0929-7049\(200003\)6:1;1-B;FT064](https://doi.org/10.1076/0929-7049(200003)6:1;1-B;FT064)
- Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. L. (2008). The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron*, 58(3), 306–324. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.04.017>
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(3), 201–215. <https://doi.org/10.1038/nrn755>
- Corkin, S. (2014). *Permanent Present Tense, the man with no memory, and what he taught the world*. London: Penguin Books.
- Cornwell, B. R., Arkin, N., Overstreet, C., Carver, F. W., & Grillon, C. (2012). Distinct contributions of human hippocampal theta to spatial cognition and anxiety. *Hippocampus*, 22(9), 1848–1859. <https://doi.org/10.1002/hipo.22019>
- Cornwell, B. R., Salvatore, G., Colon-Rosario, V., Latov, D. R., Holroyd, T., Carver, F. W., ... Grillon, C. (2010). Abnormal hippocampal functioning and impaired spatial navigation in depressed individuals: evidence from whole-head magnetoencephalography. *The American Journal of Psychiatry*, 167(7), 836–844. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09050614>
- Crook, T., Bartus, R. T., Ferris, S. H., Whitehouse, P., Cohen, G. D., & Gershon, S. (1986). Age-associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change — report of a national institute of mental health work group. *Developmental Neuropsychology*, 2(4), 261–276. <https://doi.org/10.1080/87565648609540348>

- Crutch, S. J., Lehmann, M., Schott, J. M., Rabinovici, G. D., Rossor, M. N., & Fox, N. C. (2012). Posterior cortical atrophy. *The Lancet. Neurology*, *11*(2), 170–178. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70289-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70289-7)
- Cummings, J. L., & Miller, B. L. (2007). Conceptual and Clinical Aspects of the Frontal Lobes. In B. L. Miller & J. L. Cummings (Eds.), *The Human Frontal Lobes. Functions and Disorders (2nd edition)*. New York and London: The Guilford Press.
- de Fátima Oliveira-Silva, I., Pereira, S. R. C., Fernandes, P. A., Ribeiro, A. F., Pires, R. G. W., & Ribeiro, A. M. (2015). Mild Thiamine Deficiency and Chronic Ethanol Consumption Modulate Acetylcholinesterase Activity Change and Spatial Memory Performance in a Water Maze Task. *Journal of Molecular Neuroscience*, *55*(1), 217–226. <https://doi.org/10.1007/s12031-014-0306-7>
- Della Sala, S., Parra, M. A., Fabi, K., Luzzi, S., & Abrahams, S. (2012). Short-term memory binding is impaired in AD but not in non-AD dementias. *Neuropsychologia*, *50*(5), 833–840. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.01.018>
- Dickerson, B. C., Goncharova, I., Sullivan, M. P., Forchetti, C., Wilson, R. S., Bennett, D. A., ... DeToledo-Morrell, L. (2001). MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *22*(5), 747–754.
- Dubois, B., & Albert, M. L. (2004). Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurology*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00710-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00710-0)
- Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., ... Proceedings of the Meeting of the International Working Group (IWG) and the American Alzheimer's Association on "The Preclinical State of AD"; July 23, 2015; Washington DC, USA. (2016). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia*, *12*(3), 292–323. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>
- Ehreke, L., Luppá, M., König, H. H., & Riedel-Heller, S. G. (2010). Is the Clock Drawing Test a screening tool for the diagnosis of mild cognitive impairment? A systematic review. *International Psychogeriatrics*, *22*(1), 56.
- Entlerova, M., Lobellova, V., Hatalova, H., Zemanova, A., Vales, K., & Stuchlik, A. (2013). Comparison of Long-Evans and Wistar rats in sensitivity to central cholinergic blockade with scopolamine in two spatial tasks: an active place avoidance and the Morris water maze. *Physiology & Behavior*, *120*, 11–18. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.06.024>
- Eysenck, M. W., & Keane, M. T. (2010). *Cognitive Psychology, A Student's Handbook* (Sixth Edit). Hove and New York: Psychology Press, Taylor & Francis Group.
- Frankland, P. W. (2004). The Involvement of the Anterior Cingulate Cortex in Remote Contextual Fear Memory. *Science*, *304*(5672), 881–883. <https://doi.org/10.1126/science.1094804>
- Fredrickson, A., Snyder, P. J., Cromer, J., Thomas, E., Lewis, M., & Maruff, P. (2008). The use of effect sizes to characterize the nature of cognitive change in psychopharmacological studies: an example with scopolamine. *Human Psychopharmacology*, *23*(5), 425–436. <https://doi.org/10.1002/hup.942>
- Gabryelewicz, T., Styczynska, M., Luczywek, E., Barczak, A., Pfeffer, A., Androsiuk, W., ... Barcikowska, M. (2007). The rate of conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *22*(6), 563–567. <https://doi.org/10.1002/gps.1716>
- Gagnon, M., Dartigues, J. F., Mazaux, J. M., Dequae, L., Letenneur, L., Giroire, J. M., & Barberger-Gateau, P. (1994). Self-reported memory complaints and memory performance in elderly French community residents: results of the PAQUID

- Research Program. *Neuroepidemiology*, 13(4), 145–154.
- Gallistel, C. R. (1990). *The Organization of Learning*. Cambridge: The MIT Press.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., ... Winblad, B. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet*, 367(9518), 1262–1270. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68542-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68542-5)
- Gavett, B. E., Ashendorf, L., & Gurnani, A. S. (2015). Reliable Change on Neuropsychological Tests in the Uniform Data Set. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 21(07), 558–567. <https://doi.org/10.1017/S1355617715000582>
- 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. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2012.00016>
- Glodzik-Sobanska, L., Reisberg, B., De Santi, S., Babb, J. S., Pirraglia, E., Rich, K. E., ... de Leon, M. J. (2007). Subjective memory complaints: presence, severity and future outcome in normal older subjects. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24(3), 177–184. <https://doi.org/10.1159/000105604>
- Goodale, M. A., Króliczak, G., & Westwood, D. A. (2005). Dual routes to action: contributions of the dorsal and ventral streams to adaptive behavior. *Progress in brain research*, 149, 269–283. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(05\)49019-6](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(05)49019-6)
- Goodale, M. A., & Milner, A. D. (1992). Separate visual pathways for perception and action. *Trends in Neurosciences*, 15(1), 20–25.
- Gordon, J. A., & Hen, R. (2004). The serotonergic system and anxiety. *Neuromolecular Medicine*, 5(1), 27–40. <https://doi.org/10.1385/NMM:5:1:027>
- Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F., ... Grossman, M. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76(11), 1006–1014. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821103e6>
- Graham, J. E., Rockwood, K., Beattie, B. L., Eastwood, R., Gauthier, S., Tuokko, H., & McDowell, I. (1997). Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet*, 349(9068), 1793–1796. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)01007-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)01007-6)
- Gunning-Dixon, F. M., Brickman, A. M., Cheng, J. C., & Alexopoulos, G. S. (2009). Aging of cerebral white matter: a review of MRI findings. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 24(2), 109–117. <https://doi.org/10.1002/gps.2087>
- Gunning-Dixon, F. M., Head, D., McQuain, J., Acker, J. D., & Raz, N. (1998). Differential aging of the human striatum: a prospective MR imaging study. *American Journal of Neuroradiology*, 19(8), 1501–1507.
- Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M.-B., & Moser, E. I. (2005). Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, 436(7052), 801–806. <https://doi.org/10.1038/nature03721>
- Halliday, G. M., Holton, J. L., Revesz, T., & Dickson, D. W. (2011). Neuropathology underlying clinical variability in patients with synucleinopathies. *Acta Neuropathologica*, 122(2), 187–204. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0852-9>
- Hampel, H., Mesulam, M.-M., Cuello, A. C., Farlow, M. R., Giacobini, E., Grossberg, G. T., ... Khachaturian, Z. S. (2018). The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*, 141(7), 1917–1933. <https://doi.org/10.1093/brain/awy132>
- Harley, T. A. (2008). *The psychology of language: From data do theory (3rd edition)*. Hove, UK: Psychology Press.
- Head, D., Buckner, R. L., Shimony, J. S., Williams, L. E., Akbudak, E., Conturo, T. E., ...

- Snyder, A. Z. (2004). Differential vulnerability of anterior white matter in nondemented aging with minimal acceleration in dementia of the Alzheimer type: evidence from diffusion tensor imaging. *Cerebral Cortex*, *14*(4), 410–423.
- Hedden, T., & Gabrieli, J. D. E. (2004). Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nature Reviews. Neuroscience*, *5*(2), 87–96. <https://doi.org/10.1038/nrn1323>
- Hollands, S., Lim, Y. Y., Buckley, R., Pietrzak, R. H., Snyder, P. J., Ames, D., ... Maruff, P. (2015). Amyloid- $\beta$  related memory decline is not associated with subjective or informant rated cognitive impairment in healthy adults. *Journal of Alzheimer's Disease*, *43*(2), 677–686. <https://doi.org/10.3233/JAD-140678>
- Horáková, K., Štěpánková, H., Bezdíček, O., & Kopeček, M. (2017). Kontrolované učení ve starším věku. *Československá psychologie*, *61*(3), 213–229.
- Hort, J., Andel, R., Mokrisova, I., Gazova, I., Amlerova, J., Valis, M., ... Laczó, J. (2014). Effect of donepezil in Alzheimer disease can be measured by a computerized human analog of the Morris water maze. *Neuro-Degenerative Diseases*, *13*(2–3), 192–196. <https://doi.org/10.1159/000355517>
- Hort, J., Laczó, J., Vyhnálek, M., Bojar, M., Bures, J., & Vlcek, K. (2007). Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(10), 4042–4047. <https://doi.org/10.1073/pnas.0611314104>
- Hort, J., Rusina, R., & kol. (2007). Paměť a její poruchy. Paměť z hlediska neurovědního a klinického. Praha: Maxdorf Jessenius.
- Hummelová-Fanfrdlová, Z., Rektorová, I., Sheardová, K., Bartoš, A., Línek, V., Ressler, P., ... Hort, J. (2009). Česká adaptace Addenbrookského kognitivního testu (Addenbrookes Cognitive Examination). *Československá Psychologie*, *4*, 376–388.
- Iaria, G., Petrides, M., Dagher, A., Pike, B., & Bohbot, V. D. (2003). Cognitive strategies dependent on the hippocampus and caudate nucleus in human navigation: variability and change with practice. *The Journal of Neuroscience*, *23*(13), 5945–5952.
- Iverson, G. L., Brooks, B. L., & Holdnack, J. A. (2012). Evidence-based neuropsychological assessment following work-related injury. In S. S. Bush & G. L. Iverson (Eds.), *Neuropsychological Assessment of Work-Related Injuries* (pp. 360–400). New York: Guilford Press.
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., ... Silverberg, N. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *14*(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., ... Trojanowski, J. Q. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *The Lancet. Neurology*, *12*(2), 207–216. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70291-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70291-0)
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., ... Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology*, *9*(1), 119–128. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70299-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70299-6)
- Jak, A. J., Bondi, M. W., Delano-Wood, L., Wierenga, C., Corey-Bloom, J., Salmon, D. P., & Delis, D. C. (2009). Quantification of five neuropsychological approaches to defining mild cognitive impairment. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *17*(5), 368–375. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31819431d5>

- Jessen, F. (2014). Subjective and objective cognitive decline at the pre-dementia stage of Alzheimer's disease. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, S3-7. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0539-z>
- Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., ... Wagner, M. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 10(6), 844–852. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>
- Jessen, F., Wiese, B., Bachmann, C., Eifflaender-Gorfer, S., Haller, F., Kölsch, H., ... Bickel, H. (2010). Prediction of dementia by subjective memory impairment: effects of severity and temporal association with cognitive impairment. *Archives of General Psychiatry*, 67(4), 414–422. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.30>
- Jessen, F., Wiese, B., Cvetanovska, G., Fuchs, A., Kaduszkiewicz, H., Kölsch, H., ... Bickel, H. (2007). Patterns of subjective memory impairment in the elderly: association with memory performance. *Psychological Medicine*, 37(12), 1753–1762. <https://doi.org/10.1017/S0033291707001122>
- Jicha, G. A., Parisi, J. E., Dickson, D. W., Johnson, K., Cha, R., Ivnik, R. J., ... Petersen, R. C. (2006). Neuropathologic Outcome of Mild Cognitive Impairment Following Progression to Clinical Dementia. *Archives of Neurology*, 63(5), 674. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.5.674>
- Jonker, C., Geerlings, M. I., & Schmand, B. (2000). Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(11), 983–991.
- Jonker, C., Launer, L. J., Hooijer, C., & Lindeboom, J. (1996). Memory complaints and memory impairment in older individuals. *Journal of the American Geriatrics Society*, 44(1), 44–49.
- Jordan, K., Wüstenberg, T., Heinze, H. J., Peters, M., & Jäncke, L. (2002). Women and men exhibit different cortical activation patterns during mental rotation tasks. *Neuropsychologia*, 40(13), 2397–2408.
- Jorm, A. F., Butterworth, P., Anstey, K. J., Christensen, H., Easteal, S., Maller, J., ... Sachdev, P. (2004). Memory complaints in a community sample aged 60-64 years: associations with cognitive functioning, psychiatric symptoms, medical conditions, APOE genotype, hippocampus and amygdala volumes, and white-matter hyperintensities. *Psychological Medicine*, 34(8), 1495–1506.
- Jungwirth, S., Fischer, P., Weissgram, S., Kirchmeyr, W., Bauer, P., & Tragl, K.-H. (2004). Subjective memory complaints and objective memory impairment in the Vienna-Transdanube aging community. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(2), 263–268.
- Jungwirth, S., Zehetmayer, S., Hinterberger, M., Tragl, K. H., & Fischer, P. (2012). The validity of amnesic MCI and non-amnesic MCI at age 75 in the prediction of Alzheimer's dementia and vascular dementia. *International Psychogeriatrics*, 24(6), 959–966. <https://doi.org/10.1017/S1041610211002870>
- Kapur, S., & Mann, J. J. (1992). Role of the dopaminergic system in depression. *Biological Psychiatry*, 32(1), 1–17.
- Keller, O. (2014). Onemocnění motorického neuronu. In R. Rusina, R. Matěj (Eds.), & Kolektiv, *Neurodegenerativní onemocnění* (pp. 225-232). Praha: Mladá fronta a.s.
- Kerbler, G. M., Nedelska, Z., Fripp, J., Laczó, J., Vyhnalek, M., Lisý, J., ... Coulson, E. J. (2015). Basal Forebrain Atrophy Contributes to Allocentric Navigation Impairment in Alzheimer's Disease Patients. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7, 185. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00185>

- Kiernan, M. C., Vucic, S., Cheah, B. C., Turner, M. R., Eisen, A., Hardiman, O., ... Zoing, M. C. (2011). Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*, 377(9769), 942–955. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61156-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61156-7)
- Killiany, R. J., Gomez-Isla, T., Moss, M., Kikinis, R., Sandor, T., Jolesz, F., ... Albert, M. S. (2000). Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 47(4), 430–439.
- Carillo-Mora, P., Luna, R., & Colín-Barenqua, L. C. (2014). Amyloid Beta: Multiple Mechanisms of Toxicity and Only Some Protective Effects? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 795375. <https://doi.org/10.1155/2014/795375>
- Knight, R. G., McMahon, J., Skeaff, C. M., & Green, T. J. (2007). Reliable Change Index scores for persons over the age of 65 tested on alternate forms of the Rey AVLT. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(4), 513–518. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.03.005>
- Kopecek, M., Stepankova, H., Lukavsky, J., Ripova, D., Nikolai, T., & Bezdicek, O. (2017). Montreal cognitive assessment (MoCA): Normative data for old and very old Czech adults. *Applied Neuropsychology. Adult*, 24(1), 23–29. <https://doi.org/10.1080/23279095.2015.1065261>
- Koppara, A., Frommann, I., Polcher, A., Parra, M. A., Maier, W., Jessen, F., ... Wagner, M. (2015). Feature Binding Deficits in Subjective Cognitive Decline and in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48 Suppl 1(s1), S161-70. <https://doi.org/10.3233/JAD-150105>
- Koppara, A., Wagner, M., Lange, C., Ernst, A., Wiese, B., König, H.-H., ... Jessen, F. (2015). Cognitive performance before and after the onset of subjective cognitive decline in old age. *Alzheimer's & Dementia*, 1(2), 194–205. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2015.02.005>
- Kral, V. A. (1962). Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Canadian Medical Association Journal*, 86, 257–260.
- Kulišťák, P., & kol. (2017). *Klinická neuropsychologie v praxi*. Praha: Karolinum.
- Laczó, J., Andel, R., Nedelska, Z., Vyhnalek, M., Vlcek, K., Crutch, S., ... Hort, J. (2017). Exploring the contribution of spatial navigation to cognitive functioning in older adults. *Neurobiology of Aging*, 51, 67–70. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.12.003>
- Laczó, J., Hort, J., Vlček, K., Vyhnálek, M., Bojar, M., Vajnerová, O., ... Bureš, J. (2006). Poruchy prostorové paměti u Alzheimerovy choroby jsou detekovatelné již u pacientů s mírnou kognitivní poruchou. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 6, 431–437.
- Laczó, J., Vlček, K., Vyhnálek, M., Vajnerová, O., Ort, M., Holmerová, I., ... Hort, J. (2009). Spatial navigation testing discriminates two types of amnesic mild cognitive impairment. *Behavioural Brain Research*, 202(2), 252–259. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.03.041>
- Ladeira, R. B., Diniz, B. S., Nunes, P. V., & Forlenza, O. V. (2009). Combining cognitive screening tests for the evaluation of mild cognitive impairment in the elderly. *Clinics (São Paulo, Brazil)*, 64(10), 967–973. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322009001000006>
- Lever, C., Burton, S., Jeewajee, A., O'Keefe, J., & Burgess, N. (2009). Boundary vector cells in the subiculum of the hippocampal formation. *The Journal of Neuroscience*, 29(31), 9771–9777. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1319-09.2009>
- Levy, R. (1994). Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization.

- International Psychogeriatrics*, 6(1), 63–68.
- Lezak, M., Howieson, D., Bigler, E., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment, 5th ed.* New York: Oxford University Press.
- Lim, Y. Y., Maruff, P., Schindler, R., Ott, B. R., Salloway, S., Yoo, D. C., ... Snyder, P. J. (2015). Disruption of cholinergic neurotransmission exacerbates A $\beta$ -related cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.07.009>
- Lindner, M. D., Hogan, J. B., Hodges, D. B., Orie, A. F., Chen, P., Corsa, J. A., ... Gribkoff, V. K. (2006). Donepezil primarily attenuates scopolamine-induced deficits in psychomotor function, with moderate effects on simple conditioning and attention, and small effects on working memory and spatial mapping. *Psychopharmacology*, 188(4), 629–640. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0556-3>
- Lithfous, S., Dufour, A., & Després, O. (2013). Spatial navigation in normal aging and the prodromal stage of Alzheimer's disease: insights from imaging and behavioral studies. *Ageing Research Reviews*, 12(1), 201–213. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.04.007>
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., ... Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 27(3), 349–356. <https://doi.org/10.1002/mds.24893>
- Liyanage, S. I., Santos, C., & Weaver, D. F. (2018). The hidden variables problem in Alzheimer's disease clinical trial design. *Alzheimer's & Dementia*, 4, 628–635. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.09.003>
- Loewenstein, D. A., Curiel, R. E., Duara, R., & Buschke, H. (2017). Novel Cognitive Paradigms for the Detection of Memory Impairment in Preclinical Alzheimer's Disease. *Assessment*, 25(3), 348–359. 107319111769160. <https://doi.org/10.1177/1073191117691608>
- Luria, A. R. (1973). *The Working Brain. An Introduction to Neuropsychology*. London: The Penguin Press.
- Lyketsos, C. G., Carrillo, M. C., Ryan, J. M., Khachaturian, A. S., Trzepacz, P., Amatniek, J., ... Miller, D. S. (2011). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(5), 532–539. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.05.2410>
- Mackenzie, I. R. A., Neumann, M., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Alafuzoff, I., Kril, J., ... Mann, D. M. A. (2009). Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations. *Acta Neuropathologica*, 117(1), 15–18. <https://doi.org/10.1007/s00401-008-0460-5>
- Maguire, E. A., Burgess, N., Donnett, J. G., Frackowiak, R. S., Frith, C. D., & O'Keefe, J. (1998). Knowing where and getting there: a human navigation network. *Science*, 280(5365), 921–924.
- Mainland, B. J., Amodeo, S., & Shulman, K. I. (2014). Multiple clock drawing scoring systems: simpler is better. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 29(2), 127–136. <https://doi.org/10.1002/gps.3992>
- Malykhin, N. V., Huang, Y., Hrybouski, S., & Olsen, F. (2017). Differential vulnerability of hippocampal subfields and anteroposterior hippocampal subregions in healthy cognitive aging. *Neurobiology of Aging*, 59, 121–134. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.08.001>
- Mann, J. (1999). Role of the Serotonergic System in the Pathogenesis of Major Depression and Suicidal Behavior. *Neuropsychopharmacology*, 21(2), 99S–105S.

- [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(99\)00040-8](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(99)00040-8)
- Mapstone, M., Steffenella, T. M., & Duffy, C. J. (2003). A visuospatial variant of mild cognitive impairment: Getting lost between aging and AD. *Neurology*, *60*(5), 802–808. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000049471.76799.DE>
- Mastrandrea, R., Gabrielli, A., Piras, F., Spalletta, G., Caldarelli, G., & Gili, T. (2017). Organization and hierarchy of the human functional brain network lead to a chain-like core. *Scientific Reports*, *7*(1), 4888. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04716-3>
- Matěj, R., & Rusina, R. (2012). Neurodegenerativní onemocnění: Přehled současné klasifikace a diagnostických neuropatologických kritérií. *Česko-Slovenská Patologie*, *48*, 83–90.
- Mayes, A., Montaldi, D., & Migo, E. (2007). Associative memory and the medial temporal lobes. *Trends in Cognitive Sciences*, *11*(3), 126–135. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.12.003>
- Mazancova, A. F., Nikolai, T., Stepankova, H., Kopecek, M., & Bezdicek, O. (2017). The Reliability of Clock Drawing Test Scoring Systems Modeled on the Normative Data in Healthy Aging and Nonamnesic Mild Cognitive Impairment. *Assessment*, *24*(7), 945–957. <https://doi.org/10.1177/1073191116632586>
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (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*, *34*(7), 939–944.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack Jr, C. R., Kawas, C. H., ... others. (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*, *7*(3), 263–269.
- Mehta, D., Jackson, R., Paul, G., Shi, J., & Sabbagh, M. (2017). Why do trials for Alzheimer's disease drugs keep failing? A discontinued drug perspective for 2010-2015. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, *26*(6), 735–739. <https://doi.org/10.1080/13543784.2017.1323868>
- Modrego, P. J., & Ferrández, J. (2004). Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. *Archives of Neurology*, *61*(8), 1290–1293. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.8.1290>
- Money, J., Alexander, D., & Walker, H. (1965). *A standardized road-map test of direction sense; manual*. Baltimore: John Hopkins Press.
- Montejo, P., Montenegro, M., Fernandez, M. A., & Maestu, F. (2011). Subjective memory complaints in the elderly: Prevalence and influence of temporal orientation, depression and quality of life in a population-based study in the city of Madrid. *Aging & Mental Health*, *15*(1), 85–96. <https://doi.org/10.1080/13607863.2010.501062>
- Morris, R. (1984). Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, *11*(1), 47–60.
- Mosconi, L., De Santi, S., Brys, M., Tsui, W. H., Pirraglia, E., Glodzik-Sobanska, L., ... de Leon, M. J. (2008). Hypometabolism and altered cerebrospinal fluid markers in normal apolipoprotein E E4 carriers with subjective memory complaints. *Biological Psychiatry*, *63*(6), 609–618. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.030>
- Nair, A. K., Gavett, B. E., Damman, M., Dekker, W., Green, R. C., Mandel, A., ... Stern, R. A.



- (2010). Clock Drawing Test Ratings by Dementia Specialists: Interrater Reliability and Diagnostic Accuracy. *Journal of Neuropsychiatry*, 22(1), 85–92. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.22.1.85>
- 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 of the United States of America*, 109(7), 2590–2594. <https://doi.org/10.1073/pnas.1121588109>
- Neisser, U., & Libby, L. K. (2000). Remembering Life Experiences. In E. Tulving, F. I. M. Craik, & Eds. (Eds.), *The Oxford Handbook of Memory*. Oxford: Oxford University Press.
- Nikolai, T., & Bezdíček, O. (2018). Poruchy paměti a neuropsychologické vyšetření paměti v klinické praxi. *Neurologie pro Praxi*, 19(6), 405–410.
- Nikolai, T., Bezdíček, O., Vyhnálek, M., & Hort, J. (2012). Mírná kognitivní porucha: Diagnostická jednotka nebo stádium předcházející demenci? *Ceskoslovenska Psychologie*, 56(4), 374–390.
- Nikolai, T., Stepankova, H., Kopecek, M., Sulc, Z., Vyhnalek, M., & Bezdicek, O. (2018). The Uniform Data Set, Czech Version: Normative Data in Older Adults from an International Perspective. *Journal of Alzheimer's Disease*, 61(3), 1233–1240. <https://doi.org/10.3233/JAD-170595>
- Nikolai, T., Štěpánková, H., Michalec, J., Bezdíček, O., Horáková, K., Marková, H., ... Kopeček, M. (2015). Testy verbální fluence, česká normativní studie pro osoby vyššího věku. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 78(111(3)), 292–299.
- Nikolai, T., Vyhnálek, M., Literáková, E., Marková, H., & Hort, J. (2013). Vyšetření kognitivních funkcí v časně diagnostice Alzheimerovy nemoci. *Neurologie pro praxi*, 14(6), 297–301.
- Nikolai, T., Vyhnálek, M., Rubínová, E., & Hort, J. (2014). Neuropsychologická diagnostika v úvodních stádiích Alzheimerovy nemoci. In H. Štěpánková, C. Höschl, L. Vidovičová, & Eds (Eds.), *Gerontologie - současné otázky z pohledu biomedicíny a společenských věd* (pp. 133–146). Praha: Karolinum.
- Nikolai, T., Vyhnálek, M., Štěpánková, H., & Horáková, K. (2014). *Neuropsychologická diagnostika kognitivního deficitu u Alzheimerovy nemoci*. Praha: Psychiatrické centrum Praha (PCP).
- Noble, E. (1996). Alcoholism and the dopaminergic system: a review. *Addiction Biology*, 1(4), 333–348. <https://doi.org/10.1080/1355621961000124956>
- Nowrangi, M. A., Lyketsos, C. G., & Rosenberg, P. B. (2015). Principles and management of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's dementia. *Alzheimer's Research & Therapy*, 7(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s13195-015-0096-3>
- Nunes, P. V., Diniz, B. S., Radanovic, M., Abreu, I. D., Borelli, D. T., Yassuda, M. S., & Forlenza, O. V. (2008). CAMCOG as a screening tool for diagnosis of mild cognitive impairment and dementia in a Brazilian clinical sample of moderate to high education. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(11), 1127–1133. <https://doi.org/10.1002/gps.2038>
- Nyborn, J. A., Himali, J. J., Beiser, A. S., Devine, S. A., Du, Y., Kaplan, E., ... Au, R. (2013). The Framingham Heart Study clock drawing performance: normative data from the offspring cohort. *Experimental Aging Research*, 39(1), 80–108. <https://doi.org/10.1080/0361073X.2013.741996>
- O'Driscoll, K., & Leach, J. P. (1998). "No longer Gage": an iron bar through the head. Early observations of personality change after injury to the prefrontal cortex. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 317(7174), 1673–1674.

- <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7174.1673a>
- O'Keefe, J., & Nadel, L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford: Clarendon Press.
- O'Sullivan, M., Jones, D. K., Summers, P. E., Morris, R. G., Williams, S. C., & Markus, H. S. (2001). Evidence for cortical &quot;disconnection&quot; as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology*, *57*(4), 632–638.
- Olveracortes, M., Anguianorodriguez, P., Lopezvazquez, M., & Alfaro, J. (2008). Serotonin/dopamine interaction in learning. *Progress in Brain Research*, *172*, 567–602. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)00927-8](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)00927-8)
- Organization, W. H. (2015). *World Report on Ageing and Health*. Geneva.
- Ossenkoppele, R., Pijnenburg, Y. A. L., Perry, D. C., Cohn-Sheehy, B. I., Scheltens, N. M. E., Vogel, J. W., ... Rabinovici, G. D. (2015). The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain: A Journal of Neurology*, *138*(Pt 9), 2732–2749. <https://doi.org/10.1093/brain/awv191>
- Papp, K. V., Amariglio, R. E., Mormino, E. C., Hedden, T., Dekhytar, M., Johnson, K. A., ... Rentz, D. M. (2015). Free and cued memory in relation to biomarker-defined abnormalities in clinically normal older adults and those at risk for Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *73*, 169–175. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.04.034>
- Parra, M. A., Abrahams, S., Fabi, K., Logie, R., Luzzi, S., & Sala, S. D. (2008). Short-term memory binding deficits in Alzheimer's disease. *Brain*, *132*(4), 1057–1066. <https://doi.org/10.1093/brain/awp036>
- Parra, M. a, Abrahams, S., Logie, R. H., Méndez, L. G., Lopera, F., & Della Sala, S. (2010). Visual short-term memory binding deficits in familial Alzheimer's disease. *Brain*, *133*(9), 2702–2713. <https://doi.org/10.1093/brain/awq148>
- Parsons, T. D., Larson, P., Kratz, K., Thiebaut, M., Bluestein, B., Buckwalter, J. G., & Rizzo, A. A. (2004). Sex differences in mental rotation and spatial rotation in a virtual environment. *Neuropsychologia*, *42*(4), 555–562.
- Pengas, G., Patterson, K., Arnold, R. J., Bird, C. M., Burgess, N., & Nestor, P. J. (2010). Lost and found: bespoke memory testing for Alzheimer's disease and semantic dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, *21*(4), 1347–1365.
- Perrotin, A., La Joie, R., de La Sayette, V., Barré, L., Mézenge, F., Mutlu, J., ... Chételat, G. (2017). Subjective cognitive decline in cognitively normal elders from the community or from a memory clinic: Differential affective and imaging correlates. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *13*(5), 550–560. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.08.011>
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, *256*(3), 183–194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, *56*(3), 303–308.
- Petersen, R., & Morris, J. (2003). Clinical features. In R. Petersen & Ed. (Eds.), *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease* (pp. 15–40). New York: Oxford University Press, Inc.
- Pinto, E., & Peters, R. (2009). Literature Review of the Clock Drawing Test as a Tool for Cognitive Screening. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *27*(3), 201–213. <https://doi.org/10.1159/000203344>

- Plháčková, A. (2011). *Učebnice obecné psychologie*. Praha: Academia.
- Power, J. D., Cohen, A. L., Nelson, S. M., Wig, G. S., Barnes, K. A., Church, J. A., ... Petersen, S. E. (2011). Functional network organization of the human brain. *Neuron*, 72(4), 665–678. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.006>
- Pravatà, E., Tavernier, J., Parker, R., Vavro, H., Mintzer, J. E., & Spampinato, M. V. (2016). The neural correlates of anomia in the conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Neuroradiology*, 58(1), 59–67. <https://doi.org/10.1007/s00234-015-1596-3>
- Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., & Ferri, C. P. (2013). The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia*, 9(1), 63–75.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.007>
- Prince, M., Knapp, M., Guerchet, M., McCrone, P., Prina, M., Comas-Herrera, A., ... Salimkumar, D. (2014). *Dementia UK: Update, Second Edition*. London: Alzheimer's Society.
- Quinn, N. (1989). Multiple system atrophy--the nature of the beast. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 52(Suppl), 78–89. <https://doi.org/10.1136/jnnp.52.Suppl.78>
- Rabin, L. A., Smart, C. M., & Amariglio, R. E. (2017). Subjective Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease. *Annual Review of Clinical Psychology*, 13(1), 369–396. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032816-045136>
- Rabin, L. A., Smart, C. M., Crane, P. K., Amariglio, R. E., Berman, L. M., Boada, M., ... Sikkes, S. A. M. (2015). Subjective Cognitive Decline in Older Adults: An Overview of Self-Report Measures used Across 19 International Research Studies. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48 Suppl 1, S63-86. <https://doi.org/10.3233/JAD-150154>
- Rainville, C., Marchand, N., & Passini, R. (2002). Performances of patients with a dementia of the Alzheimer type in the Standardized Road-Map test of Direction Sense. *Neuropsychologia*, 40(5), 567–573.
- Raz, N., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Gunning-Dixon, F., & Acker, J. D. (2003). Differential aging of the human striatum: longitudinal evidence. *American Journal of Neuroradiology*, 24(9), 1849–1856.
- Reagan-Shaw, S., Nihal, M., & Ahmad, N. (2008). Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 22(3), 659–661. <https://doi.org/10.1096/fj.07-9574LSF>
- Reed, B. R., Mungas, D., Farias, S. T., Harvey, D., Beckett, L., Widaman, K., ... DeCarli, C. (2010). Measuring cognitive reserve based on the decomposition of episodic memory variance. *Brain*, 133(Pt 8), 2196–2209. <https://doi.org/10.1093/brain/awq154>
- Reisberg, B. (1986). Dementia: a systematic approach to identifying reversible causes. *Geriatrics*, 41(4), 30–46.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*, 139(9), 1136–1139. <https://doi.org/10.1176/ajp.139.9.1136>
- Reisberg, B., Shulman, M. B., Torossian, C., Leng, L., & Zhu, W. (2010). Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia*, 6(1), 11–24. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2009.10.002>
- Reitz, C. (2012). Alzheimer's disease and the amyloid cascade hypothesis: a critical review. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2012, 369808. <https://doi.org/10.1155/2012/369808>

- Rentz, D. M., Amariglio, R. E., Becker, J. A., Frey, M., Olson, L. E., Frishe, K., ... Sperling, R. A. (2011). Face-name associative memory performance is related to amyloid burden in normal elderly. *Neuropsychologia*, *49*(9), 2776–2783. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.06.006>
- Robbins, T. W., Semple, J., Kumar, R., Truman, M. I., Shorter, J., Ferraro, A., ... Matthews, K. (1997). Effects of scopolamine on delayed-matching-to-sample and paired associates tests of visual memory and learning in human subjects: comparison with diazepam and implications for dementia. *Psychopharmacology*, *134*(1), 95–106.
- Robert, P. H., Berr, C., Volteau, M., Bertogliati, C., Benoit, M., Sarazin, M., ... Préal study. (2006). Apathy in patients with mild cognitive impairment and the risk of developing dementia of Alzheimer's disease: a one-year follow-up study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *108*(8), 733–736. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2006.02.003>
- Rohan, Z. (2014). Patofyziologie neurodegenerativních onemocnění. In R. Rusina, R. Matěj (Eds.), & Kolektiv, *Neurodegenerativní onemocnění* (pp. 19–23). Praha: Mladá fronta a.s.
- Rohan, Z., Matěj, R., & Rusina, R. (2015). Overlapping of Neurodegenerative Dementias. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, *78/111*(6), 641–648. <https://doi.org/10.14735/amcsnn2015641>
- Rohan, Z., Rusina, R., & Matěj, R. (2018). Neuropathological post-mortem examination of the brain and the spinal cord in ten key points – What can a neurologist expect from the neuropathologist's confirmation of the clinical diagnosis in neurodegenerative diseases? *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, *81/114*(1), 109–114. <https://doi.org/10.14735/amcsnn2018109>
- Rottschy, C., Langner, R., Dogan, I., Reetz, K., Laird, A. R., Schulz, J. B., ... Eickhoff, S. B. (2012). Modelling neural correlates of working memory: a coordinate-based meta-analysis. *NeuroImage*, *60*(1), 830–846. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.050>
- Rouleau, I., Salmon, D. P., Butters, N., Kennedy, C., & McGuire, K. (1992). Quantitative and qualitative analyses of clock drawings in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain and Cognition*, *18*(1), 70–87.
- Rusina, R., & Matěj, R. (2012). Prionová onemocnění. *Neurologie pro Praxi*, *13*(2), 78–82.
- Rusina, R., & Matěj, R. (2014). Frontotemporální lobární degenerace - přehled a dělení. In R. Rusina, R. Matěj (Eds.), & Kolektiv, *Neurodegenerativní onemocnění*. Praha: Mladá fronta a.s.
- Rusina, R., Matěj, R. (Eds.), & Kolektiv. (2014). *Neurodegenerativní onemocnění*. Praha: Mladá fronta a.s.
- Rusina, R., Matěj, R., & Rohan, Z. (2014a). Onemocnění s opakováním tripletů. In R. Rusina, R. Matěj (Eds.), & Kolektiv, *Neurodegenerativní onemocnění*. Praha: Mladá fronta a.s.
- Rusina, R., Matěj, R., & Rohan, Z. (2014b). Synukleinopatie. In R. Rusina, R. Matěj (Eds.), & Kolektiv, *Neurodegenerativní onemocnění*. Praha: Mladá fronta a.s.
- Sawyer, R. P., Rodriguez-Porcel, F., Hagen, M., Shatz, R., & Espay, A. J. (2017). Diagnosing the frontal variant of Alzheimer's disease: a clinician's yellow brick road. *Journal of Clinical Movement Disorders*, *4*(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s40734-017-0052-4>
- Scali, C., Casamenti, F., Bellucci, A., Costagli, C., Schmidt, B., & Pepeu, G. (2002). Effect of subchronic administration of metrifonate, rivastigmine and donepezil on brain acetylcholine in aged F344 rats. *Journal of Neural Transmission*, *109*(7–8), 1067–1080. <https://doi.org/10.1007/s007020200090>

- Scanlan, J. M., Brush, M., Quijano, C., & Borson, S. (2002). Comparing clock tests for dementia screening: naïve judgments vs formal systems--what is optimal? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *17*(1), 14–21.
- Scheef, L., Spottke, A., Daerr, M., Joe, A., Striepens, N., Kölsch, H., ... Jessen, F. (2012). Glucose metabolism, gray matter structure, and memory decline in subjective memory impairment. *Neurology*, *79*(13), 1332–1339. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826c1a8d>
- Schliebs, R., & Arendt, T. (2011). The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behavioural Brain Research*, *221*(2), 555–563. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.11.058>
- Schneider, J. A., Arvanitakis, Z., Leurgans, S. E., & Bennett, D. A. (2009). The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Annals of Neurology*, *66*(2), 200–208. <https://doi.org/10.1002/ana.21706>
- Schretlen, D. J., Munro, C. A., Anthony, J. C., & Pearlson, G. D. (2003). Examining the range of normal intraindividual variability in neuropsychological test performance. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *9*(6), 864–870. <https://doi.org/10.1017/S1355617703960061>
- Shin, J., Seol, I., & Son, C. (2010). Interpretation of Animal Dose and Human Equivalent Dose for Drug Development. *The Journal of Korean Oriental Medicine*, *31*(3), 351–357.
- Shulman, K. I. (2000). Clock-drawing: Is it the ideal cognitive screening test? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *15*(6), 548–561.
- Shulman, K. I., Pushkar Gold, D., Cohen, C. A., & Zuccherro, C. A. (1993). Clock-drawing and dementia in the community: A longitudinal study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *8*(6), 487–496. <https://doi.org/10.1002/gps.930080606>
- Silbernagl, S., & Lang, F. (2012). *Atlas patofyziologie* (2. české vydání). Praha: Grada Publishing.
- Singh-Manoux, A., Dugravot, A., Fournier, A., Abell, J., Ebmeier, K., Kivimäki, M., & Sabia, S. (2017). Trajectories of Depressive Symptoms Before Diagnosis of Dementia: A 28-Year Follow-up Study. *JAMA Psychiatry*, *74*(7), 712–718. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0660>
- Sivan, A. B., & Benton, A. L. (1999). Cognitive disabilities, diagnosis. In G. Adelman, B. H. Smith, & Eds (Eds.), *Encyclopedia of neuroscience*. Amsterdam: Elsevier.
- Slavin, M. J., Brodaty, H., Kochan, N. A., Crawford, J. D., Trollor, J. N., Draper, B., & Sachdev, P. S. (2010). Prevalence and predictors of “subjective cognitive complaints” in the Sydney Memory and Ageing Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *18*(8), 701–710.
- Small, S. A., Tsai, W. Y., DeLaPaz, R., Mayeux, R., & Stern, Y. (2002). Imaging hippocampal function across the human life span: is memory decline normal or not? *Annals of Neurology*, *51*(3), 290–295.
- Snitz, B. E., Morrow, L. A., Rodriguez, E. G., Huber, K. A., & Saxton, J. A. (2008). Subjective memory complaints and concurrent memory performance in older patients of primary care providers. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *14*(6), 1004–1013. <https://doi.org/10.1017/S1355617708081332>
- Snitz, B. E., Wang, T., Cloonan, Y. K., Jacobsen, E., Chang, C.-C. H., Hughes, T. F., ... Ganguli, M. (2018). Risk of progression from subjective cognitive decline to mild cognitive impairment: The role of study setting. *Alzheimer's & Dementia*, *14*(6), 734–742. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.12.003>
- Snitz, B. E., Yu, L., Crane, P. K., Chang, C.-C. H., Hughes, T. F., & Ganguli, M. (2012).

- Subjective cognitive complaints of older adults at the population level: an item response theory analysis. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 26(4), 344–351. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e3182420bdf>
- Snyder, P. J., Bednar, M. M., Cromer, J. R., & Maruff, P. (2005). Reversal of scopolamine-induced deficits with a single dose of donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor. *Alzheimer's & Dementia*, 1(2), 126–135. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2005.09.004>
- Snyder, P. J., Lim, Y. Y., Schindler, R., Ott, B. R., Salloway, S., Daiello, L., ... Maruff, P. (2014). Microdosing of scopolamine as a “cognitive stress test”: rationale and test of a very low dose in an at-risk cohort of older adults. *Alzheimer's & Dementia*, 10(2), 262–267. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.009>
- Sperling, R., Aisen, P., Beckett, L., Bennett, D., Craft, S., Fagan, A., ... Phelps, C. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's and Dementia*, 7, 280–292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
- Squire, L. R. (1986). Mechanisms of memory. *Science*, 232(4758), 1612–1619.
- Stankovic, I., Krismer, F., Jesic, A., Antonini, A., Benke, T., Brown, R. G., ... Movement Disorders Society MSA (MODIMSA) Study Group. (2014). Cognitive impairment in multiple system atrophy: a position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS Multiple System Atrophy (MODIMSA) study group. *Movement Disorders*, 29(7), 857–867. <https://doi.org/10.1002/mds.25880>
- Štěpánková, H., Bezdíček, O., Nikolai, T., Horáková, K., Lukavský, J., & Kopeček, M. (2015). Zpráva o projektu Národní normativní studie kognitivních determinant zdravého stárnutí. *E-Psychologie*, 9(1).
- Štěpánková, H., Horáková, K., & Kopeček, M. (2016). Common memory errors. Subjective reports of young and older healthy adults. In H. Štěpánková & R. Šlamberová (Eds.), *Ageing 2016: Proceedings from the 3rd Gerontological Interdisciplinary Conference* (pp. 168–177). Prague, Czech Republic: Charles University, Third Faculty of Medicine.
- Štěpánková, H., Nikolai, T., Lukavský, J., Bezdíček, O., Vrajová, M., & Kopeček, M. (2015). Mini-Mental State Examination – česká normativní studie. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 78/111(1), 57–63.
- Stephan, B. C. M., Brayne, C., Savva, G. M., Matthews, F. E., & Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. (2011). Occurrence of medical co-morbidity in mild cognitive impairment: implications for generalisation of MCI research. *Age and Ageing*, 40(4), 501–507. <https://doi.org/10.1093/ageing/afr057>
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015–28. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>
- Stuchlik, A. (2014). Dynamic learning and memory, synaptic plasticity and neurogenesis: an update. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 106. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00106>
- Suchy, Y. (2009). Executive functioning: overview, assessment, and research issues for non-neuropsychologists. *Annals of Behavioral Medicine*, 37(2), 106–116. <https://doi.org/10.1007/s12160-009-9097-4>
- Světová zdravotnická organizace. (1994). *Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů, MKN-10: Desátá revize*. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky.
- Takahata, K., Minami, A., Kusumoto, H., Shimazu, S., & Yoneda, F. (2005). Effects of selegiline alone or with donepezil on memory impairment in rats. *European Journal of Pharmacology*, 518(2–3), 140–144.

- <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.06.024>
- Takashima, A., Petersson, K. M., Rutters, F., Tendolkar, I., Jensen, O., Zwarts, M. J., ... Fernández, G. (2006). Declarative memory consolidation in humans: a prospective functional magnetic resonance imaging study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(3), 756–761. <https://doi.org/10.1073/pnas.0507774103>
- Thomas-Antérion, C., Honoré-Masson, S., & Laurent, B. (2006). The cognitive complaint interview. *Psychogeriatrics*, 6, 18–22.
- Thomas-Antérion, C., Ribas, C., Honoré-Masson, S., Berne, G., Ruel, J., & Laurent, B. (2003). Le questionnaire de plainte cognitive (QPC): un outil de recherche de plainte suspecte d'évoquer une maladie d'Alzheimer. *L'Année Gériatologique*, 17(1), 56–65.
- Thomas-Antérion, C., Ribas, C., Honoré-Masson, S., Million, J., & Laurent, B. (2004). Évaluation de la plainte cognitive de patients Alzheimer, de sujets MCI, anxiodépressifs et de témoins avec le QPC (Questionnaire de Plainte Cognitive). *Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie*, 4(20), 30–34.
- Thomsen, T., Hugdahl, K., Erslund, L., Barndon, R., Lundervold, A., Smievoll, A. I., ... Sundberg, H. (2000). Functional magnetic resonance imaging (fMRI) study of sex differences in a mental rotation task. *Medical Science Monitor*, 6(6), 1186–1196.
- Tombaugh, T. N., & McIntyre, N. J. (1992). The Mini-Mental State Examination: A comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40(9), 922–935.
- Tomita, T., Sugawara, N., Kaneda, A., Okubo, N., Iwane, K., Takahashi, I., ... Yasui-Furukori, N. (2014). Sex-specific effects of subjective memory complaints with respect to cognitive impairment or depressive symptoms. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 68(3), 176–181.
- Topinková, E., Jiráček, R., & Kožený, J. (2002). Krátká neurokognitivní baterie pro screening demence v klinické praxi: Sedmiminutový screeningový test. *Neurologie pro praxi*, 6, 323–328.
- Tuokko, H., Hadjistavropoulos, T., Miller, J. A., & Beattie, B. L. (1992). The Clock Test: a sensitive measure to differentiate normal elderly from those with Alzheimer disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40(6), 579–584.
- Tuokko, H., & McDowell, I. (2006). An overview of mild cognitive impairment. In H. Tuokko & D. Hultsh (Eds.), *Mild Cognitive Impairment* (pp. 3–29). New York: Taylor & Francis.
- Urbanova, M., Vyhnaček, M., Nikolai, T., Michalec, J., Sheardova, K., Laczo, J., ... Hort, J. (2014). Validity of Enhanced Cued Recall Test in the Diagnosis of Alzheimer Dementia and Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*, 77(5), 576–581.
- Vales, K., & Stuchlík, A. (2005). Central muscarinic blockade interferes with retrieval and reacquisition of active allothetic place avoidance despite spatial pretraining. *Behavioural Brain Research*, 161(2), 238–244. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.02.012>
- Vallar, G., & Papagno, C. (2002). Neuropsychological impairments of short-term memory. In A. D. Baddeley & Eds. (Eds.), *Handbook of Memory Disorders*. Chichester, UK: Wiley.
- van der Flier, W. M., van Buchem, M. A., Weverling-Rijnsburger, A. W. E., Mutsaers, E. R., Bollen, E. L. E. M., Admiraal-Behloul, F., ... Middelkoop, H. A. M. (2004). Memory complaints in patients with normal cognition are associated with smaller hippocampal volumes. *Journal of Neurology*, 251(6), 671–675.

- <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0390-7>
- van Oijen, M., de Jong, F. J., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Breteler, M. M. B. (2007). Subjective memory complaints, education, and risk of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 3(2), 92–97. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.01.011>
- Vemuri, P., Weigand, S. D., Przybelski, S. A., Knopman, D. S., Smith, G. E., Trojanowski, J. Q., ... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2011). Cognitive reserve and Alzheimer's disease biomarkers are independent determinants of cognition. *Brain*, 134(Pt 5), 1479–1492. <https://doi.org/10.1093/brain/awr049>
- Villeneuve, S., & Belleville, S. (2012). The nature of memory failure in mild cognitive impairment: examining association with neurobiological markers and effect of progression. *Neurobiology of Aging*, 33(9), 1967–1978. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.004>
- Vlček, K., & Laczó, J. (2014). Neural correlates of spatial navigation changes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 89. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00089>
- Volkow, N. D., Logan, J., Fowler, J. S., Wang, G. J., Gur, R. C., Wong, C., ... Pappas, N. (2000). Association between age-related decline in brain dopamine activity and impairment in frontal and cingulate metabolism. *The American Journal of Psychiatry*, 157(1), 75–80. <https://doi.org/10.1176/ajp.157.1.75>
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Logan, J., Gatley, S. J., MacGregor, R. R., ... Wolf, A. P. (1996). Measuring age-related changes in dopamine D2 receptors with 11C-raclopride and 18F-N-methylspiroperidol. *Psychiatry Research*, 67(1), 11–16. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8797238>
- Voyer, D., Voyer, S., & Bryden, M. P. (1995). Magnitude of sex differences in spatial abilities: a meta-analysis and consideration of critical variables. *Psychological Bulletin*, 117(2), 250–270.
- Vyhnálek, M., Laczó, J., Nikolai, T., Sheardová, K., & Hort, J. (2012). Časná diagnostika Alzheimerovy nemoci ve světle nových diagnostických kritérií. *Neurologie pro praxi*, 13(6), 325–329.
- Wang, G. J., Volkow, N. D., Logan, J., Fowler, J. S., Schlyer, D., MacGregor, R. R., ... Wolf, A. P. (1995). Evaluation of age-related changes in serotonin 5-HT<sub>2</sub> and dopamine D<sub>2</sub> receptor availability in healthy human subjects. *Life Sciences*, 56(14), PL249-53.
- Wang, L., van Belle, G., Crane, P. K., Kukull, W. A., Bowen, J. D., McCormick, W. C., & Larson, E. B. (2004). Subjective memory deterioration and future dementia in people aged 65 and older. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(12), 2045–2051. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52568.x>
- Weintraub, S., Salmon, D., Mercaldo, N., Ferris, S., Graff-Radford, N. R., Chui, H., ... Morris, J. C. (2009). The Alzheimer's Disease Centers' Uniform Data Set (UDS): the neuropsychologic test battery. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 23(2), 91–101. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e318191c7dd>
- Weniger, G., Ruhleder, M., Lange, C., Wolf, S., & Irle, E. (2011). Egocentric and allocentric memory as assessed by virtual reality in individuals with amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 49(3), 518–527. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.031>
- Weston, P. S. J., Nicholas, J. M., Henley, S. M. D., Liang, Y., Macpherson, K., Donnachie, E., ... Fox, N. C. (2018). Accelerated long-term forgetting in presymptomatic autosomal dominant Alzheimer's disease: a cross-sectional study. *The Lancet*, 17(2), 123–132. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30434-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30434-9)
- Wiener, S. I., & Taube, J. S. (2005). *Head Direction Cells and the Neural Mechanisms of*



*Spatial Orientation*. Cambridge, MA, USA: MIT Press.

- Wolbers, T., Weiller, C., & Büchel, C. (2004). Neural foundations of emerging route knowledge in complex spatial environments. *Cognitive Brain Research*, 21(3), 401–411. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.06.013>
- Wraga, M., Shephard, J. M., Church, J. A., Inati, S., & Kosslyn, S. M. (2005). Imagined rotations of self versus objects: an fMRI study. *Neuropsychologia*, 43(9), 1351–1361. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.11.028>
- Yamamoto, S., Mogi, N., Umegaki, H., Suzuki, Y., Ando, F., Shimokata, H., & Iguchi, A. (2004). The clock drawing test as a valid screening method for mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 18(2), 172–179. <https://doi.org/10.1159/000079198>
- Zacks, J. M., Ollinger, J. M., Sheridan, M. A., & Tversky, B. (2002). A parametric study of mental spatial transformations of bodies. *NeuroImage*, 16(4), 857–872.
- Zacks, J. M., Vettel, J. M., & Michelon, P. (2003). Imagined viewer and object rotations dissociated with event-related FMRI. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15(7), 1002–1018. <https://doi.org/10.1162/089892903770007399>
- Zimmer, H., Mecklinger, A., & Lindenberger, U. (2006). *Handbook of Binding and Memory: Perspectives from Cognitive Neuroscience*. Oxford University Press.

### 13. Seznam publikací

Kumulativní IF<sub>2019</sub> = 33,422

#### 13.1. Publikace v disertační práci přímo použité

- **Marková, H.**, Andel, R., Stepankova, H., Kopecek, M., Nikolai, T., Hort, J., Thomas-Antérion, C., & Vyhnalek, M. (2017). Subjective Cognitive Complaints in Cognitively Healthy Older Adults and Their Relation to Cognitive Performance and Depressive Symptoms. *Journal of Alzheimer's Disease*, 59(3), 871-881. IF<sub>2017</sub> 3,476
- **Markova, H.**, Nikolai, T., Mazancova, A. F., Cechova, K., Sheardova, K., Georgi, H., Kopecek, M., Laczó, J., Hort, J., & Vyhnalek, M. (2019). Differences in subjective cognitive complaints between non-demented older adults from a memory clinic and the community. *Journal of Alzheimer's Disease*, in press. doi: 10.3233/JAD-180630. [Epub ahead of print] IF<sub>2017/2018</sub> 3,476
- Rubínová, E., Nikolai, T., **Marková, H.**, Šiffelová, K., Laczó, J., Hort, J., & Vyhnálek, M. (2014). Clock Drawing Test and the diagnosis of amnesic mild cognitive impairment: Can more detailed scoring systems do the work? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 36(10), 1076-1083. IF<sub>2014</sub> 2,083
- Vyhnálek, M., Rubínová, E., **Marková, H.**, Nikolai, T., Laczó, J., Andel, R., & Hort, J. (2017). Clock Drawing Test in Screening for Alzheimer's Dementia and Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 32(9), 933-939. IF<sub>2017</sub> 2,94
- **Marková, H.**, Laczó, J., Andel, R., Hort, J., & Vlček, K. (2015). Perspective taking abilities in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's. *Behavioural Brain Research*, 15, 229-238. IF<sub>2015</sub> 3,002
- Keynejad, R., **Marková, H.**, Šiffelová, K., Kumar, N., Vlček, K., Laczó, J., Migo, E., Hort, J., & Kopelman, M. (2018). Spatial navigation deficits in amnesic mild cognitive impairment with neuropsychiatric comorbidity. *Journal Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 25(2), 277-289. IF<sub>2017</sub> 1,845
- Laczó, J., **Markova, H.**, Lobellova, V., Gazova, I., Parizkova, M., Cerman, J., Nekovarova, T., Vales, K., Klovrcova, S., Harrison, J., Windisch, M., Vlcek, K., Svoboda, J., Hort, J., & Stuchlik, A. (2017). Scopolamine disrupts place navigation in rats and humans: a translational validation of the Hidden Goal Task in the Morris water maze and a real maze for humans. *Psychopharmacology*, 234(4), 535-547. IF<sub>2017</sub> 3,222

### 13.2. Publikace podpůrné – ve vztahu k tématu disertační práce

#### Časopisecké s IF:

- Nikolai, T., Bezdicek, O., **Marková, H.**, Stepankova, H., Michalec, J., Kopecek, M., Dokoupilova, M., Hort, J., & Vyhnálek, M. (2018). Semantic Verbal Fluency Impairment Is Detectable in Patients with Subjective Cognitive Decline. *Applied Neuropsychology: Adult*, 25(5), 448-457. IF<sub>2017</sub> 1,558
- Nikolai, T., Štěpánková, H., Michalec, J., Bezdíček, O., Horáková, K., **Marková, H.**, Růžička, E., & Kopeček, M. (2015) Testy verbální fluence, česká normativní studie pro osoby vyššího věku. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 78/111(3), 292-299. IF<sub>2015</sub> 0,209

#### Časopisecké bez IF:

- Nikolai, T., Vyhnálek, M., Literáková, E., **Marková, H.**, & Hort, J. (2013). Vyšetření kognitivních funkcí v časně diagnostice Alzheimerovy nemoci. *Neurologie pro praxi*, 14(6), 297-301.

#### Knižní – populárně-naučná pro laickou veřejnost:

- Čechová, K., Fendrych Mazancová, A., **Marková, H.** (Eds.), & kolektiv (v tisku) V bludišti jménem Alzheimer aneb na co v ordinaci nezbývá čas. Praha: Albatros [předpokládané vydání podzim 2019]

### 13.3. Publikace bez vztahu k tématu disertační práce

#### Časopisecké s IF:

- Vyhnalek, M., Nikolai, T., Andel, R., Nedelska, Z., Rubinova, E., **Markova, H.**, Laczó, J., Bezdicek, O., Sheardova, K., & Hort, J. (2014). Neuropsychological Correlates of Hippocampal Atrophy in Memory Testing in Nondemented Older Adults. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42(Suppl 3), S81-90. IF<sub>2014</sub> 4,151
- Pařízková, M., Andel, R., Lerch, O., **Marková, H.**, Gažová, I., Vyhnálek, M., Hort, J., & Laczó, J. (2017). Homocystein and Real-Space Navigation Performance among Non-Demented Older Adults. *Journal of Alzheimer's Disease*, 55(3), 951-964. IF<sub>2017</sub> 3,476
- Urbanova, B. S., Schwabova, J. P., Magerova, H., Jansky, P., **Markova, H.**, Vyhnalek, M., Laczo, J., Hort, J., & Tomek, A. (2018). Reduced Cerebrovascular Reserve Capacity as a

Biomarker of Microangiopathy in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 63(2), 456-477. IF<sub>2017/2018</sub> 3,476

- Tomek, A., Urbanová, B., Magerová, H., **Marková, H.**, Paulasová Schwabová, J., Janský, P., Ružičková, T., Mokrišová, I., Laczó, J., Vyhnálek, M., Hort, J. (2017). Neurosonologické markery predikce kognitivní deteriorace. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 80/113(4), 409-417. IF<sub>2018</sub> 0,508

Překlady:

- Hebbenová, N., & Milberg, W. (2014). Základy neuropsychologického vyšetření. Otrokovice: Propsyco, s.r.o. (Editor překladu Bezdíček, O., překlad kapitoly č. 3, Nikolai, T., Rubínová, E., **Marková, H.**).

## **14. Přílohy**

Přiloženy jsou plné texty publikací, které jsou podkladem disertační práce.