

UNIVERZITA KARLOVA

2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Studijní program: Neurovědy

MUDr. Kateřina Sheardová

Vytvoření a vedení neuroepidemiologické studie kognitivního stárnutí a mírné kognitivní poruchy (MCI), s důrazem na vliv faktorů životního stylu a prevenci

The Design and Conduct of the study of aging, and MCI within International Clinical Research Centre in Brno, Czech Republic, with the emphasis on the life style factors

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Jakub Hort, PhD

Praha, 2020

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci na téma „Vytvoření a vedení neuroepidemiologické studie kognitivního stárnutí a mírné kognitivní poruchy (MCI), s důrazem na vliv faktorů životního stylu a prevenci“ zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

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

V Praze dne 29. 3. 2020

MUDr. Kateřina Sheardová

Poděkování

Chtěla bych poděkovat svému školiteli prof. MUDr. Jakubu Hortovi, Ph.D. za podporu, trpělivost, důvěru a čas, který věnoval mému rozvoji a vědeckým i filozofickým diskuzím na téma této disertační práce.

Dále bych ráda vyjádřila poděkování svým nejbližším spolupracovníkům prof. MUDr. Janu Laczóvi, Ph.D., MUDr. Martinu Vyhnálkovi, Ph.D. a MUDr. Zuzaně Nedelské, kteří s námi stáli u zrodu CBAS a bez jejichž expertízy a entusiasmů by uskutečnění tak velkého projektu s tak výjimečným týmovým duchem nebylo možné.

V neposlední řadě děkuji svým dcerám Jessice a Jennifer za inspiraci přispívat ke zlepšování tohoto světa a svému muži Martinovi za podporu a zázemí.

Projekt mohl být realizován díky finanční podpoře následujících grantů:

CZ.1.05/1.1.00/02.0123 (OP VaVPI), LQ 1605 (NPU),

CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000868 (ENOCH), NV18-04-00455 (AZV), NV19-08-00472 (AZV) a podpoře Alzheimer Nadačního Fondu (ANF)

Identifikační záznam

SHEARDOVA, Kateřina. *Vytvoření a vedení neuroepidemiologické studie kognitivního stárnutí a mírné kognitivní poruchy (MCI), s důrazem na vliv faktorů životního stylu a prevenci/The Design and Conduct of the study of aging, and MCI within International Clinical Research Centre in Brno, Czech Republic, with the emphasis on the life style factors.* Praha, 2020, 77 stran, 9 příloh. Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta, Neurologická klinika. Vedoucí disertační práce Hort, Jakub.

Anotace

Práce se zabývá metodologií longitudinální studie stárnutí mozku v ČR – Czech Brain Aging study (CBAS). Jsou prezentována první obecná epidemiologická data i konkrétní výsledky výzkumů prováděných s využitím dat CBAS. Důraz je kladen na význam subjektivně vnímaných kognitivních potíží, časnou diagnostiku AN z pohledu experimentální neuropsychologie a na hledání protektivních faktorů životního stylu vč. nefarmakologických intervencí.

Klíčová slova

Alzheimerova nemoc, longitudinální studie, demence, mírná kognitivní porucha, subjektivní kognitivní deficit, biomarkery, mindfulness

Annotation

The work describes the methodology of longitudinal aging study in the Czech republic – Czech Brain Aging Study (CBAS). The main topic is the relevance of subjective cognitive complaints, the early diagnostics of AD from the perspective of experimental neuropsychology and the life-style protective factors including non-pharmacological interventions.

Keywords

Alzheimer disease, longitudinal study, dementia, mild cognitive impairment, subjective cognitive decline, biomarkers, mindfulness

Obsah

Seznam zkratk	8
Úvod	9
TEORETICKÁ ČÁST	
1. Definice problému	10
1.1. Kaskáda neuropatologických dějů u Alzheimerovy nemoci a její trhlina	10
1.2. Strukturální a metabolické biomarkery Alzheimerovy nemoci, možnosti jejich klinického vyšetření a jejich limity	12
1.2.1. Likvorologické vyšetření	12
1.2.2. Molekulární PET	12
1.2.3. SPECT a PET mozku	13
1.2.4. MRI mozku	13
1.3. Klinický průběh nemoci - guidelines versus klinická praxe	14
1.3.1. Demence	15
1.3.2. Prodromální stádium nemoci	15
1.3.3. Preklinické stádium nemoci	16
2. Podklady pro vybudování longitudinální studie stárnutí v ČR	18
3. Hledání nových senzitivních biomarkerů s vyšší specificitou	19
3.1. Neuropsychologické biomarkery využívané v CBAS související s touto disertační prací	20
3.1.1. Testy vyšší vizuální percepce	20
3.1.2. Paměťové testy specifické pro hipokampální typ paměťového deficitu	20
3.1.3. Dotazníky na specifické poruchy kognice	20
3.1.4. Prostorová navigace	21
4. Hledání rizikových a protektivních faktorů rozvoje kognitivního deficitu	22
4.1. Faktory životního stylu a nefarmakologické intervence využívané v CBAS související s touto disertační prací	22

VÝZKUMNÁ ČÁST

1. Cíle	24
2. Metodika	24
2.1. Založení studie	24
2.2. Nábor do studie	25
2.3. Vstupní a vylučovací kritéria	25
2.4. Vyšetřovací metody	26
2.5. Kognitivní testy relevantní k této disertační práci	28
2.5.1. Test paměti s kontrolovaným ukládáním a vybavením s vodítky - Enhanced Cued Recall (ECR)	28
2.5.2. Test verbální paměti bez kontrolovaného ukládání a oddáleného vybavení – Auditory verbal learning test (AVLT)	28
2.5.3. Test vizuospeciálních funkcí a vizuální paměti – Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF)	29
2.5.4. Testy hodnotící vyšší vizuální percepci	29
2.5.5. Prostorová navigace	30
2.6. Dotazníky administrované v CBAS relevantní k této disertační práci	31
2.6.1. Dotazníky na subjektivně pociťované kognitivní potíže	31
2.6.2. Dotazník hodnotící Spiritual Well Being	34
2.7. Mindfulness intervence	35
2.8. Databáze	36
2.9. Kohorty pacientů	36
2.10. Statistické zpracování	37
3. Výsledky	38
I. Cíl – Zorganizovat celonárodní studii stárnutí s pravidelným sledováním účastníků s využitím protokolu synchronizovaným se světovými AD centry a s pomocí biomarkerů	38
1. Czech Brain Aging Study (CBAS): prospective multicentre cohort study on risk and protective factors for dementia in the Czech Republic	38
II. Cíl – Hledání časných markerů AN = časná diagnóza nemoci	40
a. Neuropsychologie	40
2. Famous landmark identification in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease.	40
3. Neuropsychological Correlates of Hippocampal Atrophy in Memory Testing in Nondemented Older Adults)	42
b. Prostorová navigace	44
4. Spatial navigation in young versus older adults	44
5. APOE and spatial navigation in amnesic MCI: Results from a computer-based test	45

c. Dotazníky na subjektivní kognitivní potíže	48
6. Differences in Subjective Cognitive Complaints Between Non-Demented Older Adults from a Memory Clinic and the Community	47
7. Subjective Spatial Navigation Complaints - A Frequent Symptom Reported by Patients with Subjective Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease	49
8. Spatial Navigation Complaints are Associated with Anxiety Regardless of the Real Performance in Non-Demented Elderly	50
III. Cíl – Hledání rizikových/protektivních faktorů kognitivního deficitu a demence a nabídnutí nefarmakologických intervencí subjektům v riziku AN	52
9. Meditation's impact on cognitive functions in mild cognitive impairment	52
10. Spiritual well being	54
4. Diskuze	55
4.1. Přínosy a limity CBAS	55
4.2. Subjektivní stesky na paměť a jejich klinický význam	56
4.3. Senzitivní testy pro zachycení subjektů v preklinické fázi AN	57
4.4. Prostorová navigace	59
4.5. Nefarmakologické intervence v prodromální fázi nemoci	60
5. Závěr a význam práce	63
Seznam použité literatury	65
Seznam publikací autora	72
Přílohy	77

Seznam zkratek

A β 42 Amyloid β 42

AD Demence při Alzheimerově nemoci

ADL (Activities of daily living) Aktivity běžného života

aMCI Amnestická mírná kognitivní porucha

MD-aMCI Amnestická mírná kognitivní porucha vícedoménová

SD-aMCI Amnestická mírná kognitivní porucha jednodoménová

AN Alzheimerova nemoc

APOE ϵ 4 Apolipoprotein E, alela ϵ 4

AVLT Auditory verbal learning test

CBAS Czech Brain Aging study

CDR Clinical dementia rating

CI Confidence interval - interval spolehlivosti

COWAT Controlled oral word association test (test fonemické verbální fluence)

CT Computer tomography – počítačová tomografie

ECR Enhanced Cued Recall

FER (Facial Emotion Recognition) test rozpoznávání emocí z tváří

FFI (Famous Faces Identification) test rozpoznávání známých tváří

FLI (Famous Landmark Identification) test rozpoznání známých orientačních objektů

eTIV Estimated total intracranial volume - celkový intrakraniální objem

FCSRT Free and cued selective reminding test

FDG-PET Pozitronová emisní tomografie s fluorodeoxyglukosou

HGT Test skrytého cíle (Hidden Goal Task)

LBD – Nemoc s Lewyho tělísky (Lewy Body Disease)

MCI Mild cognitive impairment - mírná kognitivní porucha

MMSE Mini Mental State Examination

MRI Magnetická rezonance Imaging

MTA (Medial Temporal Atrophy scale) škála mediotemporální (Scheltensova)

naMCI Neamnestická mírná kognitivní porucha

NART National reading test

OR odds ratio

PET Pozitronová emisní tomografie

ROC Receiver Operating Characteristic křivka

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

SCC – subjektivní potíže s pamětí (subjective cognitive complaints)

SCD subjektivní kognitivní deficit (Subjective cognitive decline)

SMC Subjektivní porucha paměti (subjective memory complaint)

SSNC subjektivní potíže s prostorovou navigací (subjective spatial navigation complaints)

SPECT Jednofotonová emisní výpočetní tomografie

UDS Uniform Data Set

WAIS Wechsler Adult Intelligence Scale

Úvod

Dynamické stárnutí populace je poměrně nový fenomén v lidské historii. Podle odhadů *World Population Prospects*, bude jen v České republice v roce 2030 žít 32% seniorů starších 65 let. Tyto odhady zcela kopírují celosvětový trend. Se vzrůstající délkou dožití také celosvětově narůstá počet nemocných s demencí, jelikož věk je největším rizikovým faktorem vzniku demence. Podle odhadů Delfského konsensu z roku 2005 (Ferri C. P. et al., 2005) by se měl počet pacientů s demencí během příštích 20 let zdvojnásobit a tento vzrůstající trend potvrdila i zpráva Světové zdravotnické organizace z roku 2015, podle níž by celosvětově mohl stoupnout počet nemocných s demencí v roce 2030 ze současných 47 milionů na 75 milionů. Alzheimerova nemoc (AN) je nejčastější příčinou vzniku syndromu demence a zodpovídá za 60-70% všech případů.

TEORETICKÁ ČÁST

1. Definice problému

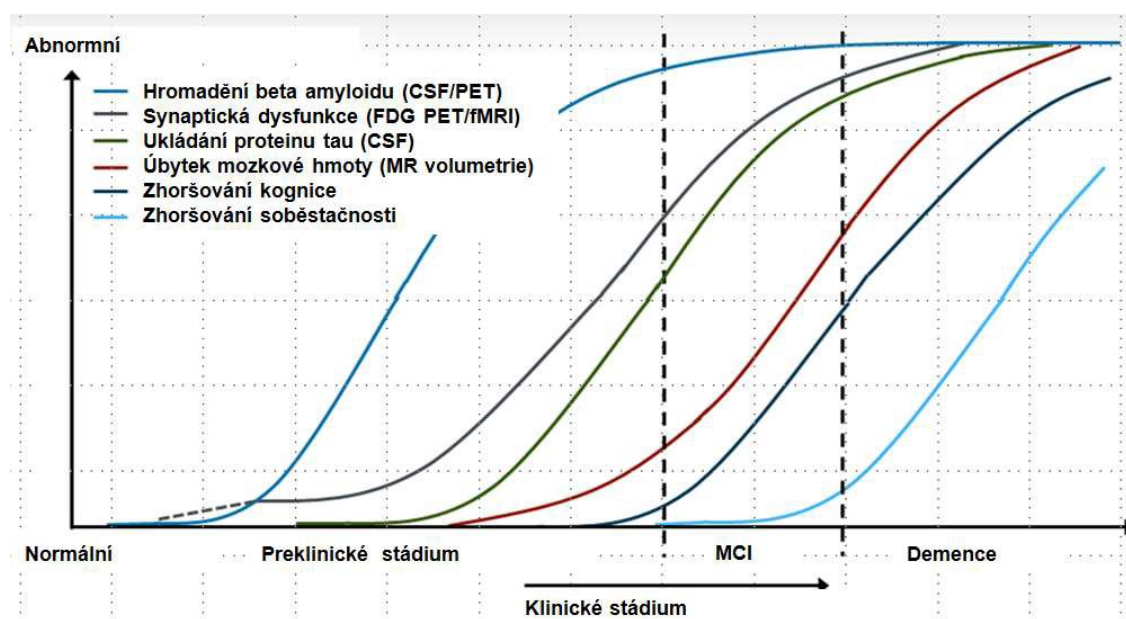
Přestože specifický patologický proces, který je podkladem AN – agregace bílkovin amyloidu a tau byl popsán již v roce 1906 současně Aloisem Alzheimerem i českým rodákem Oskarem Fischerem (Goedert M., 2009), teprve o mnoho desetiletí později byla navržena první diagnostická kritéria AN, původně výzkumná, která se ujala i v klinické praxi. (McKhann G. et al., 1984). Podle těchto NINCDS-ADRDA kritérií byla diagnóza AN stanovena per exclusionem a vycházela v první řadě z průkazu syndromu demence s následným vyloučením jiných známých etiologických příčin tohoto syndromu. V 90. letech minulého století byly uvedeny na trh první symptomatické léky, inhibitory acetylcholinesterázy, následované v roce 2004 memantinem – nekompetitivním antagonistou glutamátových N-Metyl-D-Aspartátových (NMDA) receptorů. Od roku 2004 žádný nový lék na trh uveden nebyl. I přes mnohaletý celosvětový výzkum zaměřený na tento etiopatogenetický proces, nemáme dosud k dispozici kauzální léčbu. Zásadním krokem v porozumění nemoci bylo popsání kaskády a interakcí neuropatologických procesů, které se rozvíjejí 15-20 let před vznikem prvních klinických příznaků (Jack C. R. et al., 2010; Jack C. R. et al., 2013). Současný stav na poli vývoje biologické léčby AN je neuspokojivý, nadějně jsou však nové poznatky v oblasti prevence.

1.1. Kaskáda neuropatologických dějů u AN a její trhliny

Základním histopatologickým nálezem jsou senilní plaky a neurofibrilární klubka. Senilní plaky jsou tvořené agregací patologicky štěpeného beta-amyloidu především jeho izoforny **A β 42**. Amyloid beta vzniká štěpením pomocí enzymů beta a gama-sekretázy z Amyloidového prekurzorového proteinu (APP), jeho fyziologickou degradaci pak zajišťuje enzym alfa-sekretáza. Metabolismus amyloidu je velmi dynamický proces, při kterém hraje roli čas a rovněž velikost a tvar jednotlivých součástí. Nejmenší monomery a dimery tvoří větší a podle nejnovějších poznatků zřejmě nejvíce toxické oligomery. Na druhém konci spektra je fibrilární amyloid tvořící senilní plaky (Tolar M. et al., 2020). Tvorbu senilních plak lze detekovat jako snížení **A β 42** v mozkomíšním moku nebo pomocí ligandového PET. Současné metodiky likvoru a PET však nezachycují oligomerní formy. Plaky jsou uloženy

extracelulárně v mozkové kůře a působí prozánětlivě. Změna tvaru tau proteinu a jeho následná hyperfosforylace, destabilizuje mikrotubuly uvnitř neuronů, narušuje axonální transport, výživu a funkci a vede k vytváření neurofibrilárních klubek. Tato patologie vede k neurodegenerativním změnám, které se nejdříve projeví narušením synaptických spojů a dysfunkcí neuronů, což lze detekovat jako poruchu metabolismu glukózy na vyšetření PET či snížení prokrvení na perfuzním SPECT. Ve vývoji jsou rovněž specifické tau ligandy pro PET. Zvýšené tau a fosfo-tau (p-tau) lze měřit i v mozkomíšním moku, event. na ligandovém tau-PET vyšetření, které je zatím u nás nedostupné. Později dochází k neuronální apoptóze, zániku nervových buněk, která se manifestuje jako atrofie určitých oblastí mozku viditelná na MRI nebo CT mozku.

Nicméně vzájemná kauzální a časová souvislost amyloidózy a taupatie není zcela jasná. Původní převládající teorie, že amyloid je prvním spouštěcím mechanismem celé kaskády neuropatologických změn (Jack C. R. et al., 2010) dostává trhliny ve světle dalších neuropatologických a populačních studií, které naznačují, že tau protein sám, může způsobit neurodegeneraci i bez přítomnosti amyloidu (Crary J. F. et al., 2014; Jack C. R., 2014) a jeho zvýšená detekce v likvoru může předcházet ukládání amyloidu i u AN (Jack C. R. et al., 2013). Klinicky významný je navíc fakt, že přibližně 20-30% kognitivně zdravých seniorů má v mozku amyloid a s klinickým stavem a tíží onemocnění lépe koreluje rozložení patologie tau proteinu. Předpokládaná dynamika biomarkerů je znázorněna na Obr. 1



Obr. 1 Kaskáda neuropatologických procesů, dynamika biomarkerů čase. Dle Jack C.R. et al., 2010.

1.2. Strukturální a metabolické biomarkery AN, možnosti jejich klinického vyšetření a jejich limity

Likvorologické vyšetření

Jako první v kaskádě neuropatologických dějů lze detekovat snížení **A β 42** v mozkomíšním moku, a to i řadu let před klinickou manifestací nemoci. Naopak v době první klinické manifestace dosahuje tento biomarker svého stropu a v průběhu nemoci již nevykazuje žádnou dynamiku. Vyšetřujeme proteinový triplet – beta-amyloid **A β 42** nebo **A β 40** a jejich poměr, celkový tau a p-tau. Samotné zvýšení tau proteinu je pouze nespecifickou známkou jakékoliv neurodegenerace a bývá zvýšeno akutně i po cévních mozkových příhodách, zatímco zvýšení p-tau proteinu je relativně specifickou známkou AN (Blennow K. a Hampel H., 2003)

Problémem toho vyšetření je, že nejsou jasně daná cut off skóre a při vyšetření stejného likvoru v rámci různých laboratoří nebo pomocí různých setů se často vycházejí různé hodnoty těchto markerů (Hort J. et al., 2010). Tyto výsledky se pak navíc aplikují na různé normy, které se někdy překvapivě liší v absolutních hodnotách. Důvody pro tyto rozdíly nejsou zcela známé a mohou souviset s mnoha faktory jako je materiál odběrových zkumavek, preanalytické zpracování či způsob skladování likvoru (Vanderstichele H. et al., 2012) nebo stabilita ELISA setů od různých výrobců. Více specifické pro AN může být využití kombinace zvýšeného p-tau v kombinaci se snížením beta amyloidu v mozkomíšním moku (Hort J. et al., 2007), eventuálně poměru **A β 42** ku **A β 40**.

Molekulární PET

Velice elegantním, i když drahým, způsobem zjištění přítomnosti patologického amyloidu v mozku in vivo je vyšetření PETem pomocí radioaktivního ligandu, který se váže na amyloid. V současné době je k dispozici několik moderních molekul odvozených od fluoru, nejčastěji s radioaktivním nuklidem F 18, které mají delší poločas rozpadu než původní Pittsburská substance využívající radioaktivní uhlík s velmi krátkým poločasem. Nové ligandy tak umožňují větší dostupnost vyšetření i v PET centrech, která nemají k dispozici cyklotron. K dispozici je v ČR flutemetamol a fluorbetaben, výhledově bude zřejmě dostupný i fluorbetapir. I toto vyšetření má však několik úskalí. Výskyt amyloidové positivity je věkově

specifický a bývá pozitivní i u pacientů s komorbiditou jiných diagnóz, nejčastěji u nemoci s Lewyho tělísky (LBD) či amyloidní angiopatie, tudíž pouze na základě jeho positivity nelze stanovit diagnózu čisté AN (Rowe C. C. et al., 2010). Navíc, jak již bylo zmíněno, pozitivní amyloid má 20-30% zdravých seniorů, což se odráží i v zobrazovacích vyšetřeních.

Amyloidová nálož nekoreluje s tíží demence a rozložení především frontálně nekoreluje s klinickými symptomy. Ukazuje se také, že určitá skupina pacientů, kteří mají pro AN typický klinický průběh i s atrofií hipokampů má negativní amyloidový PET. Jedná se o skupinu pacientů s typickou klinickou manifestací AN, hipokampální atrofií a výpadky perfúze v typické lokalizaci na SPECT a zvýšeným tau v likvoru, ale bez průkazu amyloidózy. Tato jednotka se označuje zkratkou LATE (limbic predominant age-related TDP-43 encephalopathy). Mezi další jednotky, které AN napodobují, ale mají jinou příčinu patří SNAP, z anglického „suspected non-Alzheimer’s pathophysiology”, anebo PART, z „primary age-related tauopathy“ (Jack C. R., 2014). Některé tyto termíny mají původ v neuropatologii a nejsou zatím pevně etablované v klinické praxi.

SPECT a FDG PET mozku

Funkční zobrazení mozku může pomocí zachycení výpadku perfúze na SPECT nebo narušení metabolismu glukózy na PET ukázat oblasti typicky postižené u AN (Jack C. R. et al., 2011). Tato vyšetření nejsou ale vždy dostupná v běžné klinické praxi a také ne příliš specifická, jejich použití je součástí převážně evropských výzkumných kritériích pro diagnózu AN (Dubois B. et al., 2007, Dubois B. et al., 2010, Dubois B. et al., 2014).

MRI mozku

MRI je poměrně dostupné vyšetření, které kromě vyloučení jiné patologie způsobující kognitivní deficit může sloužit jako strukturální biomarker. Charakteristickým nálezem u AN je atrofie hipokampů, dobře měřitelná na specifických MRI sekvencích jak vizuálně, tak speciálními počítačovými softwary. Zdá se však, že specifičtější je sledování progresu změn v čase nežli přínos jednotlivého vyšetření (Jack C. R. et al., 2004), neboť i osoby bez klinických obtíží mohou mít menší hipokampus. Existují rovněž různé subtypy AN, typická AN nebo atypické formy, kterých je až 30%. AN s predominantním postižením hipokampů, dále atypická AN s ušetřením hipokampů a predominantním postižením parietální kůry (Murray M. E. et al., 2011) frontálního laloku, logopenickou afázií nebo minimální atrofií (Ferreira D. et al., 2017). Distribuce atrofie na MRI dobře koreluje s distribucí

neurofibrilárních klubek v patologických nálezech a také s rozdílnou klinickou manifestací jednotlivých subtypů nemoci. Mezi atypické prezentace AN pak patří rovněž vzácnější syndromy posteriorní kortikální atrofie, kortikobazální syndrom a další (Whitwell J. L. et al., 2012). Atypický klinický obraz může být dán rovněž přítomností další komorbidity jako jsou vaskulární změny, tauopathie, TDP-43 pathie nebo synukleinopathie. Poslední výzkum ukazuje že komorbidity jsou velmi časté (Matej R. et al., 2019).

Z uvedeného přehledu paraklinických vyšetření vyplývá, že ani jedno z těchto vyšetření samotné není schopno stanovit definitivní diagnózu AN s jistotou. Obecně se akceptuje fakt, že metabolické biomarkery jsou pozitivní dříve než biomarkery strukturální. Strukturální biomarkery jsou zase vhodnější pro sledování progresu nemoci v čase, neboť ty metabolické se v průběhu nemoci již příliš nemění.

1.3. Klinický průběh nemoci guidelines versus klinická praxe

Ve snaze sjednotit dosud známá fakta o nemoci a převést je do klinické praxe byla vytvořena 2 rozdílná guidelines. Pod vedením převážně evropské, pracovní skupiny International Working Group – IWG (Dubois B. et al., 2010), a jejich revize (Dubois et al., 2014) byla sestavena doporučení, která reflektují klinický stav pacienta; pro diagnózu AN potřebují charakteristickou poruchu epizodické paměti a přítomnost in vivo biomarkerů – symptomatické stadium bez demence označují jako „prodromal AD“. V roce 2011 vydala pracovní, převážně americká skupina NIA-AA (Jack C. R. et al., 2011, Sperling, R. A. et al., 2011, Albert, M. S. et al., 2011, McKhann, G. M. et al., 2011) guidelines, která definují AN jako neuropatologické kontinuum. Rozlišují preklinické stadium charakterizované pouhou přítomností typické patologie v mozkových strukturách bez klinické symptomatologie, prodromální stadium, kde kromě přítomnosti AN patologie objektivně zjišťujeme podrobným neuropsychologickým vyšetřením pokles kognitivních funkcí na úrovni mírné kognitivní poruchy (MCI) („MCI due to AD“), až po poslední stadium manifestující se syndromologicky jako demence při AN („dementia due to AD“). Tato guidelines připouští také manifestaci nemoci jiným kognitivním deficitem než amnestickým, a kromě standardních kognitivních domén akceptují i možnost behaviorálně psychiatrických potíží jako první manifestaci nemoci, dále možnost atypických prezentací AN pod názvem „possible AD dementia“ a smíšených etiologií. Nejnověji byla publikována tzv. ATN kritéria, která chápou

AN pouze jako biologickou entitu a upozadují význam klinického stavu pacienta. Důvodem jejich vzniku byla nutnost umožnit organizaci klinických studií v preklinickém stadiu AN. (Jack C.R. et al., 2018).

Demence

Plně klinicky rozvinutá AN se projevuje syndromem demence (AD), kdy kognitivní postižení je natolik rozsáhlé, že narušuje běžné fungování v denním životě (ADL – activities of daily life). Při typickém průběhu se kognitivní deficit projevuje v úvodu narušením paměti především epizodické, což také figurovalo v původních guidelines (McKhann G. et al., 1984), a diagnostických manuálech DSM IV a MKN 10, jako základní podmínka definice syndromu demence. Pozdější diagnostická kritéria zohledňující i jiné atypické manifestace AN (McKhann G. M. et al., 2011). Také novější DSM V – již neredukuje AN pouze na syndrom demence a dominující poruchu paměti ale ve světle nových znalostí definuje AN jako velkou kognitivní poruchu = demence a malou kognitivní poruchu = prodromální stadium nemoci, kde nejsou významně postiženy ADL. Ve fázi demence je již vývoj patologických procesů u AN plně ukončen, a tudíž výraznější terapeutické ovlivnění průběhu onemocnění je v tomto stádiu již obtížné.

Prodromální stadium nemoci

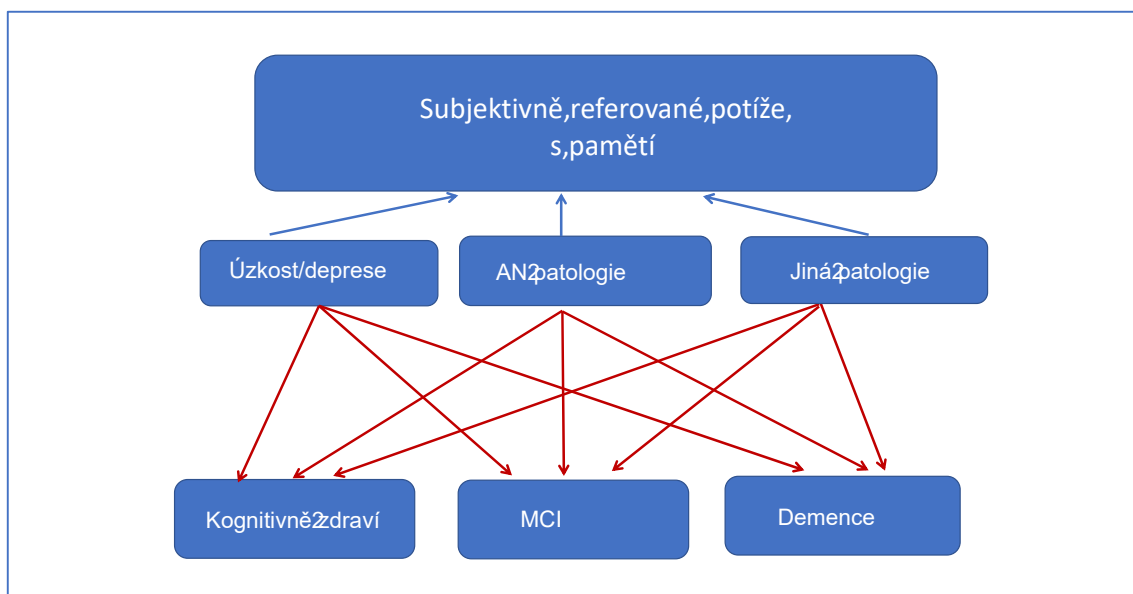
Mírná kognitivní porucha (MCI - mild cognitive impairment) je klinická kategorie definovaná v roce 1999 (Petersen R. C. et al., 1999) jako přechodné stadium mezi normálním stárnutím a demencí. Jedná se o kognitivní postižení v jakékoli jedné či více doménách kognice (paměť, psychomotorické tempo, pozornost, exekutivní funkce, visuo-konstruktivní funkce nebo řeč), které ovšem nevede ke ztrátě soběstačnosti, či postižení v ADL a nesplňuje tedy kritéria demence. Ukázalo se, že specificky MCI s dominantním postižením paměti je rizikové pro pozdější rozvoj demence a asi 15% subjektů s amnestickou MCI progreduje ročně do demence ve srovnání s 1% za rok u kognitivně normálních jedinců. Nicméně zdaleka ne všichni s MCI progredují do AD. Jedná se pouze asi o 60%, u dalších 10 % se rozvine demence jiné etiologie než Alzheimerovské - nejčastěji LBD, frontotemporální demence a vaskulární demence a asi 30% subjektů zůstává dlouhodobě stabilní a malá část z nich se může i normalizovat. Zpětná konverze se však pozoruje spíše v populačních studiích, a ne ve studiích podobných CBAS (Koepsell T. D. a Monsell S. E., 2012, Sheardova K., et al, CBAS 2019).

Pro identifikaci subjektů s MCI je klíčové komplexní neuropsychologické vyšetření mapující všechny kognitivní domény a dotazníky mapující funkční aktivitu subjektů. Jedinci s MCI skórují alespoň v jedné kognitivní doméně 1,5 standardní odchylky od věkově a vzdělanostně vázaných norem a v dotazníku CDR skórují maximálně 0,5 (Petersen R. C., 2004). Pro identifikaci etiologie MCI s větší pravděpodobností jsou však nutné biomarkery (Albert M. S. et al., 2011).

Preklinické stadium AN

Jedná se o stadium nemoci charakterizované pouhou přítomností typické patologie v mozkových strukturách bez klinické symptomatologie, objektivně prokazatelné neuropsychologickým vyšetřením. Tato skupina jedinců je klíčová pro výzkum nových léčebných strategií, neboť zde by bylo možné ovlivnit neuropatologický proces včas. Zásadní otázkou je, jak nalézt subjekty v této fázi nemoci. Plošné testování biomarkerů u starší populace by bylo finančně nákladné. Pro postižení vývoje kognitivního deficitu jedinců v preklinické fázi AN jsou v tuto chvíli testovány počítačové baterie s minimálním ceiling a learning efektem např. program Cogstate (Wild K. et al., 2008). Pro zhodnocení rizika je však nutné testování v čase, kde pacienti v riziku by se měli zhoršovat rychleji než starší vrstevníci s fyziologickým stárnutím (Rilley K. P. et al., 2011), zatím nejsou k dispozici žádná cut off skóre testu, která by pomohla rozeznat subjekty s AN patologií od zdravých. Podle kritérií Sperling R. et al., 2011 se však rozeznávají 3 fáze preklinické AN, kde k fázi 3 se upíná úsilí neuropsychologického výzkumu ve snaze identifikovat časné změny kognice pomocí náročných neuropsychologických testů.

Část jedinců v tomto stádiu vnímá subjektivní poruchy paměti, nebo narušení jiné kognitivní domény, i přes to, že skórují v subjektivních testech na úrovni norem. Skupina lidí se subjektivními kognitivními stesky je však velmi heterogenní (Obr. 2). Zahrnuje jak pacienty s již vyjádřeným kognitivním deficitem – MCI, demence, tak bez objektivně prokazatelného deficitu v preklinické fázi AN, popřípadě zdravé jedince uvědomující si pouze své přirozené stárnutí. Příčinou těchto subjektivních potíží kromě neurodegenerativního či jiného organického onemocnění mohou být i úzkostné či depresivní symptomy. Neuropsychologické odlišení těchto podskupin je obtížné a v tuto chvíli je zcela indikované tyto pacienty longitudinálně sledovat a retestovat. (Celsis P., 2000).



Obr. 2 Různé příčiny subjektivních stesků na paměť

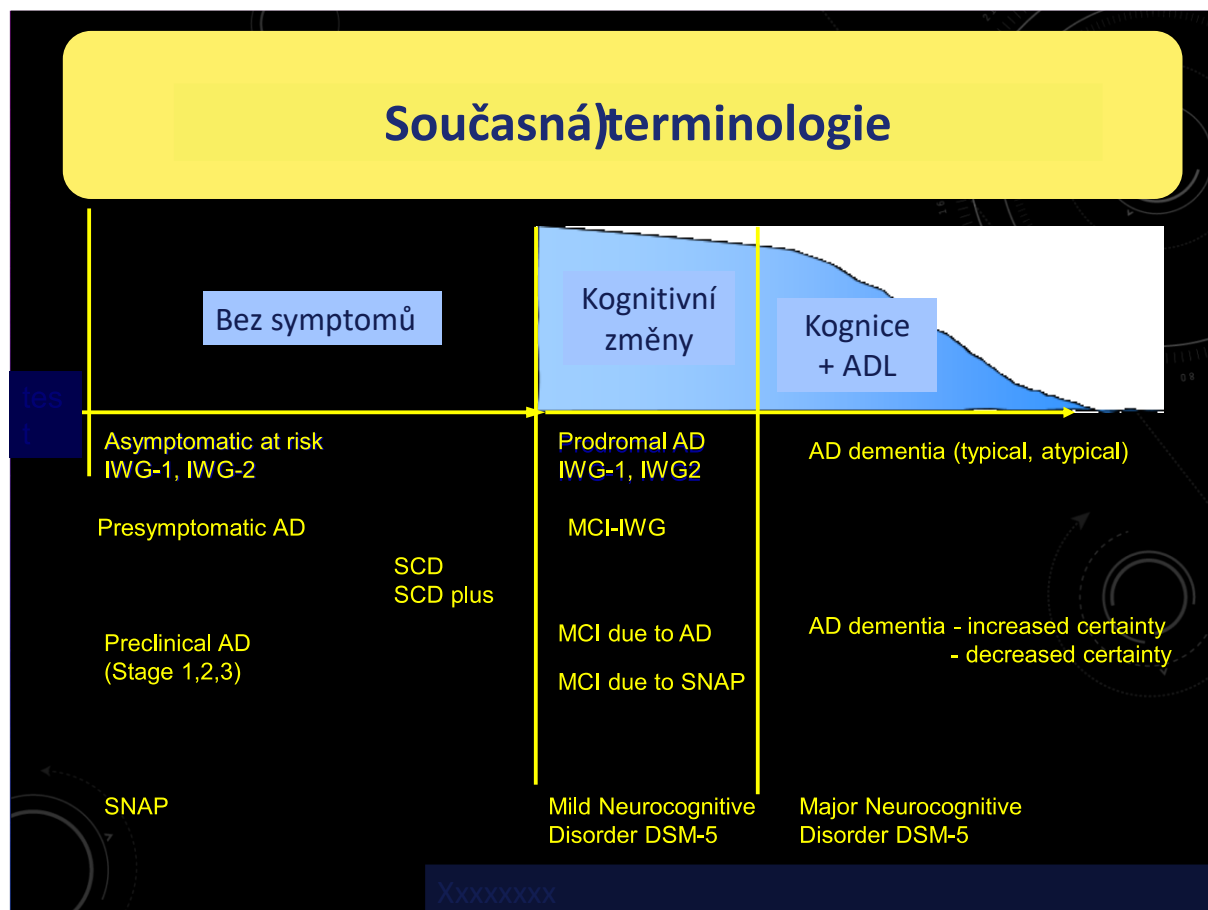
Po úvodních nejasnostech v názvosloví a velmi rozdílných přístupech k definování této skupiny pacientů od pouhého dotazu na horšení paměti po komplexní dotazníky na úbytek kognitivních schopností ve všech doménách byl navržen nový koncept pro výzkum této klinické jednotky (Jessen F. et al., 2014). *Subjektivní kognitivní úbytek (SCD = subjective cognitive decline)* je nová klinická jednotka zahrnující osoby, se subjektivně pozorovaným progredujícím úbytkem kterékoli z kognitivních domén v čase a při tom s normálními výsledky ve standardizovaných kognitivních testech používaných ke stanovení MCI (Tab. 1).

Tab. 1 – Podpůrné příznaky, zvyšující pravděpodobnost AN patologie u jedinců se subjektivním kognitivním úbytkem (SCD)

Subjektivní úbytek paměti více vyjádřen než horšení v jiných kognitivních doménách
Definovaný začátek SCD v posledních 5 letech
Věk začátku SCD nad 60 let
Přítomnost obav asociovaných s SCD
Pocit horšího výkonu, než mají ostatní stejného věku

Skupina lidí se subjektivními potížemi s paměť je vnímána jako obecně rizikovější proti normální populaci pro pozdější rozvoj AN ale méně než pacienti s MCI (Reisberg B. a Gauthier S., 2008). Existuje rovněž podskupina SCD označovaná jako SCD plus, která má již biomarkery pozitivní.

Souhrmně se dá konstatovat, že terminologie je relativně heterogenní v důsledku skutečnosti, že se mísí klinický a výzkumný pohled s pohledem neuropatologickým a že existuje několik mezinárodních skupin zabývajících se problematikou a publikujících guidelines. Následující obrázek shrnuje heterogenitu terminologie.



Obr. 3 Doporučení terminologie pro různá stadia nemoci dle různých pracovních skupin (NIA-AA - Sperling, R. A. et al., 2011, Albert, M. S. et al., 2011, McKhann, G. M. et al., 2011, IWG 1 - Dubois B. et al., 2010, IWG 2 - Dubois B. et al., 2014, Dubois et al., 2007, DSM-V, Jessen F. et al., 2014)

2. Podklady pro vybudování longitudinální studie stárnutí v ČR

V roce 2011 jsme založili prospektivní studii stárnutí v České republice – Czech Brain Aging Study (CBAS), jejímž cílem je hledání časných markerů AN a také rizikových a ochranných faktorů vzniku demence v kontextu české populace. V České republice ani ve střední Evropě dosud neexistovala žádná obdobná prospektivní studie stárnutí se sběrem demografických údajů, parametrů životního stylu, klinických dat a biomarkerů.

Česká populace má svá specifika nejen z hlediska životního stylu ale také z hlediska poměrně vysokého výskytu kardiovaskulárních chorob v porovnání se západoevropskými zeměmi (Pajak A. a Kozela M., 2012). Rozdílly jsou i ve struktuře zdravotního systému a způsobu managementu pacientů s demencí.

V České republice se o pacienty s demencí starají především praktičtí lékaři, neurologové, psychiatři a geriatři, přičemž časná diagnóza onemocnění se stále více posouvá směrem k neurologům, kteří také využívají sofistikovanějších diagnostických metod pro časnou detekci kognitivního deficitu a zjištění jeho etiologie (Sheardova K. et al., 2012). Český zdravotní systém nabízí možnost sledování pacientů ve specializovaných centrech, kdy osoby zde vyšetřené reprezentují jinou populaci než studie populační. Oba z těchto přístupů mají své výhody i nevýhody. Zvolili jsme z několika důvodů koncept CBAS jako memory-clinic based studii. K zachycení dostatečného množství pacientů v riziku v rámci populační studie by bylo třeba nabrat obrovské množství účastníků a nemalé finanční prostředky a poznatky takto získané by nebylo možné jednoduše aplikovat v systému zdravotní péče v ČR. Naopak nábor v rámci specializovaných pracovišť umožňuje zachytit dostatečné množství subjektů i v prodromální (nebo dokonce asymptomatické) fázi nemoci a hodnotit motivaci, nálezy i péči o osoby, které se zdravotní péči rozhodly vyhledat a pro zdravotní systém, jeho kapacitu, nároky a nedostatky jsou typické. Tento postup rovněž umožňuje hodnotit nejen čistě výzkumný protokol ale i některé diagnostické postupy a metody prováděné rutinně v rámci zdravotního systému, které pacienti absolvují.

3. Hledání nových senzitivních biomarkerů s vyšší specificitou

Základem úspěchu potenciálních „disease modifying“ léčebných strategií je tedy logicky časná diagnóza. Proto jsou hledány nové diagnostické metody, které by umožnily nalézt nemocné spolehlivě právě v preklinickém nebo velmi časném klinickém stádiu, než se nemoc plně rozvine. Časným markerem nemoci mohou být specifické nálezy na strukturálních i funkčních zobrazovacích vyšetřeních, biochemické a metabolické změny patrné v likvoru, séru či na ligandových zobrazovacích vyšetřeních, ale také velmi senzitivní neuropsychologické testy či dotazníky, které by byly zdaleka nejlevnější, neinvazivní a klinicky nejprístupnější variantou v detekci jedinců v preklinickém event. prodromálním stadiu AN.

3.1. Neuropsychologické biomarkery využívané v CBAS související s touto disertační prací

Testy vyšší vizuální percepce

Vyšší vizuální percepce jako je identifikace obličejů známých osob, rozpoznávání emocí a rozeznávání známých orientačních bodů je závislá na mediálním temporálním laloku, což je oblast postižená časně v průběhu vývoje AN. Některé studie naznačují, že tyto domény by mohly být narušeny již u MCI jedinců. (Estevez-Gonzalez A. et al., 2004; Ahmed S. et al., 2008; Roudier M. et al., 1998).

Studie se zobrazovacími metodami u kognitivně zdravých naznačují, že tyto úkoly jsou doménově specifické s rozdílnou aktivací různých mediotemorálních struktur – kdy transentorhinální oblast a parahipokampální gyrus reaguje při rozeznávání budov a velkých objektů (Gorno-Tempini M. L. a Price C. J., 2001), amygdala při rozpoznávání emocí (Adolphs R., 2002) a fusiformní oblast se aktivuje známými obličejí (Kanwisher N. et al., 1997). Testování těchto domén jsme zařadili do CBAS.

Paměťové testy specifické pro hipokampální typ paměťového deficitu

Amnestický syndrom hipokampálního typu by měl být charakteristický pro prodromální stadia AN a také byl zařazen jako typický symptom do výzkumných guidelines AN (Dubois B. a Albert M. L., 2004; Dubois B. et al., 2007; Sarazin M. et al., 2007). Vhodným testem pro detekci tohoto specifického postižení je test paměti s kontrolovaným ukládáním a vybavením s vodítky - Free and cued selective reminding test (FCSRT) - (Grober E. et al., 1988).

V důsledku špatného ukládání vázaného na hipokampální struktury pacienti s AN téměř neprofitují z kategorické nápovědy při vybavení a též rekognice je u těchto pacientů výrazně postižena, na rozdíl od jiných typů demence či při depresi, kdy je efekt nápovědy zachován (Urbanova M. et al., 2014)

Dotazníky na specifické poruchy kognice

Zdá se, že určité specifické stesky na zhoršení paměti, ale i na zhoršení v jiných kognitivních doménách mohou souviset s přítomností AN patologie více než jiné (Amariglio R. E. et al.,

2012). Nejčastější, avšak nejméně specifické pro AN jsou například stesky na zapomínání jmen herců nebo ztrácení brýlí. Pacienti s AN však rovněž uvádějí, že mají problémy s prostorovou orientací, např. že se ztrácejí na známých místech, což je sice méně častý ale více specifický symptom (Amagriglio R.E et al., 2012, Klein D. A. et al., 1999). V rámci CBAS využíváme dotazníky hodnotící subjektivní kognitivní potíže.

Prostorová navigace

Jednou z možností detekce raného stádia nemoci je vyšetření prostorové navigace. Prostorová navigace je fylogeneticky stará kognitivní funkce zajišťující přežití, je to schopnost určit směr a následovat cestu z jednoho místa na druhé (Gallistel C. R., 1990). Navigace je narušena již v časném stadiu demence (Monacelli A. M. et al., 2003) ale může být detekována ještě dříve ve stádiu MCI (Hort J. et al., 2007; Laczo J. et al., 2011).

Současný trend ve výzkumu prostorové navigace u lidí v riziku AN využívá testů převedených z animálních výzkumů, např. lidský analog Morrisova vodního bludiště. Při navigaci prostředím využívají lidé 2 základní strategie, které se vážou na určité interní reprezentace prostoru.

Egocentrická navigace využívá informace z vlastního těla. Cíl je nalezen pomocí odhadu vzdálenosti a směru od startu (pozice těla) k cíli. Tento typ navigace je závislý na parietální kůře vč. precuneu a ncl. caudatus. (O’Keffe J. and Nadel I., 1978, Maguire E. A. et al., 1998).

Alocentrická navigace je nezávislá na pozici subjektu ve vztahu k externím orientačním bodům, kdy k orientaci využívá odhadu vzdáleností a úhlů mezi různými orientačními body v okolním prostředí. Klíčová struktura pro konsolidaci, kódování a dlouhodobé ukládání prostorových informací je hipokampus. Mnohé studie s navigací v reálném i virtuálním prostředí prokázaly, že alocentrický typ navigace je závislý na hipokampu, především jeho oblasti CA1 (Maguire E. A. et al., 1998, Nedelska Z. et al., 2012).

Hlavním faktorem při problémech s orientací u pacientů s AN je zřejmě kombinace narušení vizuální percepce (parietální lalok) a paměťového deficitu (hipokampus), proto u AN subjektů bývají narušeny oba typy strategií (alocentrická i egocentrická) (Hort J. et al., 2007).

Prokázali jsme také, že MCI jedinci s hipokampálním typem poruchy paměti mají výrazně horší alocentrickou navigaci než MCI s frontálním typem poruchy paměti, navíc skupina s hipokampálním narušením paměti měla stejně špatný výkon jako pacienti s demencí při AN, což naznačuje, že navigační deficit může být jednou z prvních známek počínající AN

patologie (Laczo J. et al., 2009). Možnosti využití vyšetření prostorové navigace v rámci zdravého a patologického stárnutí podporované i našimi předešlými výzkumy jsme shrnuli v přehledovém článku (Gazova I. et al., 2012).

4. Hledání rizikových a protektivních faktorů rozvoje kognitivního deficitu

Dalším úkolem je hledání rizikových a protektivních faktorů. Kromě věku, je největším genetickým rizikovým faktorem přítomnost alely $\epsilon 4$ v genu pro apolipoprotein E (Farrer L. A. et al., 1997). Dalšími známými faktory, které mohou ovlivnit nástup i průběh nemoci jsou kardiovaskulární rizikové faktory, diabetes, vzdělání, životní styl, úrazy hlavy a deprese. Rozsáhlá studie s dvojčaty z roku 2006 potvrdila vysoký podíl dědičných faktorů na vzniku AN (58%) nicméně velká část rizika závisí na životním stylu (Gatz M. et al., 2006). Což potvrzují i epidemiologické studie, které ukazují že v posledních deseti letech incidence i prevalence demence oproti původním předpovědím mírně klesá (Matthews F. E. et al., 2013; Qiu C. et al., 2013). Tento trend je velmi pravděpodobně výsledkem lepší terapie hypertenze a diabetu a nejnověji možná i větší pozornosti věnované životnímu stylu díky lepší informovanosti lékařů i populace. Pozornost se věnuje demografickým rozdílům, kulturním zvyklostem a genetickým rozdílům vázaným na určité populace i etnicitu. Např. frekvence rizikové alely APOE $\epsilon 4$ klesá v Evropě od severu k jihu a její konečný vliv závisí v mnoha ohledech na epigenetických faktorech a životním stylu. (Crean S. et al., 2011; Ward A. et al., 2012; Corbo R. M. a Scacchi R., 1999). S rozvojem epigenetiky je stále více důležité zasazovat výzkum nemocí a léčebných strategií do prostředí jednotlivých populací se zohledněním interakcí mezi geny navzájem a mezi geny a životním stylem.

4.1. Faktory životního stylu a nefarmakologické intervence využívané v CBAS související s touto disertační prací

Složky životního stylu mohou ovlivňovat riziko vzniku demence. Jedním z možných ochranných, ale ve studiích na životní styl opomíjených, faktorů ovlivňujících vznik kognitivního deficitu je spiritualita. Zájem o problematiku spirituality, jejíž úloha je

diskutována v nejrůznějších oblastech představuje jeden z významných trendů v dnešní světové psychologii. Za posledních 30 let se počet publikací o religiozitě/spiritualitě a zdraví zvýšil o 688% a je referován konzistentně pozitivní vliv na morbiditu i mortalitu (Seeman T. E. et al., 2003; Seybold K. S., 2007; Newberg A. B., 2006). Objevují se i ojedinělé práce, referující ochranný vliv spirituality na kognitivní schopnosti u pacientů s demencí (Kaufman, Y. et al., 2007). Hlavním problémem v měření spirituality je její časté zaměňování s religiozitou a nedostatečně přesná definice tohoto konceptu. V pojmu spirituality je upozaděna role náboženství a hlavní důraz je kladen na zážitek přesahu běžného života, transcendence, která může mít náboženskou i nenáboženskou povahu. Rostoucí popularita výzkumu zaměřeného na kvalitu života a zároveň snaha zohlednit lidi bez formálního náboženského zařazení vedly v roce 1971 (*White House Conference on Aging, WHCA*) k navržení konceptu *spiritual well-being (SWB)* (Payne B. P., 1990), který vychází z konceptuálních analýz a kvantitativního výzkumu, kde hlavním principem spirituality je pocit spojení (connectedness) a pocit soudržnosti. Jedním z doporučovaných nástrojů k měření tohoto konceptu je Spiritual Well Being Questionnaire SWBQ – Gomeze a Fischera (2003), který zahrnuje 4 domény (spojení se sebou samým, s druhými, s přírodou a s něčím přesahujícím) a který má navíc dostatečně ověřené psychometrické vlastnosti. Tento dotazník byl administrován v prvních letech v rámci CBAS a na základě těchto dat jsme ho evaluovali na české populaci (Marciniak R. et al., 2017). Ukázalo se v souladu s dalšími pracemi snažícími se adaptovat jiné dotazníky měřící spiritualitu na české populaci, že česká populace má odlišné vnímání některých položek, pravděpodobně důsledkem specifičnosti české religiozity/spirituality a významových posunů v překladu (Hamplova D., 2013). V naší práci jsme navrhli možnou adaptaci na českou populaci a tato verze je od roku 2017 administrována v CBAS.

Nejvíce studií na efekt spirituálních praktik na různé biologické parametry je s meditací. Vliv různých meditačních technik na kognitivní funkce v kontextu stárnutí a neurodegenerativních onemocnění jsme podrobně zmapovali v souhrnném článku „*Effect of meditation on cognitive functions in context of aging and neurodegenerative diseases*“ (Marciniak R. et al., 2014). Popsali jsme typy meditačních technik, jejich možné biologické koreláty účinku na kognici a zdraví, oblasti mozkové aktivace popsané v zobrazovacích studiích, typy intervenčních studií a jejich možné využití v prevenci rozvoje AN.

VÝZKUMNÁ ČÁST

1. Cíle

- I. Zorganizovat celonárodní studii stárnutí s pravidelným sledováním účastníků protokolem synchronizovaným se světovými AN centry včetně biomarkerů
- II. Hledání časných markerů AN = časná diagnóza nemoci
 - a. neuropsychologické testy
 - b. prostorová navigace
 - c. dotazníky na subjektivní kognitivní potíže
- III. Hledání rizikových/protektivních faktorů kognitivního deficitu a demence a hodnocení nefarmakologických intervencí u subjektů v riziku AN

2. Metodika:

2.1. Založení studie

Vytvoření multicentrické studie bylo umožněno získáním financí z Evropských fondů pro regionální rozvoj. Nejdříve byl vytvořen podrobný protokol vyšetření a sledování, který navázal na vyšetřovací protokol administrovaný pacientům Centra pro poruchy paměti při neurologické klinice FN Motol od roku 2005 a byl dále rozšířen. Již tento původní protokol byl částečně harmonizován podle ADRC (Alzheimer Disease Research Centra) v Massachusetts General Hospital v Bostonu, USA, což usnadňovalo další rozvoj a plánování národní studie podle současných mezinárodních měřítek.

Neuropsychologický protokol byl upraven tak, aby CBAS baterie neuropsychologického vyšetření byla synchronizována s americkým standardem ADRC center zvaným Uniform Data Set - UDS (Weintraub S. et al., 2009; Nikolai T., et al., 2018), s epidemiologickou studií Mayo clinic study of aging (MCSA), dále je rozšířen o testy verbální i neverbální paměti.

MRI vyšetřovací protokol byl adjustován dle ADNI (Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative – Jack C. R. et al., 2008), pro volumetrickou analýzu MRI k měření regionální tloušťky kortexu a subkortikálních objemů krossekčně i longitudinálně využíváme software freesurfer (v5.3; <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) (Desikan K. S. et al., 2006).

Byly adaptovány některé dotazníky na životní styl z MCSA, jiné jsme vytvořili sami v návaznosti na naše výzkumné cíle (blíže viz výsledky).

Výzkumný protokol jsme zanesli do databáze Redcap a byl schválen etickou komisí FN FNUSA v Brně a FN Motol v Praze.

Mým hlavním úkolem bylo založení výzkumného centra ICRC pro poruchy paměti v Brně v rámci projektu CBAS. Podílela jsem se na tvorbě výzkumného protokolu, provedla jsem jeho implementaci v brněnském centru a iniciovala jsem a podílela se na vzniku sdíleného protokolu databáze Redcap. Moje práce je klinické vyšetřování pacientů, vedení brněnského centra, součástí je tvorba konsenzuálních diagnóz na společných diagnostických sezeních, při kterých jsou zhodnoceny výsledky všech vyšetřených pacientů. Podílela jsem se na tvorbě hypotéz, především v kontextu faktorů životního stylu v prevenci kognitivního deficitu, na vyhodnocování výsledků a psaní publikací.

2.2. Nábor do studie

Účastníci studie jsou dobrovolníci přicházející buď bez doporučení se subjektivními potížemi s pamětí nebo jsou referováni praktickými lékaři, ambulantními specialisty či Českou Alzheimerovskou společností na jedno z kognitivních center (Brno, Praha). Jako kontrolní skupina kognitivně zdravých slouží dobrovolníci z university 3. věku a příbuzní účastníků studie.

2.3. Vstupní a vylučovací kritéria

Po podpisu informovaného souhlasu mohou do studie vstoupit lidé se subjektivní poruchou paměti (z nichž je část diagnostikována jako mírná kognitivní porucha) nebo kognitivně zdravé kontroly nad 55 let věku včetně, kteří nemají demenci, nemají těžkou dlouhodobou depresi či jiné psychiatrické onemocnění, závažné interní nebo onkologické onemocnění neprodělali rozsáhlý mozkový infarkt a jsou schopni absolvovat MRI vyšetření.

2.4. Vyšetřovací metody

Účastníci jsou komplexně vyšetřováni jednou za rok (projdou klinickým vyšetřením a baterií neuropsychologických testů, je provedeno MRI mozku, laboratorní vyšetření, vyplní dotazníky životního stylu, anamnestických a demografických údajů). Na prvním vyšetření je také provedeno vyšetření APOE genotypu. Část subjektů absolvuje vyšetření pomocí biomarkerů – amyloid PET nebo lumbální punkci, část je vyšetřena pomocí prostorové navigace či jiných experimentálních neuropsychologických testů. Vyšetření jsou podrobně uvedena v Tabulce 2.

Tab. 2 Přehled jednotlivých vyšetření prováděných v rámci CBAS a jejich časový rozvrh. (podrobné citace k jednotlivým testům viz Sheardova K. et al., 2019)

Frekvence	Provedené vyšetření	Podrobně
Ročně	Klinické vyšetření	Standardní neurologické vyšetření a anamnéza
Ročně	Neuropsychologie	<p>Uniform Data Set – testy patřící do UDS označené kurzívou</p> <p>Screening MMSE</p> <p>Premorbidní úroveň schopností: National Adult Reading Test</p> <p>Vyšetření paměti: Enhanced cued recall test (ECR), Rey Auditory Verbal Learning Test (AVLT), Brief Visuospatial Memory Test–Revised, Rey-Osterrieth Complex Figure Test – (ROCFT) recall, <i>Logická paměť</i></p> <p>Exekutivní funkce: Prague Stroop test, Kostky (WAIS-R), Controlled Oral Word Association Test (COWAT), Fonemická verbální fluence (N,K,P), <i>Trail making test (TMT)B</i>, Victoria Stroop Test (VST)</p> <p>Vizuokonstrukce: Clock Test, ROCFT kopie, kostky (WAIS III)</p> <p>Fatické funkce: <i>Pojmenování Boston Naming Test (BNT)</i>, Podobnosti (WAIS-R), <i>Semantická verbální fluence (zvířata, zelenina)</i></p>

		Pozornost, pracovní paměť a PM tempo: <i>Opakování čísel</i> (WAIS III), <i>TMT-A</i> , <i>kódování symbolů</i> (WAIS III), VST Funkční škály: Clinical Dementia Rating scale, Functional assessment questionnaire Symptomy úzkosti a deprese: Geriatric Depression Scale (15 položková), Beck Anxiety Inventory
Ročně	Laboratorní vyšetření	Glykemie, lipidový profil, homocystein, vitamin B12, tyreoidální hormony, foláty, renální a jaterní funkce, CRP, glyHb, homocystein
Ročně	Vitální funkce	TK, TF, BMI, poměr pas/boky
Ročně	Socio-ekonomická data	Rodinný stav, typ bydlení, zaměstnání
Ročně	Dotazníky	Subjective cognitive complaints (QPC), physical/mental activity at midlife and currently, Becke's Habitual Physical Activity, Epworth Sleepiness Scale, Falls Self-Efficacy Scale – International
1x za 2 roky	MRI	3T protokol: plane localizer; standard clinical T1 and T2; T1 3-dimensional isometric magnetization-prepared rapid gradient echo (MPRAGE) with isometric voxel; echoplanar imaging for diffusion tensor imaging with 64 directions; fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR); T2 fast spin echo; T2*; resting state functional MRI.
Baseline	Demografická data	Age, education, occupation, laterality
Baseline Volitelné	Genové vyšetření	APOE - všichni TOMM40, BDNF, CD36, BuChE, KIBRA, TREM2, PSEN 1, PSEN 2, APP, TARDBP, MAPT, GRN, C9orf72
Podskupina	mozkomíšni mok	Amyloid β -42, total, tau, p-tau, oligoklonální pásy, biochemie
Podskupina	Amyloidový PET	PET/MRI nebo PET/CT, flutemetamol, dual phase ("perfusion") PET;
Kohorta Praha	Prostorová navigace	Hidden goal task, simple navigation task, path integration task, Y-maze assessment, intersections task, sea hero quest, spatial tasks in virtual reality/augmented virtual reality

Kohorta Praha volitelné	Experimentální neuropsychologie	Facial emotion recognition, Famous faces identification, FNAME 12 položková verze, Memory binding test, Vlastní testy: Famous landmarks identification, episodic-like memory test, Arena Perspective Taking Task, spatial pattern separation task
Kohorta Brno Baseline - všichni	Specifické dotazníky	Spiritual well-being questionnaire (SHALOM), Operationalized Psychodynamic Diagnostics OPD-2 (OPD working group), early life trauma assessment

2.5. Kognitivní testy relevantní k této disertační práci

V komplexním neuropsychologickém vyšetřovacím protokolu je každá doména reprezentována alespoň dvěma kognitivními testy k vyloučení možných fluktuací kognitivního výkonu. Pacienti již ve stádiu MCI mají výrazný deficit ukládání a uchování nových informací a dále je charakteristické rychlé zapomínání zejména v prvních desítkách minut. Proto nejcitlivější na detekci časného postižení paměti jsou paměťové testy s oddáleným vybavením. Při opakované administraci paměťových podnětů můžeme také vidět plochou křivku učení.

Test paměti s kontrolovaným ukládáním a vybavením s vodítky – Enhanced Cued Recall (ECR)

ECR je modifikovaná verze Free and cued selective reminding testu (FCSRT) - (Grober E. et al., 1988). ECR test je součástí Sedmiminutového screeningového testu (Topinkova E. et al., 2002). Test využívá kategorickou náповědu při ukládání i vybavování slov ve snaze usnadnit sémantické kódování a vybavení.

Test verbální paměti bez kontrolovaného ukládání a oddáleného vybavení - Auditory verbal learning test (AVLT)

Paměťový test učení v české validizované verzi (Bezďicek O. et al., 2013). V testu je subjekt instruován k zapamatování si seznamu slov, vyšetřující čte opakovaně (celkem 5x) seznam 15

slov (seznam A), po každém přečtení jsou zaznamenána vybavená slova. Po 5. pokusu jsou čtena a následně vybavována slova z druhého seznamu B. Poté vyšetřující požádá testovaného, aby znovu vybavil co nejvíce slov z prvního seznamu (pokus VI). Po 30 minutách je testovaný znovu vyzván k vybavení slov z prvního seznamu (oddálené vybavení). Nejčastěji hodnocenými indexy je pokus 1 (AVLT 1) odrážející zejména pracovní paměť, pokus 5 (AVLT 5) odrážející maximální počet naučených slov ze seznamu, celkové vybavení (Σ I-V: AVLT 1-5) a oddálené vybavení po 30 minutách (VII. pokus – AVLT 30).

Test vizuospaciálních funkcí a vizuální paměti – Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF) (Meyers J. E. a Meyers K. R., 1995)

Vyšetřovaný je požádán o překreslení daného komplexního obrázku dle předlohy (kopie), později je znovu požádán o nakreslení obrázku z paměti (reprodukce) po 5 minutách. Subjekt není předem instruován k zapamatování obrázku.

Testy hodnotící vyšší vizuální percepci

Pro zhodnocení vyšší vizuální percepce jsme u podskupiny CBAS účastníků zařadili 3 vyšetření.

Identifikace obličejů známých osob (Famous Faces Identification -FFI). Použili jsme test ze studie Keane J., et al. 2002, který byl adaptován na českou populaci (Bechyne K. et al., 2008). Výzkumným subjektům je prezentováno 10 obličejů vysoce známých osob (politici, herci atd.) a 10 zcela neznámých obličejů ve fixním pseudonáhodném pořadí.

Rozpoznávání emocí z obličeje (Facial Emotions Recognition -FER). Použili jsme obrázky ze série Ekman P. and Friesen W. V., 1976, které reprezentují 5 základních emocí (radost, hněv, smutek, strach a znechucení).

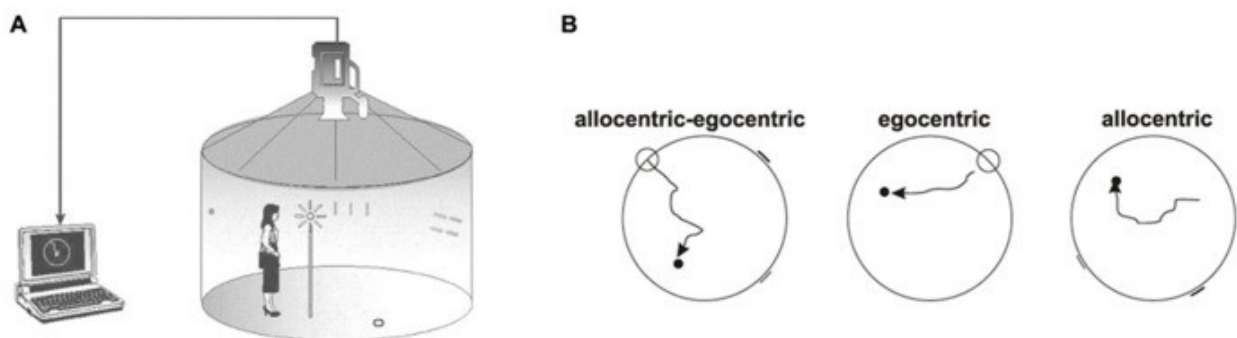
Poznávání známých orientačních bodů (Famous Landmark Identification -FLI), který jsme vytvořili speciálně pro účely našeho programu (Sheardova K. et al., 2014). Byly vybrány velmi dobře známé objekty pro českou populaci. 25 obrázků obecně známých míst (budovy, mosty) a 25 podobných zcela neznámých míst je prezentováno ve fixním pseudonáhodném pořadí.

Administrace tohoto testu je plně automatická na počítači, abychom vyloučily rozdílné hodnocení mezi ratery. U testu FFI a FLI testování pouze rozhodují, na kterém obrázku je známý obličej/objekt a na kterém neznámý.

Prostorová navigace

Vyšetření prostorové navigace využívající paradigmatu Hidden Goal Task (HGT) je unikátní vyšetření, využívané v rámci CBAS, publikované již v roce 2007 (Hort J. et al., 2007).

HGT je lidským ekvivalentem Morrisova vodního bludiště, využívaného v animálním výzkumu. Vyšetření lidí probíhá buď v reálném prostoru – v kruhové aréně průměru 2,9 m anebo ve virtuálním 2D prostředí na PC, kde je aréna zobrazena jako kruh z pohledu shora. Obě verze jsme testovali a zjistili jsme, že mají obdobnou výpovědní hodnotu (Laczo J. et al., 2012). Obě verze (reálná i počítačová) testují oba typy orientace v prostření – alocentrickou i egocentrickou navigaci. Je možné využít několik paradigmat testování (Obr. 4) – alocentricko+egocentrickou – kdy jsou využívány obě strategie navigace, pak separátně alocentrickou, egocentrickou a oddálenou alocentrickou navigaci, která je zopakováním alocentrické navigace po 30 minutách, kdy mezi dvěma testy jsou prováděna jiná neuropsychologická vyšetření. Hodnotíme vzdálenostní chybu mezi skutečnou pozicí cíle a pozicí určenou testovaným subjektem a ke statistickému vyhodnocení jsme používáme průměrnou vzdálenostní chybu, která je vypočítána jako průměrná chyba z 8 pokusů.



Obr. 4 Vyšetření prostorové navigace. (A) Schéma arény. Orientační body jsou znázorněny jako světelné body na stěnách arény, cíl je světelný bod na zemi (B) Schémata jednotlivých navigačních paradigmat. (Gazova I. et al., 2013)

2.6. Dotazníky administrované v CBAS relevantní k této disertační práci

Dotazníky na subjektivně pocíťované kognitivní potíže

Dotazník subjektivních poruch paměti

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 změnu ve své paměti?	ano	ne
2.	Máte pocit, že Vám paměť slouží hůře , 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? (např. papírování a vyplňování formulářů, atd., popř. jiné pracovní záležitosti)	ano	ne
10.	Pozorujete, že se změnila Vaše povaha? (např. uzavření do sebe, snížení kontaktů s druhými, menší zájem o věci nebo méně iniciativy)	ano	ne
Celkový skóre:			

Obr. 5 Dotazník subjektivních kognitivních potíží administrovaný v CBAS. Česká verze adaptovaná z původního dotazníku QPC (Thomas-Antérion C. et al., 2003)

Dotazník prostorové orientace

VERZE PACIENT

1. V posledních 3 měsících jsem měl obtíže:

a) S orientací ve svém bytě

nikdy méně než jednou týdně přibližně jednou týdně několikrát týdně denně

b) S orientací v okolí svého bydliště

nikdy méně než jednou týdně přibližně jednou týdně několikrát týdně denně

c) S orientací v mém městě / čtvrti

nikdy méně než jednou týdně přibližně jednou týdně několikrát týdně denně

d) S orientací mimo moje město/čtvrť

nikdy méně než jednou týdně přibližně jednou týdně několikrát týdně denně

2. V posledních 3 měsících jsem se ztratil:

a) Ve svém bytě

nikdy méně než jednou týdně přibližně jednou týdně několikrát týdně denně

b) V okolí svého bydliště

nikdy méně než jednou týdně přibližně jednou týdně několikrát týdně denně

c) V mém městě / čtvrti

nikdy méně než jednou týdně přibližně jednou týdně několikrát týdně denně

d) V jiném městě / čtvrti, než bydlím

nikdy méně než jednou týdně přibližně jednou týdně několikrát týdně denně

3. V místech, která navštěvuji denně nebo téměř denně (cesta na nákup, na poštu, za nejbližšími příbuznými), byla moje schopnost orientace v posledních 3 měsících ve srovnání s mládím:

stejná nebo lepší

nepatrně horší

znatelně horší

výrazně horší

4. V místech, která navštěvuji jen několikrát do roka (cesta na koncert, na výletní místa, za vzdálenými příbuznými), byla moje schopnost orientace v posledních 3 měsících ve srovnání s mládím:

stejná nebo lepší

nepatrně horší

znatelně horší

výrazně horší

5. V posledních 3 měsících se musím ptát častěji na cestu než dříve:

nikdy méně než jednou týdně přibližně jednou týdně několikrát týdně denně

6. V posledních 3 měsících mívám obtíže s orientací v obchodním domě nebo v tržnici

nikdy méně než jednou týdně přibližně jednou týdně několikrát týdně denně

7. Kvůli obavám, že se ztratím, jsem:

Omezil cesty mimo město ano ne

Omezil cesty za příbuznými a přáteli ano ne

Omezil pochůzky v okolí bydliště (nákupy, pošta) ano ne

Obr. 6 Dotazník hodnocení subjektivních potíží s navigací a prostorovou orientací (SSNC-subjective spatial navigation complaints) vyvinutý naším CBAS týmem a publikovaný Cerman J. et al., 2018

Dotazník hodnotící Spiritual Well Being (SHALOM)

Spiritual Health And Life-Orientation Measure (SHALOM)©

Spiritualita může být definována jako něco, co leží v základu člověka jako lidské bytosti. Spirituální zdraví, či spokojenost může být vnímána jako ukazatel toho, jak dobře se cítíte ve vztahu k sobě i k jiným pro vás důležitým aspektům světa.

Prosím **uvedt' e dvě odpovědi** ke každé uvedené položce, zakroužkováním jednoho čísla v každém z obou sloupců. Podle toho:

A. jak si myslíte, že je důležitá zmíněná oblast pro **ideální stav duchovního zdraví**

B. **jak moc cítíte**, že tato položka odráží vaši **osobní zkušenost**, kterou prožíváte po většinu času

Každá položka/odpověď je odstupňována.

1 – velmi málo 2 – málo 3 – středně 4 – silně 5 – velmi silně

Snažte se o odpovědi příliš nepřemýšlet, snažte se zachytit, co vás napadne jako první odpověď

	A Ideální pro duchovní zdraví	B osobní prožívání
Rozvíjení:		
1. lásky k ostatním lidem	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
2. osobního vztahu k posvátnu / s Bohem	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
3. odpuštění ostatním	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
4. spojení s přírodou	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
5. pocitu vlastní identity	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
Rozvíjení:		
6. uctívání Stvořitele	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
7. úžasu z úchvatných scénérií	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
8. důvěry mezi jedinci	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
9. sebeuvědomění	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
10. jednoty s přírodou	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
Rozvíjení:		
11. jednoty s Bohem	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
12. harmonie s prostředím	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
13. pokoje/míru s Bohem	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
14. radosti v životě	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
15. života s modlitbou	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
Rozvíjení:		
16. vnitřního míru	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
17. úcty vůči ostatním	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
18. smyslu života	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
19. laskavosti vůči ostatním lidem	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
20. vnímání "záračnosti" přírody	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5

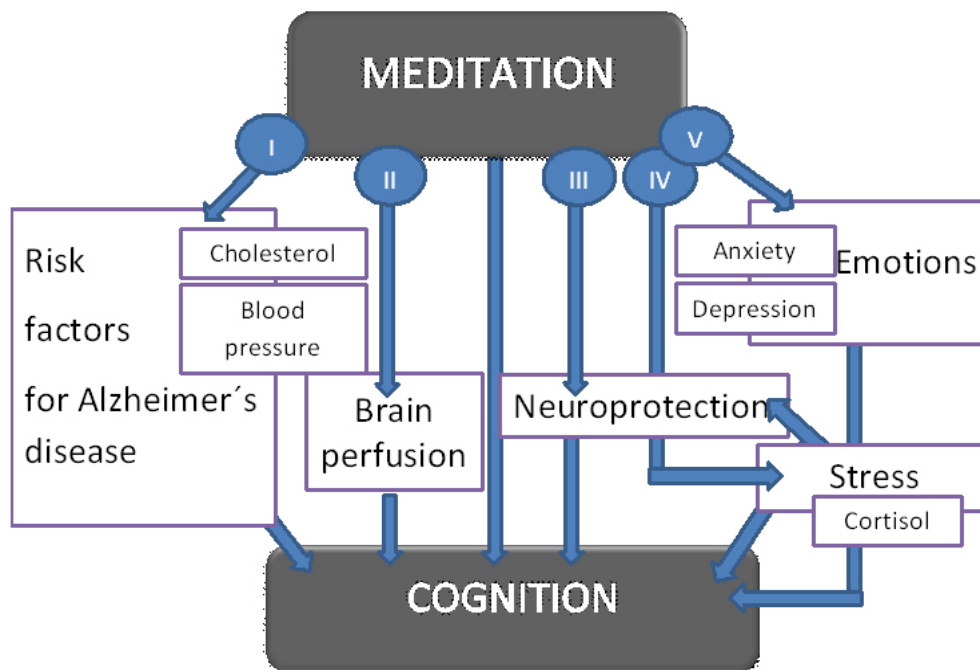
Děkuji za vyplnění tohoto dotazníku.

© Dr John W. Fisher, Ballarat, Australia (j.fisher@ballarat.edu.au)

Obr. 7 Spiritual Well Being Questionnaire SWBQ – Gomeze a Fischera (2003), který zahrnuje 4 domény (spojení se sebou samým, s druhými, s přírodou a s něčím přesahujícím) a který má navíc dostatečně ověřené psychometrické vlastnosti. Spolu s autorem dotazníku jsme jej adaptovali na českou populaci.

2.7. Mindfulness intervence

Inspirováni mnoha pozitivními výsledky studií s meditačními technikami viz Obr. 8 z našeho souhrnného článku jsme navrhli intervenční studii s Mindfulness based stress reduction (MBSR) terapií. Mindfulness (Všímavost) je koncept vědomé pozornosti přítomného okamžiku, bez jakéhokoli hodnocení. Využívá dechových technik, vědomého cvičení a uvědomování si těla, v každém okamžiku (Kabat-Zinn J., 1994 a 2007). Studie s MBSR udávají efekt na rozličné kognitivní domény (pozornost, paměť, exekutivní funkce), jednalo se však většinou o malé soubory a kognitivně zdravé dobrovolníky bez kontrolní intervence (Chiesa A. et al., 2011).



Obr.8 ukazuje možné cesty, kterými meditace ovlivňuje kognitivní funkce. Efekt meditačních technik je přímý i nepřímý (I-V) skrze ovlivnění dalších faktorů jako hypertenze a hypercholesterolemie, což jsou rizikové faktory rozvoje demence (I), dále zvýšení funkční aktivity ve specifických oblastech mozku (II), neuroprotekcí (III), redukcí stresu (IV a ovlivněním anxiety a deprese (V). (Marciniak R. et al., 2014)

2.8. Databáze

Sběr dat a vyšetřovací protokoly (neuropsychologická baterie, dotazníky, multimodální MRI, PET, likvorové vyšetření, krevní testy, genetické testy) jsou harmonizovány mezi oběma centry. Anonymizovaná data jsou uložena v databázi Redcap, která má stejnou strukturu a funkcionalitu v obou centrech. Dále byla vytvořena banka biologických vzorků (sérum, likvor a DNA), která je navázána na CBAS databázi.

2.9. Kohorty pacientů

Během každé návštěvy je stanovena konsenzuální diagnóza na základě provedených vyšetření a platných diagnostických guidelines. Pacienti s měřitelným kognitivním deficitem jsou tak klasifikováni jako MCI nebo demence a je stanovena pravděpodobná etiologie kognitivního deficitu (Albert M. S. et al., 2011; Sorbi S. et al., 2012; McKahn G. M. et al., 2011). MCI pacienti jsou dále rozdělení dle odpovídajících guidelines a typu postižení (Petersen R. C. a Morris J. C., 2003; Petersen R. C. et al., 2001) na amnestickou MCI (aMCI) s dominujícím postižením paměti a neamnestickou MCI (naMCI) s dominantním postižením jiné než paměťové domény. Někteří aMCI mají deficit pouze v paměťové oblasti – jednodoménová aMCI (SD-aMCI) zatímco jiní mají kromě paměti narušeny i další kognitivní domény – vícedoménová aMCI (MD-aMCI). Subjekty s aMCI jsou více ohroženy konverzí do demence (12% za rok) nežli naMCI. Zatímco na MCI bývá častěji způsobena depresí nebo jinou než Alzheimerovskou patologií.

Jedinci se subjektivními potížemi, u kterých není nalezeno objektivní kognitivní postižení jsou klasifikováni jako jedinci se subjektivním kognitivním poklesem (Subjective cognitive decline - SCD) dle publikovaných guidelines (Jessen F. et al., 2014), jsou-li k dispozici biomarkery jsou také kategorizováni dle pravděpodobné přítomnosti AN patologie (Sperling R. A. et al., 2011).

Jako kognitivně zdraví (Normal Controls - NC) jsou klasifikováni dobrovolníci, kteří subjektivně nevykazují potíže s pamětí dle pohovoru a dotazníků a u nichž není prokázán ani objektivní kognitivní deficit. Tyto osoby se rekrutují z University 3. věku, inzerčních kampaní a z příbuzných pacientů.

Hlavním výstupem CBAS studie je progres stavu z NC, SCD či MCI do syndromu demence. Jedinci s demencí nejsou v CBAS již dále sledováni a jejich péče pokračuje v rámci běžné klinické praxe.

2.10 Statistické zpracování

Data byla statisticky zpracována dle charakteru jednotlivých studií. V případě parametrického rozložení dat byly použity parametrické testy (dvouvýběrový t-test pro porovnání 2 skupin, jednocestná ANOVA s post hoc testy (Tukey) pro porovnání více skupin. Jednocestná ANCOVA byla použita v případě rozdílu skupin ve věku, zastoupení pohlaví či vzdělání a tyto proměnné byly použity jako kovariát. Neparametrická data byla zpracována neparametrickými testy – v případě porovnání 2 skupin Mann-Whitneyho U testem, při porovnání více skupin Kruskal-Wallisovým testem s následnými porovnáními jednotlivých skupin mezi sebou Mann-Whitneyho U testy s Bonferroniho korekcí pro vícečetná porovnání. Pro určení vztahu mezi proměnnými byly použity korelační analýzy (Spearmanův koeficient pro neparametrická data, Pearsonův pro parametrická), v případě závislosti proměnné na věku a pohlaví byly tyto přidány jako kovariát. U části parametricky rozložených dat byla data zpracována formou regresní analýzy. Přesné specifikace použitých statistických metod jsou součástí příložených článků.

3. Výsledky

Cíl I

Zorganizovat celonárodní studii stárnutí s pravidelným sledováním účastníků s využitím protokolu synchronizovaným se světovými AD centry a s pomocí biomarkerů

1. Czech Brain Aging Study (CBAS): prospective multicentre cohort study on risk and protective factors for dementia in the Czech Republic.
(Sheardova K. et al., 2019)

Data z CBAS umožnila vzniknout více než 60 publikacím, které pomáhají odpovědět na základní hypotézy, které stály u zrodu tohoto projektu. Podrobněji zde zmiňuji ty, které přímo souvisejí s touto disertační prací.

Od počátku studie do konce roku 2018 vstoupilo do studie 1228 účastníků v rámci obou center (Brno, Praha). Podrobná charakteristika účastníku je v Tabulce 3.

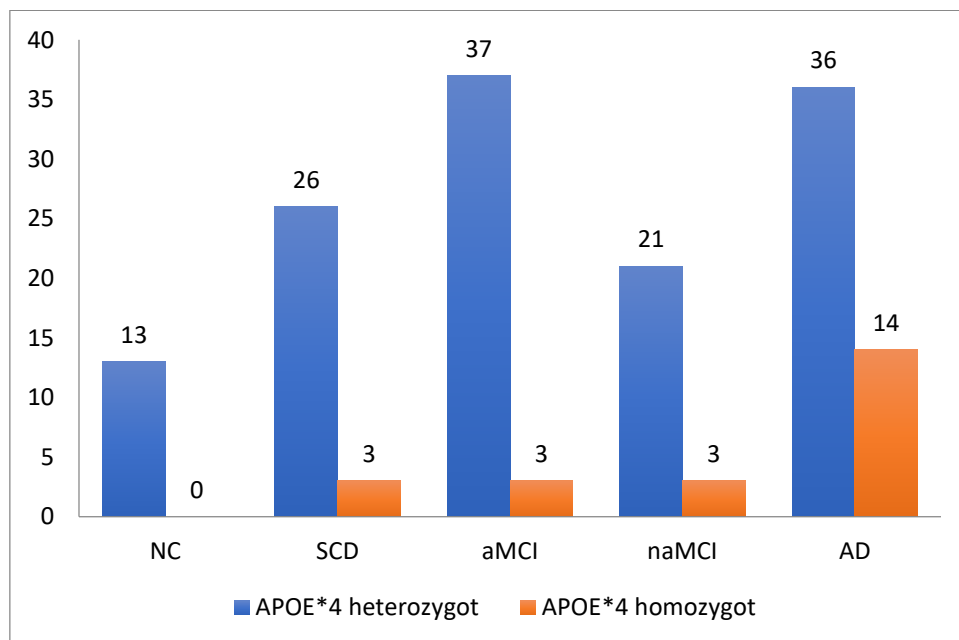
Tab. 3 Základní charakteristiky CBAS kohorty na Baseline (SD = standard deviation; GDS = Geriatric Depression Scale, SCD = subjektivní kognitivní pokles, MCI = mírná kognitivní porucha, NC = kontroly)

	Celkem			SCD			MCI			NC		
	mean (SD) or ratio	median or %	Inter quartile range	mean (SD) or ratio	median or %	Inter quartile range	mean (SD) or ratio	median or %	Inter quartile range	mean (SD) or ratio	median or %	Inter quartile range
Počet účastníků	1228			428			732			68		
Pohlaví (M/F)	502/726	40.9%M		146/282	34.1%M		329/403	44.9%M		27/41	39.7%M	
Věk/roky	69.7 (8.0)	70	64-75	67.1 (7.9)	66	61-72	71.2 (7.9)	72	66-77	68.9 (7.1)	69	64-73
Vzdělání/roky	14.6 (3.3)	14	12-17	15.2 (3.0)	15	13-18	14.3 (3.4)	13	12-17	16.1 (3.4)	16	13-17
Deprese (GDS)	3.86 (3.1)	3	2-5	3.9 (3.0)	3	2-5	4.0 (3.2)	3	2-6	1.6 (1.3)	1	0-1

Věkové rozložení CBAS účastníků reflektuje věkové rozložení starší populace v ČR, 12% účastníků je starších 80 let včetně, a 4% účastníků je starších 85 let včetně. Podle údajů z posledního sčítání lidu v roce 2018 žije v ČR 3.3 milionu lidí ve věku 55+ (což je dolní věková hranice náboru do studie) - 12% z nich ve věku 80+ a 6% ve věku 85+. Vzdělání

CBAS účastníků je lehce vyšší než běžná úroveň populace nad 55 let věku v ČR. 7,3% CBAS účastníků má pouze základní vzdělání (vs. 26% v ČR), 68% účastníků studie ukončilo střední vzdělání (vs. 62% v ČR) a 48% účastníků dosáhlo VŠ vzdělání (vs. 9% v ČR).

Výskyt alely $\epsilon 4$ genu pro APOE u jednotlivých diagnostických skupin v CBAS ukazuje Obr. 9. Prevalence alely APOE $\epsilon 4$ (50%) z toho $\epsilon 4$ homozygotů (14%) u pacientů s AN demencí odpovídá frekvenci udávané u nemocných s AN pro centrální Evropu (Creane S. et al., 2011), riziková skupina s aMCI má stejnou prevalenci $\epsilon 4$ jako skupina s AN demencí. Zajímavý je výskyt alely $\epsilon 4$ ve skupině SCD bez objektivního kognitivního deficitu, který je blízký prevalenci v rizikové aMCI skupině (v běžné populaci se výskyt alely $\epsilon 4$ udává kolem 14%).



Obr. 9 Frekvence alely $\epsilon 4$ v CBAS u jednotlivých kognitivních skupin v %

Follow up

Ze všech účastníků, kteří vstoupili do studie, jich již 31% absolvovalo nejméně 3 vyšetření (Baseline a 2 následné vizity), část absolvovala již 5 vyšetření, 9% subjektů konvertovalo do demence v průběhu sledování, čímž byli vyřazeni z dalšího sledování, 16% subjektů vypadlo ze sledování v průběhu studie (ztráta zájmu, nově získaná MRI inkompatibilita, horšení zdraví, změna adresy).

Ze všech účastníků, kteří do studie vstoupili do konce roku 2018, jich 75% pokračuje ve sledování. Nábor nových účastníků stále pokračuje.

Cíl II

Hledání časných markerů AN = časná diagnóza nemoci

IIa. Neuropsychologie

2. Famous landmark identification in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. (Sheardova K. et al., 2014)

Ukázali jsme, že test, který jsme vyvinuli „Famous Landmarks Identification Test” (FLI) může pomoci nalézt pacienty v časném stadiu AN

Cílem práce: bylo zjistit, zda a jak je kognitivní doména vyšší vizuální percepce narušena u pacientů s různými podtypy aMCI ve srovnání se zdravými kontrolami a lehkou demencí při AN. Jedinci s MD-aMCI mají větší riziko konverze do demence a reprezentují pokročilejší stadium AN patologie než SD-aMCI.

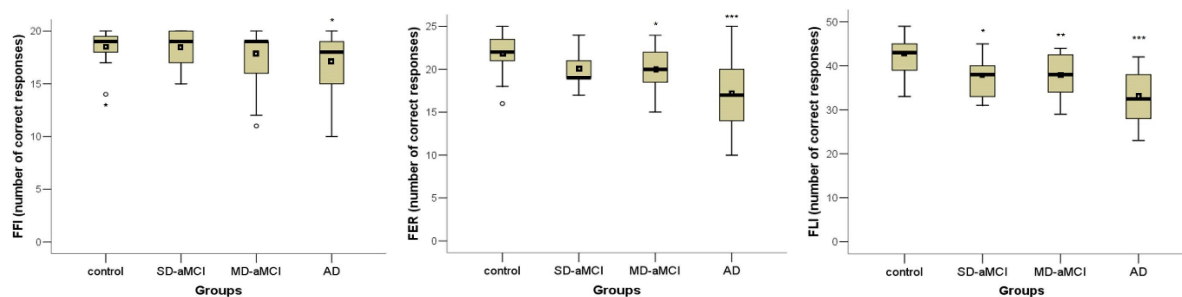
Hypotéza byla, že FLI test související s aktivací parahipokampálních oblastí bude nejvíce senzitivní na odlišení SD-aMCI od zdravých kontrol.

Pacienti a Metody: Bylo vyšetřeno celkem 114 účastníků studie CBAS, 13 s SD-aMCI, 30 s MD-aMCI, 29 s lehkou AD a 42 kognitivně zdravých kontrol. Všichni účastníci studie byli vyšetřeni 3 testy mapujícími vyšší vizuální percepci. 1) Identifikace obličejů známých osob (Famous Faces Identification -FFI). Výzkumným subjektům je prezentováno 10 obličejů vysoce známých osob (politici, herci atd.) a 10 zcela neznámých obličejů ve fixním pseudonáhodném pořadí. 2) Rozpoznávání emocí z obličeje (Facial Emotions Recognition - FER), kdy byly použity obrázky 5 základních emocí (radost, hněv, smutek, strach a znechucení). 3) Poznávání známých orientačních bodů (Famous Landmark Identification - FLI), kdy bylo prezentováno 25 obrázků obecně známých míst (budovy, mosty) a 25 podobných zcela neznámých míst ve fixním pseudonáhodném pořadí. U testu FFI a FLI testování pouze rozhodují, na kterém obrázku je známý obličej/objekt a na kterém neznámý. U testu FER testování identifikují emoci obličeje na obrázku a spojí ji s názvem emoce na kartičce.



Obr. 10 Test „Famous landmarks identification“ Příklad dvou známých míst pro českou populaci a dvou podobných, ale neznámých míst. Testovaný nemusí místo jmenovat, pouze rozhodnout, na kterém obrázku je obecně známe místo.

Výsledky: V porovnání se zdravými kontrolami měli pacienti s lehkou AD horší výkon ve všech třech testech FFI ($p = 0,020$), FER ($p=0,001$) a FLI ($p=0,001$), zatímco skupina s MD-aMCI si vedla hůře pouze v testu FLI ($p = 0,002$) a blížila se statistické signifikanci i v testu FER ($p=0,053$). Skupina SD-aMCI měla horší skóre pouze v testu FLI ($p = 0,028$) v porovnání s kontrolní skupinou (Obr. 11)



Obr. 11 Výsledky testů FFI, FER a FLI hodnocené počtem správných odpovědí v jednotlivých diagnostických skupinách. * $p=0.05$, *** $p=0.001$. Charakteristika výkonu skupiny uvedena v mean, median and interquartile ranges

Závěr: Vyšetření FLI může zachytit pacienty ve velmi časném stadiu prodromální AN. Naše výsledky podporují hypotézu, že klinické vyšetření FLI, FER a FFI reflektuje různá stadia šíření Alzheimerovské patologie z trans-entorhinální kůry (procesující FLI) přes amygdalu (procesující FER) do fusiformního gyru (procesující FFI). V tomto pořadí a směru se rovněž šíří patologie podle Braakových stadií AN.

3. Neuropsychological Correlates of Hippocampal Atrophy in Memory Testing in Nondemented Older Adults (Vyhnalek M. et al., 2014)

Testovali jsme neuropsychologické koreláty hipokampální atrofie.

Cílem práce bylo zjistit, jak běžně užívané paměťové testy s oddáleným vybavením reflektují objem pravého a levého hipokampu. Zjišťovali jsme, zda obecně uznávaný test pro hipokampální typ poruchy paměti s kontrolovaným ukládáním a vybavením s vodítky (ECR) reflektuje hipokampální atrofii lépe než testy bez kontrolovaného ukládání a vybavení s vodítky.

Hypotéza byla, že ECR, vyvinutý specificky k zachytu hipokampální dysfunkce, bude lépe reflektovat hipokampální atrofii nežli testy bez kontrolovaného ukládání.

Metody: 56 účastníků studie CBAS (30 s aMCI a 26 NC) bylo testováno neuropsychologickými testy z naší CBAS baterie testů – 1) Enhanced Cued Recall test (ECR) – paměťový test s kontrolovaným ukládáním a vybavením s vodítky, 2) Auditory Verbal Learning Test (AVLT), verbální paměťový test bez kontrolovaného ukládání s oddáleným vybavením a 3) Rey-Osterrieth Complex Figure test (ROCF) – reprodukce, který testuje vizuálně prostorovou paměť. K měření objemu pravého a levého hipokampu byly použity 1,5T MRI skeny – výpočet byl vztažen k celkovému odhadovanému intrakraniálnímu objemu (eTIV). K měření jsme použili FreeSurfer package verze 4.4.0.

Výsledky: Nalezli jsme středně silné korelace hipokampálních objemů se skóry AVLT 1-5, oddálený vybavením v AVLT, ECR volným a celkovým vybavením a s reprodukcí ROCF. Celkové skóre ECR testu, který využívá zmiňované vybavení s nápovědou, nekorelovalo silněji s hipokampálními objemy ve srovnání s ostatními paměťovými testy. Žádný z testů nekoreloval s eTIV.

Tab. 4

Neparametrická parciální korelace – Spearman rho kontrolováno pro věk

	AVLT 1	AVLT 5	AVLT 1-5	AVLT 30	ECR - FR	ECR TR	ROCF -R	ROCF -C	HPC - L	HPC - R
AVLT 5	0.520 ***									
AVLT 1-5	0.722 ***	0.922 ***								
AVLT 30	0.448 ***	0.854 ***	0.791 ***							
ECR – FR	0.377 **	0.656 ***	0.601 ***	0.752 ***						
ECR - TR	0.104 ns	0.605 ***	0.476 ***	0.628 ***	0.640 ***					
ROCF-R	0.210 ns	0.701 ***	0.611 ***	0.718 ***	0.768 ***	0.622 ***				
ROCF-C	0.044 ns	0.266 ns	0.245 ns	0.322 *	0.205 ns	0.194 ns	0.403 **			
HPC – L	0.242 ns	0.501 ***	0.414 **	0.514 ***	0.442 ***	0.350 **	0.427 **	0.410 **		
HPC – R	0.203 ns	0.314 **	0.281 *	0.431 ***	0.415 **	0.334 **	0.408 **	0.357 **	0.739 ***	
eTIV	-0.170 ns	0.026 ns	0.025 ns	-0.033 ns	0.116 ns	0.227 ns	0.134 ns	-0.012 ns	-0.323 *	-0.219 ns

Neparametrické parciální korelace – Spearman rho: kontrolováno pro vliv věku

Poznámka: Kontrolováno pro věk; ns – nesignifikantní; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$.

Legenda. AVLT 1, vybavení v 1. pokusu; AVLT 5, vybavení v 5. pokusu; AVLT 1-5, součet vybavení v pokusech 1-5; AVLT 30, vybavení po 30 minutách; ECR-FR, volné vybavení; ECR-TR, ECR-celkové vybavení; ROCF-R, reprodukce po 3 minutách; ROCF-C, kopie, HPC – L, korigovaný objem levého hipokampu; HPC – R, korigovaný objem pravého hipokampu; eTIV, celkový intrakraniální objem

Závěr. Míra hipokampální atrofie u pacientů, kteří nemají demenci je reflektována obdobně všemi použitými testy s oddáleným vybavením bez rozdílu mezi vybavením volným či s nápovědou. V populaci pacientů bez syndromu demence, neodráží test ECR lépe hipokampální atrofii ve srovnání s ostatními paměťovými testy bez kontrolovaného ukládání a vybavení s vodítky a neprokázali jsme tedy jeho superioritu

IIb. Prostorová navigace:

4. Spatial navigation in young versus older adults (Gazova I. et al., 2013)

Ukázali jsme, že horšení prostorová navigace může být součástí běžného stárnutí, ale má svá specifika, která jsou odlišná vzorce postižení u jedinců v prodromální fázi AN.

Cílem práce bylo charakterizovat profil alocentrické a egocentrické navigace a prostorového učení v reálném prostředí u mladých a starých dospělých.

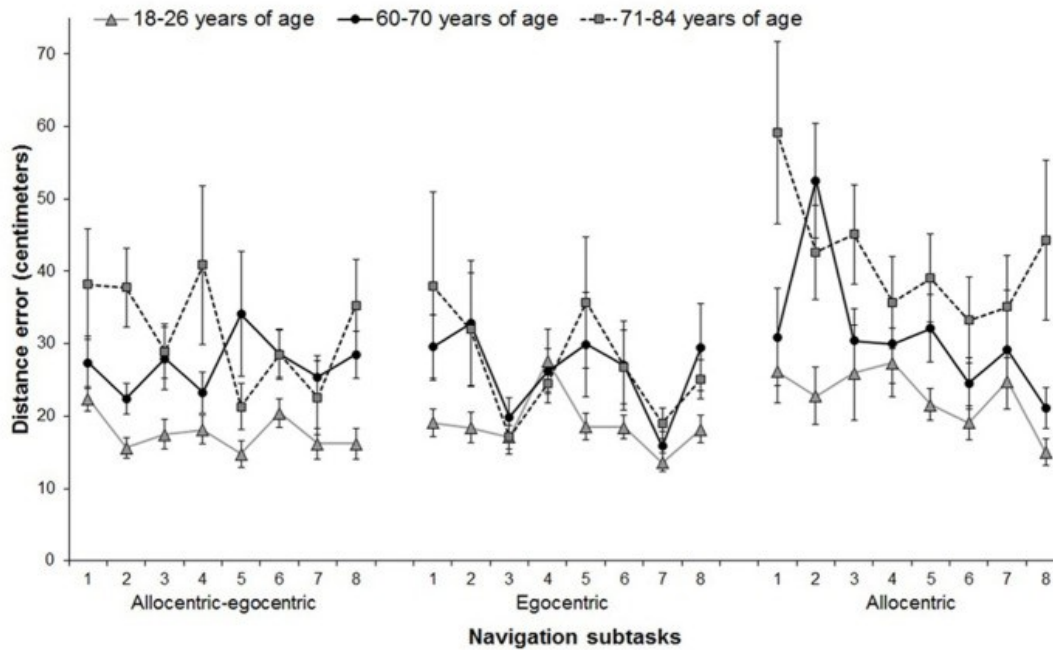
Druhým cílem práce bylo posoudit možný vliv pohlaví na výkon v prostorové navigaci. Na základě předchozí literatury jsme předpokládali, že ženy si povedou v navigaci hůře než muži.

Třetím cílem bylo zhodnotit, zda výkon v alocentrické a egocentrické navigaci se bude zhoršovat u starších jedinců lineárně nebo kvadraticky.

Hypotéza byla, že prostorová navigace u starších bude horší ve srovnání s mladými, a to především v alocentrické navigaci a že muži si v navigaci povedou lépe než ženy.

Metody: Studie se zúčastnili kognitivně zdraví účastníci CBAS (NC), kteří neměli žádný kognitivní deficit dle neuropsychologie, neměli výraznou hipokampální atrofii nebo cévní změny. Vyšetřili jsme celkem 44 starších účastníků studie, rozdělených do dvou skupin 60-70 let, ($n = 24$) a 71-84 let, ($n = 20$) a 24 mladých dobrovolníků (18-26 let), kteří byli vybráni tak, aby se od skupiny starších nelišili v pohlaví ani vzdělání. Všichni účastníci studie byli vyšetřeni testy na alocentrickou i egocentrickou navigaci v reálném prostoru (kruhové aréne). Statisticky jsme hodnotili vzdálenostní chybu a schopnost učení.

Výsledky: Účastníci ve věku 71-80 let měli zhoršenou alocentrickou navigaci v porovnání s mladými účastníky ($p < 0,001$), zatímco účastníci ve věku 60-70 se od mladých nelišili. Ani jedna ze skupin starších účastníků se nelišila od mladých v egocentrické navigaci a všechny 3 skupiny vykazovaly efekt prostorového učení ($p \leq 0,01$). Nenašli jsme žádné rozdíly mezi pohlavími. Lineární regrese dat starších účastníků studie ukázala lineární ($\beta = 0,30$, $p = 0,045$) a kvadratický ($\beta = 0,30$, $p = 0,046$) efekt věku na alocentrickou navigaci. U egocentrické navigace jsme efekt věku nenalezli.



Obr. 12 Jsou zobrazeny průměrné chybové vzdálenosti od cíle se směrodatnými odchylkami pro každý pokus. Alocentrické-egocentrické testování nebylo zahrnuto do statistického zpracování, protože bylo použito pouze jako nácvik testovací procedury.

Závěr: Naše výsledky ukázaly, že horšení prostorové navigace v průběhu fyziologického stárnutí platí pouze pro alocentrickou navigaci, zatímco egocentrická navigace a prostorové učení zůstávají zachovány. Naopak u pacientů s prodromální AN (obzvláště aMCI) je narušena jak alocentrická, tak egocentrická navigace a také schopnost prostorového učení (Hort J. et al., 2007; Laczo J. et al., 2010) stejně jako u již klinicky plně rozvinuté AN.

5. APOE and spatial navigation in amnesic MCI: Results from a computer-based test (Laczo J. et al., 2014)

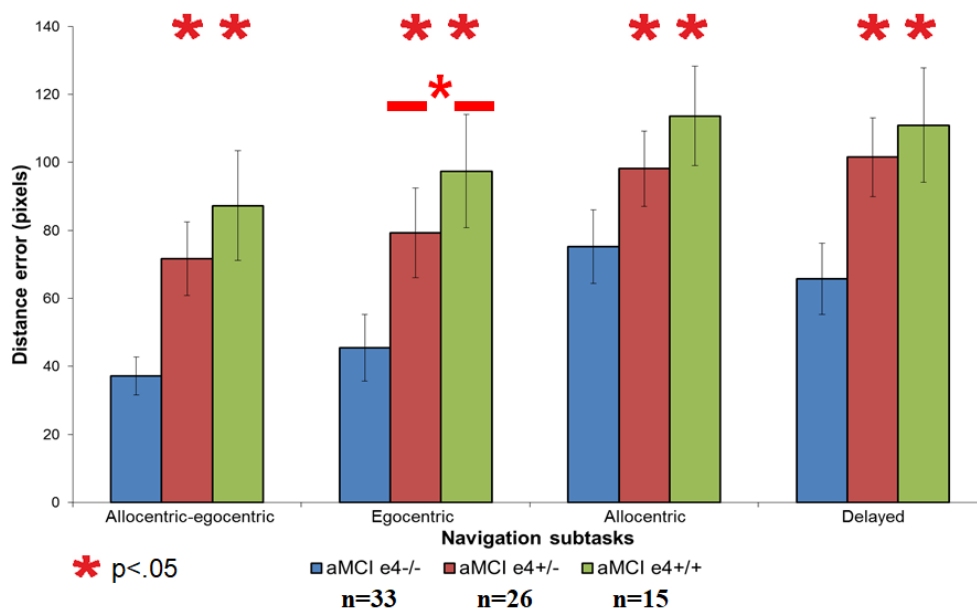
Ukázali jsme, že narušení prostorové navigace může souviset s genetickým pozadím

Cílem práce bylo zjistit, zda výkon v počítačové verzi prostorové navigace bude závislý na počtu alel APOE $\epsilon 4$ v rámci spektra účastníků – bez $\epsilon 4$ alely, $\epsilon 4$ heterozygoti a $\epsilon 4$ homozygoti a zda tyto rozdíly budou souviset s objemem pravého hipokampu.

Hypotéza byla, že APOE $\epsilon 4$ negativní jedinci si povedou v navigaci lépe než jedinci s přítomností jedné nebo dvou alel APOE $\epsilon 4$.

Metody: Vyšetřili jsme 74 účastníků CBAS s aMCI (33 APOE $\epsilon 4$ negativních, 26 heterozygotních a 15 homozygotních nositelů alely $\epsilon 4$). Účastníci byli vyšetřeni počítačovou verzí Hidden goal task (HGT). Byla využita všechna 4 paradigma testování – alocentrické, egocentrické, alocentrické oddálené a alocentrické-egocentrické při čemž poslední zmíněné bylo použito pouze k nácviku úlohy. Výkony v HGT byly porovnány s objemy levého a pravého hipokampu, které byly měřeny pomocí FreeSurferu na CBAS standardizovaných 1,5T MRI koronárních T1W MPRAGE sekvencích. Účastníci absolvovali standardní CBAS neuropsychologický protokol.

Výsledky: Jednotlivé skupiny se nelišily v neuropsychologickém profilu. Statistické hodnocení bylo kontrolováno pro věk, pohlaví, vzdělání a volné paměťové vybavení. Nositelé APOE $\epsilon 4$ alely si vedli hůře ve všech navigačních testech ($p < .05$) a homozygotní nositelé podali horší výkon než heterozygotní ($p = .021$). Rozdíly v alocentrické a alocentrické oddálené navigaci souvisely s objemem pravého hipokampu ($p < .05$).



Obr. 13 SN výkon v různých paradigmatech u tří skupin, na svislé ose je znázorněna průměrná vzdálenostní chyba.

Závěr: S využitím klinicky jednoduše použitelné počítačové verze HGT k testování prostorové navigace jsme zjistili, že prostorová navigace je zhoršena u nositelů APOE $\epsilon 4$ alely, a to v přímé závislosti na počtu alel. Tyto rozdíly souvisely mimo jiné s objemem pravého hipokampu.

Roli pravého hipokampu v alocentrické navigaci jsme také potvrdili v jiné práci z roku 2012. *Spatial navigation impairment is proportional to right hippocampal volume. (Nedelska Z. et al., 2012)*

IIc. Dotazníky na subjektivní kognitivní potíže

6. Differences in Subjective Cognitive Complaints Between Non-Demented Older Adults from a Memory Clinic and the Community (Markova H. et al., 2019)

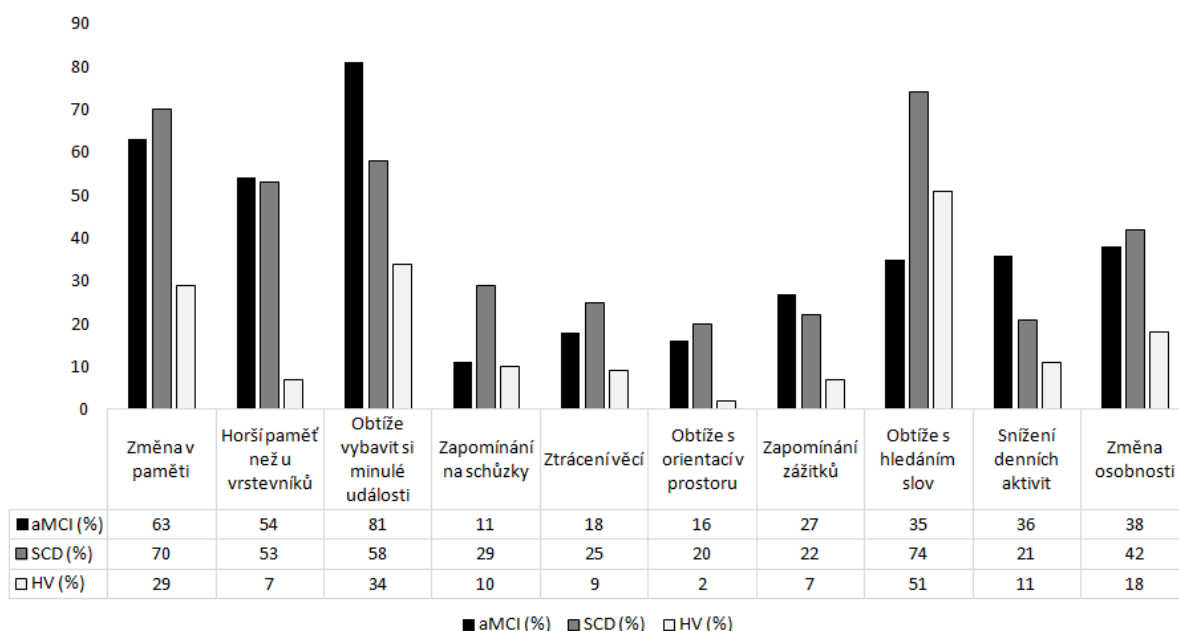
Ukázali jsme, že pacienti se subjektivními stížnostmi na paměť, kteří vyhledali lékařské vyšetření, mají jiný profil subjektivních stesků nežli stejně staří vrstevníci v běžné populaci.

Cílem práce bylo srovnat vzorec subjektivních stesků na paměť (z anglického subjective cognitive complaints - SCC) u jedinců bez syndromu demence, kteří vyhledali pro své potíže lékařské vyšetření z důvodu subjektivně vnímaných obtíží, ve srovnání s kognitivně zdravými dobrovolníky. K analýze profilu stížností jsme využili dotazník Questionnaire of Cognitive Complaints (QPC) administrovaný všem účastníkům CBAS.

Hypotéza byla, že nalezneme kontinuální nárůst skóre v dotazníku QPC (odpovídající počtu stížností) od zdravých dobrovolníků přes SCD až k aMCI jedincům. Dalším cílem bylo zjistit prevalenci jednotlivých specifických stížností v jednotlivých diagnostických skupinách a jejich souvislost s kognitivním výkonem a úrovní depresivní symptomatiky. Na základě dřívější literatury, jsme předpokládali, že „*Obecný pocit zhoršení paměti*“ a „*Pocit horší paměti, než mají vrstevníci*“ bude nejvíce korelovat s objektivním kognitivním výkonem.

Metody: 142 nedementních účastníků ze studie CBAS z obou center (Brno, Praha) bylo vyšetřeno komplexním neuropsychologickým protokolem a na základě výsledků byli klasifikováni jako SCD nebo MCI. Celkem bylo zařazeno 85 pacientů s SCD a 57 s aMCI. Jako kontrolní skupina bylo zařazeno 82 věkově a vzdělanostně odpovídajících zdravých dobrovolníků (NC) vybraných z účastníků Národní normativní studie kognitivních determinant zdravého stárnutí (NANOK - National Normative Study of Cognitive Determinants of Healthy Ageing). Všichni účastníci vyplnili dotazník QPC, který zjišťoval přítomnost specifických SCC v posledních 6 měsících.

Výsledky: obě skupiny SCD i aMCI uvedly téměř dvojnásobný počet SCC než NC a také obě skupiny ve srovnání s NC signifikantně častěji reportovali téměř všechny položky dotazníku. U většiny položek nebyl rozdíl v jejich prevalenci mezi oběma patientskými skupinami (SCD a aMCI), pouze u položky „*Obtíže s vybavením nedávných událostí*“, byl přítomný gradient (aMCI > SCD > NC) a skupina aMCI ji udávala signifikantně více než SCD - viz obrázek 14. Největší rozdíl mezi frekvencí odpovědí (aMCI = SCD > NC) byl u položek „*Obecný pocit zhoršení paměti*“ a „*Pocit horší paměti, než mají vrstevníci*“, ale pouze druhá položka byla asociována s horším kognitivním výkonem. Obě skupiny, které vyhledali lékařské vyšetření, také reportovali 3x více depresivních symptomů. Celkové skóre QPC signifikantně korelovalo s vyšší depresivní symptomatologií, ale ne s kognitivním výkonem.



Obr. 14 Prevalence pozitivních odpovědí na jednotlivé otázky v dotazníku QPC v jednotlivých diagnostických skupinách. aMCI – amnestická mírná kognitivní porucha, SCD – subjektivní kognitivní pokles, HV – zdraví dobrovolníci (NC)

Závěr: Profil stížností v dotazníku QPC uváděný jedinci s SCD byl podobnější s jedinci aMCI než s NC. Naše výsledky ukazují, že analýza specifického vzorce QPC-SCC by mohla být více informativní než hodnocení celkového skóre dotazníku při zhodnocení nenormativního kognitivního úbytku. Stesky na obecné zhoršení paměti se zdají být spíše nespecifické pro patologické stárnutí, zatímco pocit horší paměti z QPC dotazníku, než mají vrstevníci by mohly reflektovat jemné kognitivní změny v rámci možné AN patologie. Naše výsledky spolu s další recentní literaturou potvrzují hypotézu, že jedinci, u nichž SCC je

asociováno s vyhledáním lékařské pomoci mohou být pokročilejší v rozvoji AN patologie v porovnání s jedinci, kteří míru svých SCC nevyhodnocují natolik závažně, aby vyhledali lékaře.

7. Subjective Spatial Navigation Complaints - A Frequent Symptom Reported by Patients with Subjective Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease (Cerman J. et al., 2018)

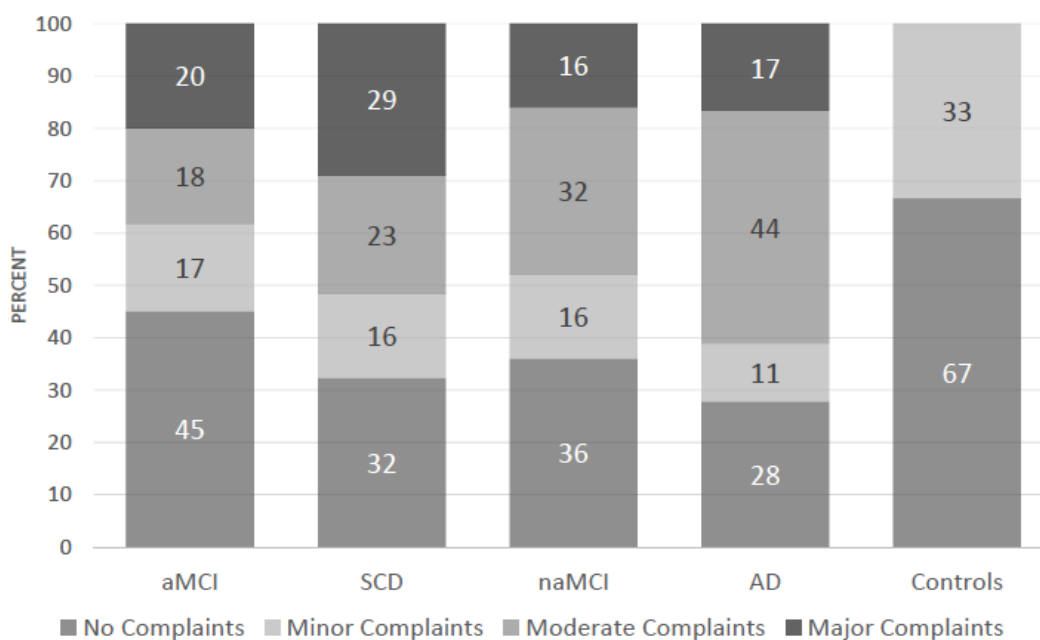
Ukázali jsme, že jednoduchý dotazník na subjektivně udávané poruchy prostorové navigace by mohl pomoci odhalit pacienty v riziku AN

Cílem práce bylo popsat četnost subjektivně udávaných stesků na prostorovou navigaci u pacientů s SCD, aMCI, naMCI a AD a zjistit, zda jednoduchý dotazník by mohl přispět k odhalení jedinců v časně fázi AN.

Hypotéza byla že SSNC budou poměrně časté u pacientů s AD a aMCI, jelikož tato skupina má již i objektivní postižení prostorové navigace. Předpokládali jsme, že část SCD jedinců bude také udávat subjektivní potíže s prostorovou navigací.

Metody: Skupina 184 účastníků CBAS, z toho aMCI (n=61), naMCI (n=27), SCD (n=63), AD (n=20) a NC (n=13), vyplnila jednoduchý dotazník „Self-reported spatial navigation complaints (SSNC). Dotazník má 15 položek a dle odpovědí na tyto položky jsme účastníky rozdělili do 4 kategorií (žádné, minimální, střední a závažné stížnosti (no, minor, moderate and major complaints).

Výsledky: 55% účastníků s aMCI, 64% s naMCI, 68% s SCD a 72% s AD si stěžovalo na potíže s prostorovou navigací, z toho 38-61% těchto stížností bylo klasifikováno jako střední a závažné. Zatímco jen 33% NC mělo subjektivní navigační potíže a žádné nebyly ani střední ani těžké. Jedinci s SCD, aMCI a AD si stěžovali na potíže s orientací signifikantně více než kontrolní skupina ($p < 0,050$) i po zohlednění věku, vzdělání, pohlaví a depresivní symptomatiky (OR pro SCD=4,00, aMCI=3,90, a AD=7,02)



Obr. 15 Distribuce tíže jednotlivých stížností na prostorovou navigaci v jednotlivých diagnostických skupinách

Závěr: SSNC jsou častým projevem nejen u AD ale i u SCD a aMCI a lze je jednoduše prokázat pomocí jednoduchého dotazníku.

8. Spatial Navigation Complaints are Associated with Anxiety Regardless of the Real Performance in Non-Demented Elderly (Sheardova K. et al., 2015)

Cíl práce: Je dobře známý vztah mezi subjektivními stížnostmi na paměť a depresivní symptomatikou. Méně je známo, zda subjektivní stížnosti na postižení navigace (SSNC) odrážejí reálný výkon v prostorové navigaci a do jaké míry souvisí s depresivní či úzkostnou symptomatikou.

Hypotéza byla, že jedinci s MCI budou udávat více SSNC než osoby s SCD, jelikož reálný výkon SN u MCI je horší než u SCD jedinců. Také jsme předpokládali, že množství udávaných SSNC bude souviset s depresivní symptomatikou, tak jak je tomu u SCD.

Metody: U 123 účastníků CBAS bez demence (SCD a MCI) jsme vyšetřili allocentrickou i egocentrickou navigaci v reálném prostoru kruhové arény. Depresivní symptomy byly zjišťovány pomocí dotazníku Geriatric Depression Scale (GDS), a úzkostné symptomy byly

zjišťovány pomocí Beck Anxiety Inventory (BAI). Dále účastníci vyplnili dotazník na SSNC vytvořený speciálně pro CBAS.

Výsledky: Porovnáním skupin SCD (n=52) a MCI (n=71) jsme zjistili, že obě skupiny udávají stejné množství SSNC nezávisle na skutečném výkonu v aréně, kde z podstaty diagnózy a v souladu s jinými publikacemi si hůře vedli jedinci s MCI ($p < 0.001$). Množství SSNC bylo spojeno s vyššími skóry BAI ($p < 0.001$). Dle mediánu skóre v BAI (≤ 10) a GDS (≤ 4) jsme rozdělili účastníky na 4 skupiny - kontrolní (n=44), anxiózní (n=18), depresivní (n=13) a anxiózně-depresivní (n=34). Obě skupiny, které měly vyšší skóre BAI - anxiózní i anxiózně-depresivní udávaly více SSNC než skupina depresivní ($p = 0.018$; $p = 0.031$) a kontrolní ($p = 0.006$; $p = 0.036$).

*Tab. 5 Skupiny rozdělené dle úrovně depresivity a úzkosti (medián GDS ≤ 4 , medián BAI ≤ 10) normální rozsah hodnot: MMSE 27-30, GDS 0-4, BAI 0-10, SN ego 0-29, SN alo 0-39, SSNC - normální rozsah neurčen, ** $p < .01$, * $p < .05$ (v porovnání s kontrolní skupinou), † $p < .05$ (v porovnání s depresivní skupinou), ¹ průměrná vzdálenost od správné pozice cíle v centimetrech; MMSE (Mini-Mental State Examination); SN (spatial navigation) – prostorová navigace v reálném prostoru, SN ego – egocentrická, SN alo - alocentrická*

Skupiny	Kontrolní n=44	Depresivní n=13	Anxiózní n=18	Anxiózně-depresivní n=34	p
Pohlaví M/F	26/18	3/10	8/10	11/37	.003
Věk	70.3±9.9	71.5±8.3	70.7±7.7	69.4±10.3	.987
MMSE	26.9±2.5	27.9±1.7	28.1±2.1	27.2±2.1	.152
SN ego	32.9±25.2 ¹	28.2±28.9 ¹	21.1±7.2 ¹	38.0±28.9 ¹	.079
SN alo	55.5±33.6 ¹	57.7±38.2 ¹	40.4±35.1 ¹	57.0±30 ¹	.091
SSNC skóre	2.4±4.1	1.1±1.5	4.6±5.0*†	5.2±6.6**†	.008

Závěr: Obtíže s navigací udávají shodně jedinci s MCI i SCD bez ohledu na reálný výkon v prostorové navigaci. Míru subjektivně vnímaných obtíží s navigací ovlivňuje také především úzkost. Při vyšetřování pacientů se subjektivními stížnostmi na paměť a navigaci je nutné zohlednit kromě depresivních symptomů také míru úzkosti.

Cíl III

Hledání rizikových/protektivních faktorů kognitivního deficitu a demence a nabídnutí nefarmakologických intervencí subjektům v riziku AN

9. Meditation's impact on cognitive functions in mild cognitive impairment: A pilot study (Sumec R. et al., 2017)

Ukázali jsme, že nefarmakologická intervence s všímavostí může být vhodná pro jedince s MCI s možným potenciálem k ovlivnění kognitivních funkcí

Cílem studie bylo posoudit, zda nefarmakologická intervence s všímavostí (MBSR- mindfulness based stress reduction therapy) je u pacientů s MCI akceptovatelná a proveditelná a zda může ovlivnit kognitivní schopnosti.

Metody: Do studie jsme písemně pozvali MCI účastníky CBAS. Účastníci byly testováni dvakrát, těsně před začátkem 8-týdenní MBSR intervence a 2-3 dny po jejím skončení. Použili jsme 4 počítačové testy z baterie Cog State ke zhodnocení pozornosti (Identification Test), psychomotorických funkcí (Detection Test - DET), vizuálního učení (One Card Learning Test) a pracovní paměti (One Back Test) (Wild K. et al., 2008). Baterie Cog state je vytvořena pro opakovanou administraci s minimálním efektem učení, proto bylo možné subjekty retestovat ihned po 8 týdnech.

Výsledky: Studie se zúčastnilo 14 subjektů, 9 mužů a 5 žen, 65-85 let ($M = 74.36$, $SD = 7.24$). MCI účastníci studie se zlepšili v psychomotorických funkcích (DET $p=0.0479$) v ostatních testech na pozornost, vizuální učení a pracovní paměť jsme zlepšení neprokázali.

Závěr. Intervence byla touto skupinou pacientů dobře snášena, výsledky pilotní studie naznačují možný efekt MBSR na některé kognitivní funkce

Rozšířená studie s 28 pacienty a kontrolní skupinou, doplněná o imunologické parametry, vyšetření depresivních symptomů a o kontrolní vyšetření půl roku po skončení intervence.

The Effect of Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) on depression, cognition, and immunity in mild cognitive impairment (Marciniak R. et al., 2020). je v recenzním řízení časopisu Clinical Interventions in Aging

Prokázali jsme efekt MBSR na depresivní symptomy, zánětlivé imunologické parametry a psychomotorickou rychlost proti kontrolní skupině s kognitivní intervencí.

Hlavním cílem bylo posouzení proveditelnosti a efektu MBSR u MCI jedinců z CBAS na depresi, kognici a imunitu ve srovnání s kognitivním tréninkem.

Metody: 28 MCI subjektů bylo rozděleno do 2 skupin, MBSR skupina prošla 8-týdenním MBSR programem a kontrolní skupina prošla 8-týdenním programem kognitivního tréninku. Hodnotil se imunologický profil (aktivace monocytů), depresivní symptomy (GDS) a kognitivní profil (Cogstate) na Baseline, ihned po skončení každé 8-týdenní intervence (V2) a 6 měsíců po skončení intervence (V3). Účastníci vyplnili dotazník proveditelnosti.

Výsledky: Skupina MBSR měla výraznou redukci depresivních symptomů na V2 ($p=0.03$) i V3 ($p=0.0461$) v porovnání s Baseline. Srovnávací analýza ukázala lepší psychomotorické tempo u MBSR než u kontrolní skupiny na V2 ($p=0.0493$) ale ne na V3. Analýza klidové aktivace monocytů ukázala sníženou expresi CD86 v obou skupinách, více u MBSR skupiny, kde byla aktivace v podskupině CD14⁺ ($p=0.0145$), a CD14⁺CD16⁺ ($p=0.0342$). Intervence byla v dotaznících hodnocena pozitivně a neutrálně. Negativní hodnocení se nevyskytovalo.

Závěr: MBSR je velmi dobře snášená a proveditelná intervence u skupiny pacientů s MCI, která může pozitivně ovlivnit depresivní symptomy, některé kognitivní funkce a imunologický profil.

Spiritual well being (Sheardova K. et al., v přípravě)

První longitudinální analýza dat z CBAS byla možná až po několika letech od založení studie, kdy bylo vyšetřeno dostatek účastníků studie alespoň 3x (Baseline, V2 a V3) včetně 2x MRI mozku.

Práce „*The effect of spiritual well-being (transcendental and non-transcendental domain) on regional brain atrophy in non-demented subjects with memory complaints: 3-year follow-up data from the Czech brain aging study*“ byla prezentována jako přednáška na světové konferenci AAIC 2018 v Chicagu (Sheardova K. et al., 2018-abstrakt) a článek je nyní v přípravě.

124 účastníků CBAS (86 s SCD a 38 s MCI) bylo sledováno 3 roky. SWB bylo měřeno dotazníkem (SHALOM - Gomeze a Fischera, 2003), který pacienti vyplnili na Baseline. 1,5 T MRI mozku bylo provedeno na Baseline a 3. vizitě. Analyzovali jsme rozdíl regionální kortikální tloušťky mezi Baseline a 3. vizitou a prokázali jsme ochranný efekt SWB na věkem podmíněnou atrofii mozkových oblastí, které souvisejí s časnou AN patologií a behaviorálními příznaky AN. Některé tyto oblasti jsou také aktivovány při meditačních technikách.

4. Diskuze

4.1. Přínosy a limity CBAS

Hlavním cílem této práce bylo založit neuroepidemiologickou studii stárnutí. CBAS jako prospektivní multicentrická studie byla založena v roce 2011 (*Sheardova K. et al., 2019*). Od jejího vzniku dodnes do ní bylo zařazeno přes 1300 účastníků. Ze všech účastníků, kteří vstoupili do studie, jich již třetina absolvovala nejméně 3 vyšetření (Baseline a 2 následné vizity), a menší část absolvovala již 5 vyšetření. Tato data jsou nyní zpracovávána v rámci longitudinálních analýz. Do demence v průběhu sledování konvertovalo 9% subjektů, což je hlavní sledovaný výstup studie. Dokázali jsme, že takto rozsáhlou studii lze zorganizovat i v českých podmínkách a s ohledem na specifika organizace zdravotní péče v ČR. Zájem pacientů i jejich rodin o tento výzkum je velký. Každý měsíc zařadíme do sledování 8 -10 pacientů v Brně a 12-14 v Praze.

Limitem studie je, že se nejedná o studii populační, ale o studii zasazenou do prostředí Center pro poruchy paměti, což neumožňuje vytvořit zcela reprezentativní populační vzorek. Na druhou stranu to ale umožňuje lépe reflektovat klinickou praxi v ČR. Mohlo by se zdát, že tento způsob náboru bude přitahovat spíše mladší jedince (Brayne C. a Davis D., 2012) a je pravdou, že průměrný věk MCI subjektů v CBAS je výrazně nižší než v Britské studii Cognitive Function & Ageing Studies, ale je podobný jako ostatní podobné studie z Itálie, Španělska a Austrálie (Sachdev P. S. et al., 2015). Nicméně také jsme ukázali, že věkovým rozložením se kohorta CBAS blíží rozložení populace nad 55 let v ČR. Oproti celkové populaci v ČR mají účastníci CBAS vyšší vzdělání, což může být dáno větší motivací těchto jedinců, větší informovaností a dalšími socioekonomickými charakteristikami. Biomarkery (CSF a amyloidový PET) jsou k dispozici jen u části CBAS kohorty.

Studie je vedena se znalostmi českého prostředí, což se odráží i v diagnostice a přístupu k pacientům (Sheardova K. et al., 2016, Sheardova K. et al., 2013, Vyhnalek M. et al., 2012). Data sbíraná v rámci CBAS dala vzniknout více než 60 publikacím, které přispívají k celosvětové snaze najít časné markery AN a definovat protektivní a rizikové faktory demence. V rámci této disertační práce byly diskutovány jen ty výsledky, které se přímo týkají jejího tématu. Velká část našich výsledků má přímý přesah do klinické praxe.

4.2. Subjektivní stesky na paměť a jejich klinický význam

Z našich výsledků vyplývá, jak důležité je nepodceňovat subjektivní stesky na paměť, především u jedinců, kteří vyhledají kvůli subjektivní poruše paměti lékařskou pomoc. Část těchto jedinců se již nachází v prodromální fázi nemoci (MCI) a část jedinců nemá ještě objektivně prokazatelný kognitivní deficit (SCD). Nicméně u této SCD skupiny lidí jsou udávané subjektivní kognitivní obtíže podobné steskům rizikové skupiny aMCI a také udávají více depresivních symptomů než jedinci s SCC, kteří nevyhledali lékařské vyšetření, což může podporovat hypotézu, že potíže u této skupiny SCD mohou souviset s přítomnou Alzheimerovskou patologií (*Marková H. et al., 2019*). Je obecně známo, že SCC jsou asociovány s vyšší mírou depresivních a úzkostných symptomů (Balash Y. et al., 2013). Kauzální vztah mezi SCC a depresivní symptomatologií u nedementní starších jedinců nebyl dosud objasněn. Jako nejrelevantnější se však jeví hypotéza, že depresivní symptomatika je jedním z prvních nezávislých příznaků Alzheimerovské patologie u jedinců s MCI i SCD a nikoli důsledek či příčina SCC (Mendonca M. D. et al., 2016). Tato hypotéza je podpořena dvěma recentními longitudinálními studii s 14letým a 28letým sledováním (Almeida O. P. et al., 2017; Singh-Manoux A. et al., 2017). Největší riziko demence bylo asociováno s depresivními symptomy, které se objevily asi 5 let před vznikem demence a nikoli s depresí, která se manifestovala dříve v průběhu života. Jiná průřezová studie ukázala, že u jedinců s SCC, kteří vyhledali lékařskou pomoc byla prevalence subklinické deprese spolu s hipokampální atrofií větší než u stejně starých jedinců se stejnou úrovní SCC, kteří lékařskou pomoc nevyhledali (Perrotin A. et al., 2017).

Kromě konkrétních stesků na paměť, jako např. horšení paměti v porovnání s vrstevníky, či horšení paměti, které vyvolává obavy, se zdají jako specifické i subjektivní stížnosti na poruchu prostorové navigace. Pacienti s AD často udávají potíže s orientací v každodenním životě (McShane R. et al., 1998), stejně jako někteří pacienti s aMCI (Mapstone M. et al., 2003). V naší studii (*Cerman J. et al., 2018*) jsme ukázali, že stejně často jako aMCI si na potíže s navigací stěžují i jedinci s SCD zařazení v CBAS neboli ti, kteří vyhledali lékařskou pomoc pro své subjektivní obtíže. Za každý bod na SSNC škále byli jedinci 3-4x pravděpodobněji diagnostikováni jako SCD nebo aMCI (odds ratio 4,00 pro SCD a 3,90 pro aMCI v modelu kontrolovaném pro depresivní symptomy a 3,59 pro SCD a 3,64 pro aMCI v modelu kontrolovaném pro úzkost) v porovnání s kontrolní skupinou. Tyto výsledky podporují potenciální diagnostickou hodnotu SSNC dotazníku jako skriningového nástroje.

Také v této studii v souladu s literaturou o subjektivních kognitivních stížnostech byla vyšší míra SSNC asociována s vyšší mírou depresivních symptomů a v předchozí studii jsme ukázali, že jsou to především úzkostné symptomy, které mohou modifikovat míru subjektivně vnímaných potíží s navigací a nikoli reálný výkon v prostorové navigaci (*Sheardova K. et al., 2015*). Nicméně, zdá se, že depresivní symptomy a SSNC působí nezávisle na sobě, jelikož jsme nenašli mezi nimi žádnou interakci a korelace těchto dvou proměnných byla velmi slabá ($r_s = 0,235$; $p < 0,01$). SSNC mohou reflektovat probíhající patologický proces s doprovodnou depresivní symptomatologií.

Hypotézu o větším riziku probíhající AN patologie u SCD subjektů, které jejich potíže znepokojují natolik, že vyhledají lékařské vyšetření potvrzují data z CBAS (*Sheardova K. et al., 2019*), kde účastníci studie diagnostikovaní jako SCD mají frekvenci výskytu vysoce rizikové alely $\epsilon 4$ blízkou skupině aMCI a demence (alespoň jedna $\epsilon 4$ alela se vyskytovala u 29% SCD, u 40% aMCI a u 50% AD účastníků). Běžně udávaná frekvence alely $\epsilon 4$ v populaci je 14%. Výskyt alely $\epsilon 4$ u pacientů s AD se ve středoevropském prostoru udává kolem 50% (Crean S. et al., 2011) což koreluje i s našimi údaji. Tento nálezn podporuje hypotézu, že subjektivní stesky na paměť mohou reflektovat pacienty v riziku AN dříve než neuropsychologické vyšetření.

4.3. Senzitivní testy pro zachycení jedinců v preklinické fázi AN

Pacienti se subjektivní poruchou paměti by měli být vyšetřeni dostatečně citlivými metodami, které umožní odlišit jedince v riziku se susp. AN patologií od jedinců s běžným stárnutím. Některé studie naznačovaly, že testy s kontrolovaným ukládáním a vybavením s vodítky typu FCSRT mají vyšší specifitu k záchytu hipokampálních poruch paměti vzhledem k omezení vlivu strategie a pozornosti během učení a vybavování, (Dubois B. et al., 2007). Také studie u pacientů s AD konstatovala středně silnou korelaci testu FCSRT (využívajícího stejného paradigmatu jako ECR používané v neuropsychologické baterii CBAS) s objemem hipokampů, nicméně nesrovnávala tyto výsledky s jinými paměťovými testy (Sarazin M. et al., 2007). Zatímco u testu ECR/FCSRT je učení podpořeno metodou kontrolovaného ukládání s poskytnutím kategorické nápovědy při ukládání a následným okamžitým ověřením naučených slov, v testu AVLT je učení podpořeno opakovaným čtením slov bez poskytnutí zpětné vazby. Naše studie (*Vyhnaček M. et al., 2014*) je první studií, která ověřuje platnost

této hypotézy srovnáním několika testů s oddáleným vybavením vzhledem k jejich schopnosti reflektovat hipokampální atrofii v nedementní geriatrické populaci. Naše výsledky ukazují, že vybavení s nápovědou po kontrolovaném ukládání není superiorní k ostatním testům s oddáleným vybavením využívaných v klinické praxi a že různé způsoby posílení učení jsou u nedementní populace pravděpodobně stejně efektivní k odhalení jedinců s pokročilejší hipokampální atrofií. Korelace neverbálního paměťového testu ROCF s objemem hipokampů byla podobná jako u verbálních testů i přesto, že kopie i vybavení u tohoto testu vyžaduje také zapojení exekutivních a visuokonstrukčních funkcí což reflektuje závislost na více neuronálních sítích a ztěžuje interpretaci testových skóre (Lezak M. D. et al., 2004). Naše studie naznačuje, že u starších dospělých bez demence zřejmě tyto další faktory nehrají roli a test nejvíce odráží právě hipokampální atrofii a epizodickou paměť.

K detekci incipientního kognitivního deficitu by také mohlo být užitečné vyšetření vyšší vizuální percepce, především vyšetření rozpoznávání známých orientačních bodů a objektů (FLI) a rozeznávání emocí z obličejů (FER), které souvisí se strukturami zavzatými časně do Alzheimerovské patologie (*Sheardova K. et al., 2014*). V naší práci z roku 2013 jsme ukázali, že FER je narušeno u subjektů s MD-aMCI a schopnost rozeznávat známé obličeje (FFI) je u této skupiny zachována, zatímco u skupiny SD-aMCI není narušena ani jedna z těchto domén (Varjassyova A. et al., 2013). Studie jiných skupin také naznačují že FFI není příliš senzitivní pro zachycení MCI subjektů. Studie s porovnáváním obličejů u MCI neprokázaly rozdíly v počtu správných odpovědí v porovnání s kontrolami (Teipel S. J. et al., 2007), což je v souladu s našimi výsledky (*Sheardova K. et al., 2014*), kde jsme nenašli horší výkon ve FFI u žádného subtypu aMCI v porovnání s kontrolami. Naopak FLI bylo narušeno u obou aMCI subtypů a dokáže je odlišit od zdravých kontrol. Dle literatury jsou domény FLI, FER and FFI závislé na různých anatomických strukturách (Gorno-Tempini M. L. a Price C. J., 2001; Adolphs R., 2002; Kanwisher N. et al., 1997) a tak rozdíly v postižení jednotlivých domén mezi subjekty s rozdílnou tíží kognitivního deficitu může být způsobeno zavzetím specifických neuropatologických korelátů v jednotlivých testovaných paradigmatech. AN patologie se šíří postupně, a klinická stadia AN korespondují s typickým šířením tau patologie v medio-temporálních strukturách (Nelson P. T. et al., 2012; Braak H. a Braak E., 1991). Naše výsledky mohou být interpretovány v tomto kontextu. FLI souvisí s aktivací parahipokampálního gyru (Gorno-Tempini M. L. a Price C. J., 2001). Kdy léze parahipokampálního gyru může vést k poruše rozeznávání charakteristických orientačních bodů v prostředí a může tak způsobovat závažné potíže s orientací v prostoru (Takahashi N. a

Kawamura M., 2002). Součástí parahipokampálního gyru je transentorhinální kůra, která je postižena jako první při šíření AN patologie, což může být klinicky reflektováno jako lehké postižení SD-aMCI. Skupina MD-aMCI s postižením více kognitivních domén je zřejmě již dále v neuropatologickém procesu, a proto je u ní narušeno i FER, které je funkcí amygdaly (Adolphs R., 2002), která je postižena tau patologií později (Braak H. a Braak E., 1991). Šíření patologie za meziotemporální struktury u pacientů s rozvinutou AD vysvětluje narušení FFI až u této skupiny, jelikož rozeznávání obličejů je závislé na více laterálních strukturách temporálního neokortexu (Kanwisher N. et al., 1997).

4.4. Vlajkovou lodí naší CBAS studie je vyšetření prostorové navigace

Jako velmi slibné v diagnostice časných fází AN se jeví vyšetření prostorové navigace, především počítačová verze testu, která je jednoduše aplikovatelná do klinické praxe.

Vyšetření prostorové navigace využívající paradigmatu skrytého cíle (Hidden Goal Task-HGT) je unikátní vyšetření, využívané v rámci CBAS, publikované již v roce 2007 (Hort J. et al., 2007).

Naše studie v reálném prostředí kruhové arény potvrdila výsledky dalších studií v reálném prostředí i virtuální realitě (Moffat S. D. a Resnick S. M., 2002; Iaria G. et al., 2009), které prokazují selektivní zhoršení alocentrické prostorové orientace (vázané na hipokampus) u starších dospělých v porovnání s mladými. Deficit v oblasti alocentrické navigace je provázen kompenzatorním přesunutím k nehipokampální egocentrické strategii navigace (Rodgers M. K. et al., 2012). Z klinického pohledu je zásadní rozlišení fyziologického horšení navigace v rámci stárnutí od horšení spojeného s počínající AN patologií v preklinické či prodromální fázi nemoci. Pacienti s AD i s MCI při AN mají kromě výrazně narušené alocentrické navigace narušenu i navigaci egocentrickou pravděpodobně vlivem atrofie parietálního kortexu a precuneu (Weniger G. et al., 2009; Hort J. et al., 2007; Laczó J. et al., 2009, 2010, 2011). Nicméně odlišení věkově vázaných a AN specifických změn v prostorové navigaci od změn vázaných na AN patologii především v preklinické fázi zůstává obtížným úkolem.

V naší studii ([Gazova et al., 2013](#)) byl u kognitivně zdravých účastníků patrný efekt učení (postupné zlepšování v 7 následných pokusech v alocentrickém i egocentrickém paradigmatu), v jiné studii jsme ukázali, že jedinci v časných fázích AN mají prostorové učení narušeno (Hort J. et al., 2007; Laczó J. et al., 2009, 2011, 2012). Proto efekt učení, který není ovlivněn

fyziologickým stárnutím, by mohl odlišit pacienty v časném stádiu AN s pokročilou hipokampální atrofií. Přestože některé studie naznačují že alocentrická navigace může být u žen horší oproti mužům (Saucier D. M. et al., 2002, Coughlan G. et al., 2019) v naší studii jsme rozdíl neprokázali.

V další studii jsme potvrdili, že APOE genotyp je důležitou determinantou výkonu v prostorové navigaci starších dospělých bez demence ([Laczo J. et al., 2014](#)), podobně jako ovlivňuje prostorovou pozornost a pracovní paměť (Greenwood P. M. et al., 2005). Navázali jsme na naše předchozí studie kde APOE $\epsilon 4$ heterozygoti s aMCI měli výrazně narušenou prostorovou navigaci v reálném prostoru (Laczo J. et al., 2010, 2011). V této studii jsme využili jednoduše aplikovatelnou počítačovou verzi SN, která má větší potenciál v klinickém využití. Navíc jsme ukázali, že výkon v SN závisí na počtu APOE $\epsilon 4$ alel. Výkony v části s alocentrickou a oddálenou alocentrickou navigací souvisely s rozdíly v objemu pravého hipokampu; u APOE $\epsilon 4$ homozygotů byl efekt, adjustovaný pro kovariáty 50% a 69% (alo a alo oddál.) a u APOE $\epsilon 4$ heterozygotů byl 41% and 33% (alo a alo oddál.). Tyto nálezy jsou konzistentní s naší hypotézou a předchozími výsledky studií, že pravý hipokampus hraje významnou roli v alocentrické navigaci. (Feigenbaum J. D. a Morris R. G., 2004; Nedelska Z. et al., 2012)

Prímý přesah zpracování dat z CBAS do klinické praxe.

Posoudili jsme validitu klinických škál pro hodnocení atrofie hipokampů na MRI (Kadlecová et al., 2013), ukázali jsme, jak může ECR test s kontrolovaným ukládáním odlišit pacienty s AN od F varianty frontotemporální lobární degenerace (Urbanová M. et al., 2014), nabídli jsme nové testy, které odráží funkční oblasti zavzaté v časně AN patologii a mohly by pomoci odhalit pacienty v preklinické a prodromální fázi AN – test rozpoznávání emocí z obličejů (Varjassyová A. et al., 2013) a test rozpoznávání známých orientačních bodů (Sheardova K. et al., 2014). Ukázali jsme, že důležité je také posouzení cévních změn v evaluaci rizika AN a rychlosti její klinické progresy (Urbanová B. et al., 2012)

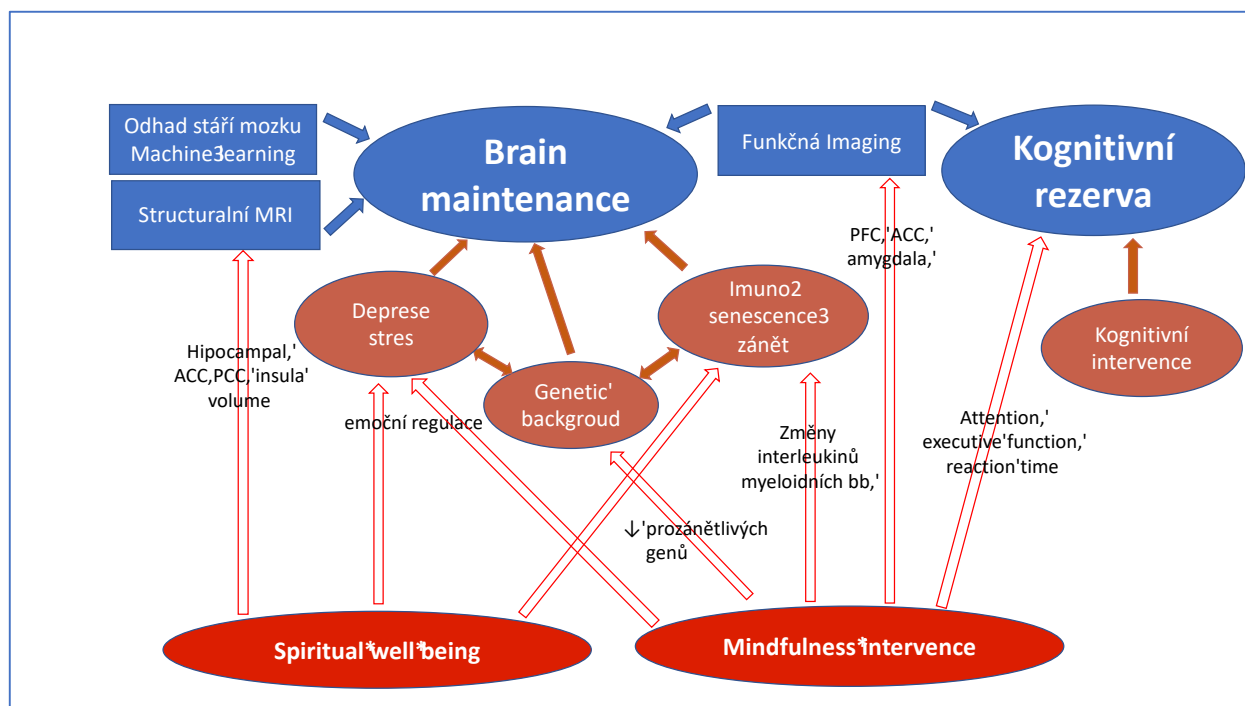
4.5. Nefarmakologické intervence v prodromální fázi nemoci

Identifikace rizikových faktorů v české populaci umožňuje komunikovat jim doporučení navržená ve světové odborné literatuře eventuálně přizpůsobit doporučení českým specifikům.

V rámci hledání protektivní faktorů AN jsme se zaměřili na faktory životního stylu a intervence, které by mohly ovlivnit kognitivní rezervu a mozkovou údržbu (brain maintenance). Z rozsáhlých populačních studií vyplývá, že epizodická a pracovní paměť se v průběhu stárnutí nezhoršuje u všech lidí stejně rychle (Wilson R. S. et al., 2002). Zdá se, že individuální strukturální rozdíly mozku, genetické pozadí, způsob, jak lidé zpracovávají informace, jak nakládají se stresem, či jaký mají přístup k životu, může vytvářet určitou rezervní kapacitu, která jim umožňuje být více rezistentní vůči patologickým změnám mozku na více úrovních. Kognitivní rezerva, je schopnost mozku zachovat intaktní kognitivní a behaviorální fungování jedince i přes probíhající patologické změny v mozku. Kognitivní rezerva souvisí s neuronální plasticitou, kterou lze rozšiřovat např. mentálně a sociálně stimulačními aktivitami, pomocí kognitivní rehabilitace a tréninku. (Valenzuela M. J. a Sachdev P., 2006).

Koncept brain maintenance vychází z pitevních nálezů, které ukazují, že někteří starší lidé mají daleko méně věkově podmíněných patologických změn (mikroinfarkty, NFT, amyloid) než jejich vrstevníci. Těto schopnosti mozku odolávat senescentním a patologickým změnám se říká Brain maintenance. Brain maintenance souvisí se schopností mozku udržet si zachovalou strukturální, funkční a biochemickou integritu neboli pomaleji stárnout. Částečně je tato schopnost podmíněna geneticky, ale souvisí také se stavem imunitního systému (chronický zánět, imunosenescence), ovlivňují ji genové interakce se životním stylem, tedy epigenetika (Jose S. S. et al., 2017; Nyberg L. et al., 2012). Jednou z možností, jak odhadovat stáří mozku in vivo je využití speciálního počítačového softwaru The BrainAGE založeném na umělé inteligenci - Machine learning. Tento program dokáže z T1W skenů odhadnout věk mozku pomocí speciálních statistických algoritmů (voxely - bílá hmota, šedá hmota, CSF) (Franke K. et al., 2010). Studie využívající tento software srovnávala padesát jedinců, kteří dlouhodobě meditovali a jsou starší 50ti let se skupinou padesáti stejně starých vrstevníků. Ukázalo se, že meditovalí měli v průměru o 7,5 roku mladší mozek než kontroly (Luders E. et al., 2016).

Přehledný obrázek ukazuje, jakými faktory je kognitivní rezerva a brain maintenance ovlivňována a jak skrze tyto mechanismy či přímo mohou námi zkoumané složky životního stylu (SWB) a intervence (MBSR) kognitivní rezervu a brain maintenance zlepšovat.



Obr. 16 Způsob ovlivnění brain maintenance a kognitivní rezervy skrze rizikové faktory v kontextu intervencí a sledovaných parametrů v rámci CBAS.

V souladu s literaturou o účincích meditačních technik v rámci stárnutí a u neurodegenerativních onemocnění (Marciniak et al., 2014) jsme v naší pilotní studii s mindfulness meditací (MBSR) ukázali možnost ovlivnění některých kognitivních funkcí touto 8-týdenní nefarmakologickou intervencí (Sumeč R. et al., 2017). Rozšířená studie s větším souborem MCI pacientů a s kontrolní intervenční skupinou (Marciniak R. et al., 2020, v recenzním řízení časopisu *Clinical Interventions in Aging*) naznačuje, že efekt této intervence může být dlouhodobý a může kromě kognice ovlivnit i depresivní symptomy a imunologické parametry. Důležité také je, že MBSR intervence se ukázala jako přijatelná i pro skupinu pacientů s lehkým postižením paměti (MCI). Účastníci studie v dotaznících spokojenosti týkajících se příjemnosti a délky intervence uvedli jen pozitivní nebo neutrální odpovědi. MCI pacienti s těžším kognitivním postižením méně dodržovali pravidelné domácí úkoly. Bereme-li v úvahu, že deprese a chronický zánět jsou rizikovými faktory neurodegenerace, můžeme předpokládat ochranný vliv MBSR na progresi kognitivního deficitu právě ovlivněním těchto faktorů. Předpokládáme, že k prokázání výraznějšího efektu na kognitivní funkce by bylo třeba déleodobějšího působení této intervence s mírnými úpravami pro daný typ populace.

Na prvních longitudinálních analýzách dat z CBAS (Sheardova K. et al., v přípravě, [Sheardova K. et al., 2018 - abstrakt](#)) jsme reportovali, že vyšší skóre v dotazníku „Spiritual well being“, které reflektuje pozitivní, komplexnější a více přesahující přístup jednotlivce k okolnímu světu, může mít vliv na míru rychlosti atrofie určitých oblastí mozku.

5. Závěr a význam práce

CBAS je unikátní prospektivní studie stárnutí v ČR i střední a východní Evropě. Díky sběru rozsáhlých klinických, socioekonomických, strukturálních, funkčních a metabolických dat a biobance, která zpřesňuje diagnostickou přesnost a validitu analýz rizikových faktorů AN, nabízí CBAS ojedinělý způsob studia kognitivního a mozkového stárnutí. Výsledky studií vycházejících z dat CBAS mohou ovlivnit i klinickou praxi a organizaci péče.

Význam subjektivně vnímaného horšení kognitivních funkcí

Ukázali jsme, že pacienti se subjektivními stížnostmi na paměť, kteří vyhledali lékařské vyšetření, mají jiný profil subjektivních stesků nežli stejně staří vrstevníci v běžné populaci. Analýza druhu a frekvence udávaných stížností na kognici se zdá více informativní než celkové skóre dotazníku hodnotícího subjektivní potíže. Stížnosti na obecné horšení paměti jsou spíše nespecifické pro patologické stárnutí, zatímco co stížnosti na horší paměť, než mají vrstevníci může reflektovat počínající kognitivní změny. Stejně efektivní pro nalezení jedinců v riziku AN by mohl být jednoduchý dotazník na subjektivně udávané poruchy prostorové navigace. Ukázali jsme, že na obtíže s navigací si stěžují kromě AD a MCI pacientů i jedinci s SCD, a to bez ohledu na reálné potíže měřené našimi SN testy. S mírou SCD často interferují depresivní symptomy, ukázali jsme, že míru SSNC více než deprese ovlivňují úzkostné symptomy, proto při vyšetřování pacientů se subjektivními stížnostmi na paměť a navigaci je nutné zohlednit kromě depresivních symptomů také míru úzkosti.

Neuropsychologické biomarkery pro hledání pacientů v riziku

Ukázali jsme, že test, který jsme vyvinuli „Famous Landmarks Identification Test“ (FLI) může pomoci nalézt pacienty v časném stadiu AN. Naše výsledky podporují hypotézu, že klinické vyšetření FLI, FER a FFI reflektuje různá stadia šíření Alzheimerovské patologie z trans-entorhinálního kortexu přes amygdalu do fusiformního kortexu. Ukázali jsme, že míra

hipokampální atrofie u pacientů, kteří nemají demenci je reflektována obdobně všemi použitými testy s oddáleným vybavením bez rozdílu mezi vybavením volným či s nápovědou. Naše data potvrzují hypotézu, že horšení prostorové navigace v reálném prostoru může být součástí běžného stárnutí, ale má svá specifika, která jsou odlišná od vzorce narušení u jedinců v prodromální fázi AN. Kognitivně zdraví starší jedinci mají zhoršení navigace limitované pouze na alocentrickou strategii, zatímco egocentrická navigace a učení zůstává u nich zachováno.

Potvrdili jsme také, že pro klinickou praxi velmi vhodná počítačové verze testování prostorové navigace může také odhalit pacienty v riziku AN. Navigace se zhoršuje jako funkce rizikové APOE $\epsilon 4$ alely, a to v závislosti na počtu alel. Tyto rozdíly souvisely mimo jiné s objemem pravého hipokampu.

Nefarmakologické intervence v preklinické a prodromální fázi nemoci

Ukázali jsme, že nefarmakologická intervence MBSR s všímavostí může být vhodná i pro pacienty, kteří již mají lehké postižení kognitivních funkcí (MCI) a že tato intervence může u této skupiny v ohrožení AN ovlivnit depresivní symptomy, zánětlivé imunologické parametry a některé kognitivní funkce. Nyní očekáváme hlavní výsledky longitudinálních analýz, které nám blíže objasní vlivy rizikových či protektivních faktorů.

Seznam použité literatury

- Adolphs, R. (2002). Recognizing emotion from facial expressions: psychological and neurological mechanisms. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, 1, 21-62.
- Ahmed, S., Arnold, R., Thompson, S. A., Graham, K. S., & Hodges, J. R. (2008). Naming of objects, faces and buildings in mild cognitive impairment. *Cortex*, 44, 746-752.
- 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-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 270-279.
- 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, e1117.
- Amariglio, R. E., Becker, J. A., Carmasin, J., Wadsworth, L.P., Lorius, N., Sullivan, C. ... Rentz, D.M. (2012). Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal older individuals. *Neuropsychologia*, 50(12), 2880-2886.
- 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), 344-50.
- Bechyne, K., Varjassyova, A., Lodinska, D., Vyhnaek, M., Bojar, M., Brabec, J., ... Hort, J. (2008). The relation between amygdala atrophy and other selected brain structures and emotional agnosia in Alzheimer disease. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 71(6), 675-681.
- Bezdicek, O., Stepankova, H., Motak, L., Axelrod, B. N., Woodard, J. L., Preiss, M., ... Poreh, A. (2013). Czech version of Rey's Auditory Verbal Learning test: Normative data. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 21(6), 693-721.
- Blennow, K., & Hampel, H. (2003). CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurology*, 2(10), 605-613.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-Related changes. *Acta Neuropathologica*, 82, 239-259.
- Brayne, C., & Davis, D. (2012). Making Alzheimer's and dementia research fit for opulations. *Lancet*, 380(9851), 1441-1443.
- Celsis, P. (2000). Age-related cognitive decline, mild cognitive impairment or preclinical Alzheimer's disease? *Annals of Medicine*, 32(1), 6-14.
- Cerman, J., Andel, R., Laczo, J., Vyhnaek, M., Nedelska, Z., Mokrisova, I., ... Hort J. (2018). Subjective spatial navigation complaints - a frequent symptom reported by patients with subjective cognitive decline, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 15(3), 219-228.
- Chiesa, A., Calati, R., & Serretti, A. (2011). Does mindfulness training improve cognitive abilities? A systematic review of neuropsychological findings. *Clinical Psychology Review*, 31(3), 449-64.
- Corbo, R. M. & Scacchi, R. (1999). Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE*4 a 'thrifty' allele? *Annals of Human Genetics*, 63, 301-310.
- Coughlan, G., Coutrot, A., Khondoker, M., Minihane, A., Spiers H., & Hornberger, M. (2019). Toward personalized cognitive diagnostics of at-genetic-risk Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(19), 9285-9292.
- Crary, J. F., Trojanowski, J. Q., Schneider, J. A., Abisambra, J. F., Abner, E. L., Alafuzoff, I.,... Nelson, P. T. (2014). Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathologica*, 128, 755-766.
- Crean, S., Ward, A., Mercaldi, C. J., Collins, J. M., Cook, M. N., Baker, N. L., ... Arrighi, H. M. (2011). Apolipoprotein E ε4 prevalence in Alzheimer's disease patients varies across global populations: a systematic literature review and meta-analysis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 31(1), 20-30.

- Desikan, R. S., Segonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., ... Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, 31(3), 968-980.
- Dubois, B., & Albert, M. L. (2004). Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurology*, 3(4), 246-248.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., ... Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology*, 6(8), 734-746.
- Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C., Cummings, J.L., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P.,... Scheltens, P. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurology*, 9(11), 1118-1127.
- Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J.L., Blennow K., ... Cummings, J.L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurology*, 13(6), 614-29.
- Ekman, P., & Friesen, W. V. (1976). Pictures of Facial Affect. Palo Alto: *Consulting Psychologists Press*.
- Estevez-Gonzalez, A., Garcia-Sanchez, C., Boltes, A., Otermin, P., Pascual-Sedano, B., Gironell, A., ... Kulisevsky, J. (2004). Semantic Knowledge of Famous People in Mild Cognitive Impairment and Progression to Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 17(3), 188-195.
- Farrer, L. A., Cupples, L. A., Haines, J. L., Hyman, B., Kukull, W. A., Mayeux, R., ... vanDuijn, C. M. (1997). Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease - A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 278(16), 1349-1356.
- Feigenbaum, J. D., & Morris, R. G. (2004). Allocentric versus egocentric spatial memory after unilateral temporal lobectomy in humans. *Neuropsychology*, 18(3), 462-472.
- Ferreira, D., Verhagen, C., Hernández-Cabrera, J., Cavallin L., Guo, C. J., Ekman, U., ... Westman, E. (2017). Distinct subtypes of Alzheimer's disease based on patterns of brain atrophy: longitudinal trajectories and clinical applications. *Scientific Reports* 7, 46263.
- Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., ... Sczufca, M. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 366(9503), 2112-2117.
- Franke, K., Ziegler, G., Kloppel, S., & Gaser, C. (2010). Estimating the age of healthy subjects from T1-weighted MRI scans using kernel methods: exploring the influence of various parameters. *NeuroImage* 50(3), 883-892.
- Gallistel, C. R. (1990). *The Organization of Learning*. Cambridge, MA:MITPress.
- Gatz, M., Reynolds, C. A., Fratiglioni, L., Johansson, B., Mortimer, J. A., Berg, S., ... Pedersen, N. L. (2006). Role of Genes and Environments for Explaining Alzheimer Disease. *Archives of General Psychiatry*, 63(2), 168-174.
- Gazova, I., Bojar, M., Sheardova, K., & Hort, J. (2012). From Morris Water Maze to Computer Tests in the Prediction of Alzheimer's Disease. *Neurodegenerative Diseases*, 10(1-4), 153-157.
- Gazova, I., Laczó, J., Rubinova, E., Mokrisova, I., Hyncicova, E., Andel, R., ... Hort, J. (2013). Spatial navigation in young versus older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5, 94.
- Goedert, M. (2009). Oskar Fischer and the study of dementia. *Brain*, 132(4), 1102-1111.
- Gomez, R., & Fisher, J. W. (2003). Domains of spiritual well-being and development and validation of the Spiritual Well-Being Questionnaire. *Personality and individual differences*, 35(8), 1975-1991.
- Gorno-Tempini, M. L., & Price, C. J. (2001). Identification of famous faces and buildings: a functional neuroimaging study of semantically unique items. *Brain*, 124(10), 2087-2097.
- Greenwood, P. M., Lambert, C., Sunderland, T., & Parasuraman, R. (2005). Effects of apolipoprotein E genotype on spatial attention, working memory, and their interaction in healthy, middle-aged adults: Results from the National Institute of Mental Health's BIOCARD study. *Neuropsychology*, 19(2), 199-211.
- Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., & Dresner, R. (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology*, 38(6), 900-903.

- Hamplova, D. (2008). Čemu Češi věří: dimenze soudobé české religiozity. *Sociologický časopis/Czech Sociological Review*, 44 (4), 703-723.
- Hort, J., Bartos, A., Pirttila, T., & Scheltens, P. (2010). Use of cerebrospinal fluid biomarkers in diagnosis of dementia across Europe. *European Journal of Neurology*, 17(1), 90-96.
- Hort, J., Glossova, L., Vyhnalek, M., Bojar, M., Skoda, D., & Hladikova, M. (2007). Tau protein a beta amyloid v likvoru u Alzheimerovy choroby a normy odvozené od kognitivně zdravých kontrol. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 70/103(1), 30-36.
- Hort, J., Laczó, J., Vyhnalek, 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.
- Iaria, G., Palermo, L., Committeri, G., & Barton, J. (2009). Age differences in The formation and use of cognitive maps. *Behavioural Brain Research*, 196(2), 187-191.
- Jack, C. R. Jr., Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., ... Phelps, C. H. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 257-262.
- Jack, C. R. Jr., Bernstein, M. A., Fox, N. C., Thompson, P., Alexander, G., Harvey, D., ... Weiner, M. W. (2008). The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): MRI methods. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 27(4), 685-691.
- Jack, C. R. Jr., 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. *Lancet Neurology*, 9(1), 119-128.
- Jack, C. R. Jr., 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. *Lancet Neurology*, 12(2), 207-216.
- Jack, C. R. Jr. (2014). PART and SNAP. *Acta Neuropathologica*, 128(6), 773-776.
- Jack, C. R. Jr., Shiung, M. M., Gunter, J. L., O'Brien, P. C., Weigand, S. D., Knopman, D. S., ... Petersen, R. C. (2004). Comparison of Different MRI Brain Atrophy Rate Measures with Clinical Disease Progression in AD. *Neurology*, 62(4), 591-600.
- Jack, C. R. Jr., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., ... Sperling, R. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4), 535-562.
- Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chetelat, 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.
- Jose, S. S., Bendickova, K., Kepak, T., Krenova, Z., & Fric, J. (2017). Chronic Inflammation in Immune Aging: Role of Pattern Recognition Receptor Crosstalk with the Telomere Complex? *Frontiers in Immunology*, 8, 1078.
- Kabat-Zinn, J. (2005). Bringing mindfulness to medicine: an interview with Jon Kabat-Zinn, PhD. Interview by Karolyn Gazella. *Advances in mind-body medicine*, 21(2), 22-27.
- Kabat-Zinn, J. (1994). Wherever You Go, There You Are: Mindfulness Meditation in Everyday Life. *New York: Hachette Books*.
- Kadlecova, A., Vyhnalek, M., Laczó, J., Andel, R., Sheardova, K., Urbanova, B., Nedelska, Z., Hudecek, D., Gazova, I., Lisy, J., Horinek, D., & Hort, J. (2013). Inter-rater Variability in Assessing Hippocampal Atrophy Using Scheltens Scales. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 76(5), 603-607.
- Kanwisher, N., McDermott, J., & Chun, M. M. (1997). The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *Journal of Neuroscience*, 17(11), 4302-4311.
- Kaufman, Y., Anaki, D., Binns, M. & Freedman, M. (2007) Cognitive decline in Alzheimer disease: Impact of spirituality, religiosity, and QOL. *Neurology*, 68(18), 1509-1514.
- Keane, J., Calder, A. J., Hodges, J. R., & Young, A. W. (2002). Face and emotion processing in frontal variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 40(6), 655-665.
- Klein, D. A., Steinberg, M., Galik, E., Steele, C., Sheppard, J. M., Warren, A., ... Lyketsos, C. G. (1999).

- Wandering behaviour in community-residing persons with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(4), 272-279.
- Koepsell, T. D., & Monsell, S. E. (2012). Reversion from mild cognitive impairment to normal or near-normal cognition: risk factors and prognosis. *Neurology*, 79(15), 1591-1598.
- Laczo, J., Vlcek, K., Vyhnalek, M., Vajnerová, O., Ort, M., Holmerova, I., ... Hort, J. (2009). Spatial navigation testing discriminates two types of amnesic mild cognitive impairment. *Behavioral Brain Research*, 202, 252-259.
- Laczo, J., Anđel, R., Vlcek, K., Matoska, V., Vyhnalek, M., Tolar, M., ... Hort, J. (2011). Spatial navigation and APOE in amnesic mild cognitive impairment. *Neurodegenerative Diseases*, 8(4), 169-177.
- Laczo, J., Anđel, R., Vyhnalek, M., Vlcek, K., Magerova, H., Varjassyova, A., ... Hort, J. (2010). Human Analogue of the Morris Water Maze for Testing Subjects at Risk of Alzheimer's Disease. *Neurodegenerative Diseases*, 7(1-3), 148-152.
- Laczo, J., Anđel, R., Vyhnalek, M., Vlcek, K., Magerova, H., Varjassyova, A., ... Hort, J. (2012). From Morris Water Maze to Computer Tests in the Prediction of Alzheimer's Disease. *Neurodegenerative Diseases*, 10(1-4), 153-157.
- Laczo, J., Anđel, R., Vyhnalek, M., Vlcek, K., Nedelska, Z., Matoska, V., ... Hort, J. (2014). APOE and spatial navigation in amnesic MCI: Results from a computer-based test. *Neuropsychology*, 28(5), 676-684.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., Hannay, H. J., & Fischer, J. S. (2004) *Neuropsychological Assessment*, Oxford University Press, Oxford.
- Luders, E., Cherbuin, N., & Gaser, Ch. (2016). Estimating brain age using high-resolution pattern recognition: Younger brains in long-term meditation practitioners. *NeuroImage*, 134, 508-513.
- 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, 921-924.
- 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.
- Marciniak, R., Sheardova, K., Cermakova, P., Hudecek, D., Sumec, R., & Hort, J. (2014). Effect of meditation on cognitive functions in context of aging and neurodegenerative diseases. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 17.
- Marciniak, R., Serek, J., Sheardova, K., Hudecek, D., & Hort J. (2017). Psychometrické charakteristiky dotazníku SHALOM u starší české populace. *Československá psychologie*, 61(3), 230-244.
- Markova, H., Nikolai, T., Mazancova, A. F., Cechova, K., Sheardova, K., Georgi, H., ... 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*, 70(1), 61-73.
- Matej, R., Tesar, A., & Rusina, R. (2019) Alzheimer's disease and other neurodegenerative dementias in comorbidity: A clinical and neuropathological overview. *Clinical Biochemistry*, 73(9), 26-31
- Matthews, F. E., Arthur, A., Barnes, L. E., Bond, J., Jagger, C., Robinson, L., ... Brayne, C. (2013). A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Lancet*, 382(9902), 1405-1412.
- 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, C. R., Jr., Kawas, C. H., ... Phelps, CH. (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.
- McShane, R., Gedling, K., Keene, J., Fairburn, C., Jacoby, R., & Hope, T. (1998). Getting lost in dementia: a longitudinal study of a behavioral symptom. *International Psychogeriatrics*, 10(3), 253-260.
- Mendonca, M. D., Alves, L., & Bugalho, P. (2016). From subjective cognitive complaints to dementia: Who is at risk?: A systematic review. *American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias*, 31(2), 105-114.
- Meyers, J. E., & Meyers, K. R. (1995). Rey Complex Figure Test and Recognition Trial: Professional manual. *Odessa, FL: Psychological Assessment Resources*.

- Moffat, S. D., & Resnick, S. M. (2002). Effects of age on virtual environment place Navigation and allocentric cognitive mapping. *Behavioral Neuroscience*, 116(5), 851-859.
- Monacelli, A. M., Cushman, L. A., Kavcic, V., & Duffy, C. J. (2003). Spatial disorientation in Alzheimer's disease: the remembrance of things passed. *Neurology* 61, 1491-1497.
- Morris, J. C., Blennow, K., Froelich, L., Nordberg, A., Soininen, H., Waldemar, G., ...Dubois, B. (2014). Harmonized diagnostic criteria for Alzheimer's disease: recommendations. *Journal of Internal Medicine*, 275, 204-213.
- Murray, M. E., Graff-Radford, N. R., Ross, O. A., Petersen, R. C., Duara, R., & Dickson, D. W. (2011). Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *Lancet Neurology*, 10(9), 785-96.
- 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.
- Nelson, P. T., Alafuzoff, I., Bigio, E. H., Bouras, C., Braak, H., Cairns, N. J., ... Beach, T. G. (2012). Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 71(5), 362-381.
- Newberg, A. B. (2006). Religious and spiritual practices: A neurochemical perspective. In P. McNamara (Ed.), *Where God and Science Meet: The neurology of religious experience*. Westport, CT: Praeger, 2, 15-31.
- 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.
- Nyberg, L., Lovden, M., Riklund, K., Lindenberger, U., & Backman, L. (2012). Memory aging and brain maintenance. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(5), 292-305.
- O'Keffe, J. & Nadel, L. (1978). *The Hippocampus as a Cognitive Map*. Oxford: Clarendon.
- Pajak, A., & Kozela, M. (2012). Cardiovascular Disease in Central and East Europe. *Public Health Reviews*, 33(2), 416-435.
- Payne, B. P. (1990). Research and theoretical approaches to spirituality and aging. *Generations*, 14(4), 11-14.
- Perrotin, A., La Joie, R., de La Sayette, V., Barre, L., Mezenge, F., Mutlu, J., ... Chetelat, 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*, 13(5), 550-560.
- 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. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., ... Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58(12), 1985-1992.
- Petersen, R. C., & Morris, J. C. (2003). Clinical features. In: Petersen RC, editor. *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease*. New York Oxford University Press. 15-40.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183-194.
- Qiu, C. X., von Strauss, E., Backman, L., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2013). Twenty-year changes in dementia occurrence suggests decreasing incidence in central Stockholm, Sweden. *Neurology*, 80(20), 1888-1894.
- Reisberg, B., & Gauthier, S. (2008). Current evidence for subjective cognitive impairment (SCI) as the pre-mild cognitive impairment (MCI) stage of subsequently manifest Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 20(1), 1-16.
- Riley, K. P., Jicha, G. A., Davis, D., Abner, E. L., Cooper, G. E., Stiles, N., ... Schmitt, F. A. (2011). Prediction of preclinical Alzheimer's disease: longitudinal rates of change in cognition. *Journal of Alzheimer's disease*, 25(4), 707-717.
- Rodgers, M. K., Sindone, J. A. III., & Moffat, S. D. (2012). Effects of age on navigation strategy. *Neurobiology of Aging*, 33(1), 202.e15.
- Roudier, M., Marcie, P., Grancher, A. S., Tzortzis, C., Starkstein, S., & Boller, F. (1998). Discrimination of facial identity and of emotions in Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 154(2), 151-158.
- Rowe, C. C., Ellis, K. A., Rimajova, M., Bourgeat, P., Pike, K. E., Jones, G., ... Villemagne, V. L. (2010).

- Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiology of Aging*, 31(8), 1275-1283.
- Sachdev, P. S., Lipnicki, D. M., Kochan, N. A., Crawford, J. D., Thalamuthu, A., Andrews, G., ... Santabarbara, J. (2015). The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Diverse Geographical and Ethnocultural Regions: The COSMIC Collaboration. *PLoS One*, 10(11), e0142388.
- Sarazin, M., Berr, C., De Rotrou, J., Fabrigoule, C., Pasquier, F., Legrain, S., ... Dubois, B. (2007). Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology*, 69(19), 1859-1867.
- Saucier, D. M., Green, S. M., Leason, J., MacFadden, A., Bells, S., & Elias, L. J. (2002). Are sex differences in navigation caused by sexually dimorphic strategies or by differences in the ability to use the strategies? *Behavioral Neuroscience*, 116(3), 403-410.
- Seeman, T. E., Dubin, L. F., & Seeman, M. (2003). Religiosity/spirituality and health - A critical review of the evidence for biological pathways. *American Psychologist*, 58(1), 53-63.
- Seybold, K. S. (2007). Physiological Mechanisms Involved in Religiosity/Spirituality and Health. *Journal of Behavioral Medicine*, 30(4), 303-309.
- Singh-Manoux, A., Dugravot, A., Fournier, A., Abell, J., Ebmeier, K., Kivimaki, M., ... Sabia, S. (2017). Trajectories of depressive symptoms before diagnosis of dementia: A 28-year follow up study. *JAMA Psychiatry*, 74(7), 712-718.
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 280-292.
- Sheardova, K., Hort, J., Rektorova, I., Rusina, R., Linek, V., & Bartos, A. (2012). Dementia diagnosis and treatment in Czech neurological and psychiatric practices. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 75(2), 208-211.
- Sheardova, K., Holmerova, I., & Hort, J. (2013). Strategies and Initiatives for Dementia Care Services in the Czech Republic, Hugo de Waal: Designing and Delivering Dementia Care services. *John Wiley&Sons*.
- Sheardova, K., Laczó, J., Vyhnaek, M., Andel, R., Mokrisova, I., Vlcek, K., ... Hort, J. (2014). Famous landmark identification in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *PLoS One*, 9(8), e105623.
- Sheardova, K., Laczó, J., Vyhnaek, M., Mokrisova, I., Telensky, P., Andel, R., ... Hort, J. (2015). Spatial Navigation Complaints are Associated with Anxiety Regardless of the Real Performance in Non-Demented Elderly. *Journal of Depression and Anxiety*, 4, 205.
- Sheardova, K., Hudecek, D., Hromkova, O., Marciniak, R., & Hort, J. (2016). Alzheimerova nemoc jako neuropatologické kontinuum v klinické praxi. Jak jsme se v praxi zdokonalili v diagnóze od roku 1984 a proč stále nemáme kauzální terapii? *Neurologie pro praxi*, 17(5), 305-309.
- Sheardova, K., Nedelska, Z., Sumec, R., Marciniak, R., Belaskova, S., Lerch, O., ... Hort, J. (2018). The effect of spiritual well-being (transcendental and non-transcendental domain) on regional brain atrophy in non-demented subject with memory complaints: 3-year follow-up data from the Czech brain aging study. *Alzheimer's & Dementia*, 14(7), 587-588. **Abstrakt**
- Sheardova, K., Vyhnaek, M., Nedelska, Z., Laczó, J., Andel, R., Marciniak, R., ... Hort, J. (2019). Czech Brain Aging Study (CBAS): prospective multicentre cohort study on risk and protective factors for dementia in the Czech Republic. *BMJ Open*, 9(12), e030379.
- Sorbi, S., Hort, J., Erkinjuntti, T., Fladby, T., Gainotti, G., Gurvit, H., ... Scheltens, P. (2012). EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *European Journal of Neurology*, 19(9), 1159-1179.
- Sumec, R., Sheardova, K., Marciniak, R., Jelenik, A., Janosova, M., & Hort, J. (2017). Meditation's impact on cognitive functions in mild cognitive impairment: A pilot study. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc, Czech Republic*, 161(1), S54-S56.
- Takahashi, N., & Kawamura, M. (2002). Pure topographical disorientation-The anatomical basis of landmark agnosia. *Cortex*, 38(5), 717-725.

- Teipel, S. J., Bokde, A. L. W., Born, C., Meindl, T., Reiser, M., Moller, H. J., ... Hampel, H. (2007). Morphological substrate of face matching in healthy ageing and mild cognitive impairment: a combined MRI-fMRI study. *Brain*, 130(Pt 7), 1745-1758.
- Thomas-Anterion, C., Ribas, C., Honore-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. *Les cahiers de l'année gériatrique*, 17, 56-65.
- Tolar, M., Abushakra, S., & Sabbagh M. (2020). The path forward in Alzheimer's disease therapeutics: Reevaluating the amyloid cascade hypothesis. *Alzheimer's & Dementia*. Jan 3, [Epub ahead of print]
- Topinkova, E., Jirak, R., & Kozeny, J. (2002). Krátká neurokognitivní baterie pro screening demence v klinické praxi: Sedmiminutový screeningový test. *Neurologie pro praxi*, 6, 323-328.
- Urbanova, B., Tomek, A., Mikulik, R., Magerova, H., Sheardova, K., Horinek, D., & Hort J. (2012). Vztah vaskulárních rizikových faktorů a Alzheimerovy choroby, *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 75/108(6), 694-699.
- Urbanova, M., Vyhnaek, M., Nikolai, T., Michalec, J., Sheardova, K., Laczó, J., Hudecek, D., & Hort, J. (2014). Validity of Enhanced Cued Recall Test in the Diagnosis of Alzheimer Dementia and Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 77(5), 576-581.
- Valenzuela, M. J., & Sachdev, P. (2006). Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychological Medicine*, 36(4), 441-454.
- Vanderstichele, H., Bibl, M., Engelborghs, S., Le Bastard, N., Lewczuk, P., Molinuevo, J. L., ... Blennow, K. (2012). Standardization of preanalytical aspects of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: a consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. *Alzheimer's & Dementia*, 8(1), 65-73.
- Varjassyova, A., Horinek, D., Andel, R., Amlerova, J., Laczó, J., Sheardova, K., ... Hort, J. (2013). Recognition of facial emotional expression in amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's disease*, 33(1), 273-280.
- Vyhnaek, M., Nikolai, T., Andel, R., Nedelska, Z., Rubinova, E., Markova, H., & Hort, J. (2014). Neuropsychological Correlates of Hippocampal Atrophy in Memory Testing in Nondemented Older Adults. *Journal of Alzheimer's disease*, 42(3), S81-S90.
- Vyhnaek, M., Laczó, J., Nikolai, T., Sheardova, K., & Hort, J. (2012). Časná diagnostika Alzheimerovy nemoci ve světle nových diagnostických kritérií. *Neurologie pro praxi*, 13(6), 325-329.
- Ward, A., Crean, S., Mercaldi, C. J., Collins, J. M., Boyd, D., Cook, M. N., ... Arrighi, H. M. (2012). Prevalence of apolipoprotein E4 genotype and homozygotes (APOE e4/4) among patients diagnosed with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*, 38(1), 1-17.
- 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 & Associated Disorders*, 23(2), 91-101.
- Weniger, G., Ruhleder, M., Wolf, S., Lange, C., & Irlé, E. (2009). Egocentric memory impaired and allocentric memory intact as assessed by virtual reality in subjects with unilateral parietal cortex lesions. *Neuropsychologia*, 47(1), 59-69.
- Whitwell, J. L., Dickson, D. W., Murray, M. E., Weigand, S. D., Tosakulwong, N., Senjem, M. L., ... Josephs, K. A. (2012). Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer's disease: a case-control study. *Lancet Neurology*, 11(10), 868-877.
- Wild, K., Howieson, D., Webbe, F., Seelye, A., & Kaye, J. (2008). Status of computerized cognitive testing in aging: a systematic review. *Alzheimer's & Dementia*, 4(6), 428-437.
- Wilson, R. S., Beckett, L. A., Barnes, L. L., Schneider, J. A., Bach, J., Evans, D. A., ... Bennett, D. A. (2002). Individual differences in rates of change in cognitive abilities of older persons. *Psychology and Aging*, 17(2), 179-193.

Seznam Publikací

PhD 2012-2020

H index 13, citací 546 (dle WoS) k 24.3.2020, Kumulativní IF 63,327

Hlavní publikace

v časopisech s impakt faktorem vztahující se k tématu dizertace

1. **Sheardova, K.**, Vyhnaek, M., Nedelska, Z., Laczo, J., Andel, R., Marciniak, R., Cerman, J., Lerch, O., & Hort, J. (2019). Czech Brain Aging Study (CBAS): prospective multicentre cohort study on risk and protective factors for dementia in the Czech Republic. *BMJ Open*, 9(12), e030379. IF₂₀₁₉ 2,376
2. **Sheardova, K.**, Laczo, J., Vyhnaek, M., Andel, R., Mokrisova, I., Vlcek, K., Amlerova, J., & Hort, J. (2014). Famous landmark identification in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *PLoS One*, 9(8), e105623. IF₂₀₁₄ 3,234
3. Vyhnaek, M., Nikolai, T., Andel, R., Nedelska, Z., Rubinova, E., Markova, H., Laczo, 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(3), S81-S90. IF₂₀₁₄ 4,151
4. Gazova, I., Laczo, J., Rubinova, E., Mokrisova, I., Hyncicova, E., Andel, R., Vyhnaek, M., **Sheardova, K.**, Coulson, E. J., & Hort, J. (2013). Spatial navigation in young versus older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5, UNSP 94. IF₂₀₁₃ 2,843
5. Laczo, J., Andel, R., Vyhnaek, M., Vlcek, K., Nedelska, Z., Matoska, V., Gazova, I., Mokrisova, I., **Sheardova, K.**, & Hort, J. (2014). APOE and spatial navigation in amnesic MCI: Results from a computer-based test. *Neuropsychology*, 28(5), 676-684. IF₂₀₁₄ 3,269
6. Markova, H., Nikolai, T., Mazancova, A. F., Cechova, K., **Sheardova, K.**, Georgi, H., Kopecek, M., Laczo, J., Hort, J., & Vyhnaek, M. (2019). Differences in Subjective Cognitive Complaints Between Non-Demented Older Adults from a Memory Clinic and the Community. *Journal of Alzheimer's Disease*, 70(1), 61-73. IF₂₀₁₉ 3,517
7. Cerman, J., Andel, R., Laczo, J., Vyhnaek, M., Nedelska, Z., Mokrisova, I., **Sheardova K.**, & Hort, J. (2018). Subjective spatial navigation complaints - a frequent symptom reported by patients with subjective cognitive decline, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 15(3), 219-228. IF₂₀₁₈ 3,211

Hlavní publikace

v recenzovaných časopisech bez impakt faktoru vztahující se k tématu dizertace:

8. **Sheardova, K.**, Laczo, J., Vyhnaek, M., Mokrisova, I., Telensky, P., Andel, R., & Hort, J. (2015). Spatial Navigation Complaints are Associated with Anxiety Regardless of the Real Performance in Non-Demented Elderly. *Journal of Depression and Anxiety*, 4:4. IF₂₀₁₅ 5,004

9. Sumec, R., **Sheardova, K.**, Marciniak, R., Jelenik, A., Janosova, M., Bares, M. & Hort, J. (2017). Meditation's impact on cognitive functions in mild cognitive impairment: A pilot study. *Biomedical Papers-Olomouc*, 161(1), S54-S56. IF 2017 1,087

Podpůrné publikace

v recenzovaných časopisech s impakt faktorem vztahující se k tématu disertace:

Marciniak, R., Sumec R, Vyhnalek, M., Bendickova, K., Laznickova, P., Forte, G., Jelenik, A., Rimalova, V., Fric, J., Hort, J., & **Sheardova, K.** (2020). The Effect of Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) on depression, cognition, and immunity in mild cognitive impairment. *Clinical Interventions in Aging* (v recenzním řízení). IF 2,585

Gazova, I., Vlcek, K., Laczo, J., Nedelska, Z., Hyncicova, E., Mokrisova, I., **Sheardova, K.**, & Hort, J. (2012). Spatial navigation – a unique window into physiological and pathological aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 4:16. IF 5,224

Laczo, J., Andel, R., Vyhnalek, M., Vlcek, K., Magerova, H., Varjassyova, A., Nedelska, Z., Gazova, I., Bojar, M., **Sheardova, K.**, & Hort, J. (2012). From Morris Water Maze to Computer Tests in the Prediction of Alzheimer's Disease. *Neurodegenerative diseases*, 10(1-4), 153-157. IF 3,410

Marciniak, R., **Sheardova, K.**, Cermakova, P., Hudecek, D., Sumec, R., & Hort, J. (2014). Effect of meditation on cognitive functions in context of aging and neurodegenerative diseases. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8:17. IF 3,270

Nedelska, Z., Andel, R., Laczo, J., Vlcek, K., Horinek, D., Lisy, J., **Sheardova, K.**, Bures, 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. IF 9.737

Marciniak, R., Serek, J., **Sheardova, K.**, Hudecek, D., & Hort J. (2017). Psychometrické charakteristiky dotazníku SHALOM u starší české populace. *Československá psychologie*, 61(3), 230-244. IF 0,242

Cerman, J., Laczo, J., Vyhnalek, M., Vlcek, K., Lerch, O., **Sheardova, K.** & Hort, J. (2014). Rozdíly v postižení prostorové orientace u demenci neurodegenerativní etiologie. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 4. IF 0,165

Urbanova, M., Vyhnalek, M., Nikolai, T., Michalec, J., **Sheardova, K.**, Laczo, J., Hudecek, D., & Hort, J. (2014). Validity of Enhanced Cued Recall Test in the Diagnosis of Alzheimer Dementia and Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 77(5), 576-581. IF 0,165

Kadlecova, A., Vyhnalek, M., Laczo, J., Andel, R., **Sheardova, K.**, Urbanova, B., Nedelska, Z., Hudecek, D., Gazova, I., Lisy, J., Horinek, D., & Hort, J. (2013). Inter-rater Variability in Assessing Hippocampal Atrophy Using Scheltens Scales. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 76(5), 603-607. IF 0,159

Varjassyova, A., Horinek, D., Andel, R., Amlerova, J., Laczo, J., **Sheardova, K.**, Magerova, H., Holmerova, I., Vyhnalek, M., Bradac, O., Geda, Y. E., & Hort, J. (2013). Recognition of facial emotional expression in amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 33(1), 273-280. IF 3,612

Kadlecova, A., Laczo, J., Vyhnalek, M., **Sheardova, K.**, Horinek, D., Amlerova, J., Hudecek, D., & Hort, J. (2012). Vztah deprese a rozeznávání emocí z výrazu tváře u pacientů s mírnou kognitivní poruchou. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 76(1), 52-55. IF 0,366

Sheardova, K., Hort, J., Rektorova, I., Rusina, R., Linek, V., & Bartos, A. (2012). Dementia diagnosis and treatment in Czech neurological and psychiatric practices. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 75(2), 208-211. IF 0,366

Urbanova, B., Tomek, A., Mikulik, R., Magerova, H., **Sheardova, K.**, Horinek, D., & Hort, J. (2012). Vztah vaskulárních rizikových faktorů a Alzheimerovy choroby, *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 75/108(6), 694-699. IF 0,366

Marciniak, R., **Sheardova, K.**, Sedlakova, T., Vyhnalek, M., & Hort, J. (2019). Religiozita, spiritualita a stáří: Teorie a výzkumy. *Československá psychologie*, 63(6), 644-663. IF 0,333

Podpůrné publikace

v recenzovaných časopisech bez impakt faktoru vztahující se k tématu disertace:

Vyhnalek, M., Laczo, J., Nikolai, T., **Sheardova, K.**, & Hort, J. (2012). Časná diagnostika Alzheimerovy nemoci ve světle nových diagnostických kritérií. *Neurologie pro praxi*, 13(6), 325-329.

Sheardova, K., Hudecek, D., Hromkova, O., Marciniak, R., & Hort, J. (2016). Alzheimerova nemoc jako neuropatologické kontinuum v klinické praxi. Jak jsme se v praxi zdokonalili v diagnóze od roku 1984 a proč stále nemáme kauzální terapii? *Neurologie pro praxi*, 17(5), 305–309.

Sheardova, K., Nedelska, Z., Sumec, R., Marciniak, R., Belaskova, S., Lerch, O., & Hort, J. (2018). The effect of spiritual well-being (transcendental and non-transcendental domain) on regional brain atrophy in non-demented subject with memory complaints: 3-year follow-up data from the Czech brain aging study. *Alzheimer's & Dementia*, 14(7), Supplement, 587-588

Knižní - odborná

Kapitola v: Sheardova, K., Holmerova, I., & Hort, J. (2013). Strategies and Initiatives for Dementia Care Services in the Czech Republic, Hugo de Waal: Designing and Delivering Dementia Care services. John Wiley&Sons.

Knižní – populárně-naučná pro laickou veřejnost:

Kapitola v: Cechova, K., Fendrych Mazancova, A., Markova, H. & kolektiv. (2019). V bludišti jménem Alzheimer: Na co v ordinaci nezbyvá čas. Praha: CPRESS (Albatros Media a. s.)

Publikace bez vztahu k disertační práci

Sumec, R., Filip, P., **Sheardova, K.**, & Bares, M. (2015). Psychological Benefits of Nonpharmacological Methods Aimed for Improving Balance in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Behavioural Neurology*, 620674. IF 1,629

Sumec, R., **Sheardova, K.**, Dorjee, D., Losak, J., Bares, M., & Hort, J. (2018). Neuroscience of a Wandering Mind: Neural Basis, Changes in Neurodegeneration and a Role of Mindfulness, *Proceedings of the Conference Mindfulness*

Rektor I., Goldemund D., Bednarik, P., **Sheardova, K.**, Michalkova, Z., Telecka, S., Dufek, M., & Rektorova, I. (2012). Impairment of brain vessels may contribute to mortality in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 27(9), 1168-1172. IF 4.558

Sheardova, K., & Hudecek, D. (2011). Prevence demence a životní styl. *Neurologie pro praxi*, 12(6), 418-421.

Sheardova, K. (2011). Současné možnosti terapie demencí, význam nefarmakologických intervencí. *Psychiatrie pro praxi*, 12(3), 126-128.

Sheardova, K. (2010). Alzheimerova nemoc a zapojení pečovatele do boje o kvalitu života, *Neurologie pro praxi*, 11(3), 172-177.

Sheardova, K. (2010). Mírná kognitivní porucha v praxi. *Psychiatrie pro praxi*, 11(2), 62-65.

Sheardova, K., Matej, R., & Rektorova, I. (2010). Hyperintenzivní léze reagující na steroidy u pacienta s Creutzfeldt-Jakobovou nemocí. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 73(1), 76-79. IF 0,393

Hummelova-Fanfrdlova, Z., Rektorova, I., **Sheardova, K.**, Bartos, A., Linek, V., Ressler, P., Zapletalova, J., Vyhnalek, M., & Hort J. (2009). Česká adaptace Addenbrookského kognitivního testu. *Československá psychologie*, 53(4), 376-388.

Dufek, M., Hamanova, M., Lokaj, J., Goldemund, D., Rektorova, I., Michalkova, Z., **Sheardova, K.**, & Rektor, I. (2009). Serum inflammatory biomarkers in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15(4), 318-320.

Sheardova, K., Hort, J., Rusina, R., Bartos, A., Linek, V., Ressner, P., & Rektorova, I. (2009). Doporučené postupy pro terapii Alzheimerovy nemoci a ostatních demenci. *Neurologie pro praxi*, 10(1), 28-31.

Rektor, I., Goldemund, D., **Sheardova, K.**, Rektorova, I., Michalkova, Z., & Dufek, M. (2009). Vascular Pathology in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 15(1), 24-29.

Ressner, P., Hort, J., Rektorova, I., Bartos, A., Rusina, R., Linek, V., & **Sheardova, K.**, za Sekci kognitivní neurologie České neurologické společnosti J. E. P. (2008). Doporučené postupy pro diagnostiku Alzheimerovy nemoci a dalších onemocnění spojených s demenci, *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 71/104(4), 494-501.

Sheardova, K., Hort, J., Rusina, R., Bartos, A., Linek, V., Ressner, P., & Rektorova, I., za Sekci kognitivní neurologie České neurologické společnosti ČLS JEP. (2007). Doporučené postupy pro léčbu Alzheimerovy nemoci a dalších onemocnění spojených s demenci. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 70/103(5), 253-258.

Rusina, R., **Sheardova, K.**, Rektorova, I., Ridzon, P., Kulistak, P., Matej, R. (2007). Amyotrophic lateral sclerosis and Alzheimer's disease--clinical and neuropathological considerations in two cases. *European Journal of Neurology*, 14(7), 815-818.

Přílohy

1. **Sheardova, K.**, Vyhnaek, M., Nedelska, Z., Laczo, J., Andel, R., Marciniak, R., Cerman, J., Lerch, O., & Hort, J. (2019). Czech Brain Aging Study (CBAS): prospective multicentre cohort study on risk and protective factors for dementia in the Czech Republic. *BMJ Open*, 9(12), e030379. IF 2019 2,376
2. **Sheardova, K.**, Laczo, J., Vyhnaek, M., Andel, R., Mokrisova, I., Vlcek, K., Amlerova, J., & Hort, J. (2014). Famous landmark identification in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *PLoS One*, 9(8), e105623. IF 2014 3,234
3. Vyhnaek, M., Nikolai, T., Andel, R., Nedelska, Z., Rubinova, E., Markova, H., Laczo, 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(3), S81-S90. IF 2014 4,151
4. Gazova, I., Laczo, J., Rubinova, E., Mokrisova, I., Hyncicova, E., Andel, R., Vyhnaek, M., **Sheardova, K.**, Coulson, E. J., & Hort, J. (2013). Spatial navigation in young versus older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5, UNSP 94. IF 2013 2,843
5. Laczo, J., Andel, R., Vyhnaek, M., Vlcek, K., Nedelska, Z., Matoska, V., Gazova, I., Mokrisova, I., **Sheardova, K.**, & Hort J. (2014). APOE and spatial navigation in amnesic MCI: Results from a computer-based test. *Neuropsychology*, 28(5), 676-684. IF 2014 3,269
6. Markova, H., Nikolai, T., Mazancova, A. F., Cechova, K., **Sheardova, K.**, Georgi, H., Kopecek, M., Laczo, J., Hort, J., & Vyhnaek, M. (2019). Differences in Subjective Cognitive Complaints Between Non-Demented Older Adults from a Memory Clinic and the Community. *Journal of Alzheimer's Disease*, 70(1), 61-73. IF 2019 3,517
7. Cerman, J., Andel, R., Laczo, J., Vyhnaek, M., Nedelska, Z., Mokrisova, I., **Sheardova K.**, & Hort, J. (2018). Subjective spatial navigation complaints - a frequent symptom reported by patients with subjective cognitive decline, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 15(3), 219-228. IF 2018 3,211
8. **Sheardova, K.**, Laczo, J., Vyhnaek, M., Mokrisova, I., Telensky, P., Andel, R., & Hort, J. (2015). Spatial Navigation Complaints are Associated with Anxiety Regardless of the Real Performance in Non-Demented Elderly. *Journal of Depression and Anxiety*, 4:4. IF 2015 5,004
9. Sumec, R., **Sheardova, K.**, Marciniak, R., Jelenik, A., Janosova, M., Bares, M. & Hort, J. (2017). Meditation's impact on cognitive functions in mild cognitive impairment: A pilot study. *Biomedical Papers-Olomouc*, 161(1), S54-S56. IF 2017 1,087