

**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**

Autoreferát disertační práce



**Kognitivní prediktory zdravého stárnutí**

Mgr. Markéta Červenková

2021

0

## **Doktorské studijní programy v biomedicině**

*Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky*

Obor: Lékařská psychologie a psychopatologie

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.

Školící pracoviště: Neurologická klinika 1.LF UK a VFN v Praze

Školitel: Mgr. Tomáš Nikolai, Ph.D.

Konzultant: doc. Mgr. Ondřej Bezdíček, Ph.D.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

# Obsah

<u>Abstrakt</u>	<u>3</u>
<u>Abstract</u>	<u>4</u>
<u>1 Úvod</u>	<u>5</u>
<u>2 Cíle</u>	<u>6</u>
<u>3 Hypotézy</u>	<u>8</u>
<u>4 Soubor a metodika</u>	<u>10</u>
<u>5 Diskuse výsledku studií</u>	<u>16</u>
<u>6 Zhodnocení cílů a hypotéz</u>	<u>22</u>
<u>7 Závěry</u>	<u>26</u>
<u>8 Literatura</u>	<u>28</u>
<u>Seznam publikací <i>in extenso</i></u>	<u>37</u>

## Abstrakt

Stáváme se svědky celosvětového trendu, který vede ke vzrůstajícímu počtu osob dožívajících se vyššího věku. Těžiště výzkumu se oproti dřívějším studiím zkoumajícím patologické stárnutí v posledních několika dekádách přesouvá na identifikaci faktorů vedoucích ke zdravému (také „úspěšnému“) stárnutí. Centrum pozornosti je tak zaměřeno na nalezení definice úspěšného a neúspěšného stárnutí tak, abychom byli schopni včas identifikovat rizika spojená se stárnutím a jejich vlivem na zdraví či úroveň kvality života. V této souvislosti se do povědomí dostávají nové pojmy, tj. *SuperAging* a *SuperAger*. SuperAging je fenomén představující úspěšné (také zdravé) stárnutí. SuperAger je určitý jedinec, který úspěšně (také zdravě) stárne.

V teoretické části disertační práce je prezentován souhrn poznatků z oblasti neuropsychologických změn v souvislosti se stárnutím. Je představen koncept úspěšného (či zdravého) stárnutí a popsána metodika zjišťování kognitivního deficitu ve stáří.

Výzkumná část předkládá souhrn čtyř studií, jenž sleduje dva hlavní cíle. V první části jsme se soustředili na zlepšení podmínek neuropsychologické klinické diagnostiky, a to rozšířením dostupných diagnostických nástrojů využitelných v prostředí České republiky. Konkrétně se věnujeme relevantním screeningovým diagnostickým nástrojům. V druhé části se soustředíme na longitudinální sledování kognitivního výkonu u zdravých starších jedinců, a to z pohledu vlivu na instrumentální aktivity denního života (IADL) a ověření fenotypu SuperAger, tj. zdravě stárnoucích jedinců z hlediska kognice.

**Klíčová slova:** úspěšné (zdravé) stárnutí; SuperAging; SuperAger; neuropsychologická diagnostika

# Abstract

Worldwide we are becoming witnesses to trend leading to rising number of people living to an older age. Focus of the research changes compared to previous studies in last few decades which studied the pathological aging and shifts to identification of factors leading to healthy (also “successful” aging). The focus is thus on finding the definition of successful and unsuccessful aging, so we would be able to timely identify the risks connected with aging and their influence on health or the level of quality of life. In connection with this, new concepts are becoming known, meaning “*SuperAging*” and “*SuperAger*” (SA). SuperAging is a phenomenon presenting successful (also as healthy) aging. SuperAger is the given individual, who is successfully (also as healthy) ages.

In the theoretical part of the submitted thesis is presented the summary of findings in the field of neuropsychological changes connected with aging. The concept of successful (or healthy) aging is presented and the methodology of cognitive deficit detection in old age is described.

The research part presents the summary of four studies following two main objectives. In the first part, we focused on improvement of conditions of neuropsychological clinical diagnostics by expanding the available diagnostic tools usable in the environment of the Czech Republic. Specifically, we deal with the relevant screening diagnostic tools. In the second part we focus on the longitudinal monitoring of cognitive performance of healthy older individuals. Our focus is from the point of view of the influence on the instrumental activities of daily living (IADL) and verification of the phenotype of SuperAgers (SA), meaning healthy aging individuals in terms of cognition.

**Klíčová slova:** successful (healthy) aging; SuperAging; SuperAgers; neuropsychological diagnostic

# 1 Úvod

Autoreferát disertační práce shrnuje nejzásadnější výsledky studií tvořících výzkumnou část práce. Předložené studie sledují dva hlavní cíle. První cíl se soustředí na zlepšení podmínek diagnostického procesu v oblasti neuropsychologie, a to rozšířením vhodných neuropsychologických nástrojů využitelných v prostředí České republiky. Druhý cíl je zaměřen na sledování kognitivního výkonu u zdravých starších jedinců tak, aby přispěl k identifikaci zdravě stárnoucích jedinců.

**Studie 1:** Bezdicek O, Červenková M, Georgi H, Schmand B, Hladká A, Rulseh A, Kopeček M. *Long-term cognitive trajectory and activities of daily living in healthy aging*. Clin Neuropsychol. 2020 Apr 20:1–17. doi: 10.1080/13854046.2020.1745895. Epub ahead of print. PMID: 32306891.

**Studie 2:** Bezdicek O, Červenková M, Moore TM, Stepankova Georgi H, Sulc Z, Wolk DA, Weintraub DA, Moberg PJ, Jech R, Kopeček M, Roalf DR. *Determining a Short Form Montreal Cognitive Assessment (s-MoCA) Czech Version: Validity in Mild Cognitive Impairment Parkinson's Disease and Cross-Cultural Comparison*. Assessment. 2020 Dec; 27(8): 1960–1970. doi: 10.1177/1073191118778896. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29929376; PMCID: PMC6274600.

**Studie 3:** Červenková M, Heissler R, Kopeček M. *Stability of memory SuperAgers over 3 years*. Psych J. 2020 Feb; 9(1): 147–149. doi: 10.1002/pchj.313. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31721477.

**Studie 4:** Heissler, Radek; Červenková, Markéta; Kopeček, Miloslav; Stepankova Georgi, Hana. *Geriatrická škála deprese (GDS-15): česká normativní studie, Geriatric Depression Scale (GDS-15): Czech Normative Study*. Československá psychologie. 64, 49–65, 2020. <http://cejsh.icm.edu.pl/cejsh/element/bwmeta1.element.d9c5ca3b-69f8-48f0-9637-523689c14c40>.

## 2 Cíle

### Studie 1:

- a) Posoudit, dle dvou rozdílných klasifikačních systémů, zda v průběhu longitudinálního sledování dochází u zdravých starších jedinců ke kognitivnímu poklesu (tzv. Decliners) a zda jsou přítomni jedinci, kteří z hlediska kognice úspěšně stárnou (SAs), tj. jedinci u nichž k poklesu kognitivního výkonu nedochází.
- b) Zhodnotit prediktivní potenciál užitých klasifikačních systémů založených na kognitivním výkonu s ohledem na IADL.
- c) Zhodnotit dle užitých klasifikačních systémů založených na kognitivním výkonu, zda jsou u jednotlivých podskupin přítomny rozdílné nálezy v oblasti celkové atrofie mozku, které jsou hodnoceny pomocí MRI.

### Studie 2:

- a) Posoudit mezikulturní platnost screeningového nástroje MoCA a jeho zkrácené verze pod názvem s-MoCA o osmi položkách na souboru zdravých starších jedinců z České republiky a z USA.
- b) Porovnat českou verzi screeningového nástroje s-MoCA-CZ s verzí v anglickém jazyce (s-MoCA-US).
- c) Otestovat jeho validitu na souboru pacientů s PN v české populaci.

### Studie 3:

- a) Posoudit procentní podíl SAs, tj. jedinců bez kognitivního poklesu v průběhu času, ve skupině zdravě stárnoucích jedinců.
- b) Určit stabilitu fenotypu SA<sub>r</sub> v průběhu sledování po dobu tří let.

#### **Studie 4:**

- a) Posoudit u GDS-15 distribuci skóru a vliv demografických proměnných pro stanovení percentilových norem u zdravých starších osob.
- b) Provést normativní studii a prozkoumat psychometrické vlastnosti zkrácené verze screeningového dotazníku GDS-15.



### 3 Hypotézy

#### Stanovení hypotéz dle jednotlivých studií

##### Studie 1:

- a) Užití klasifikační systémy ve skupině zdravých starších jedinců rozlišují ty, u nichž v průběhu času dochází ke kognitivnímu poklesu (Decliners), a ty, kteří z hlediska kognice úspěšně stárnou (SAs), tzn. bez kognitivního poklesu.
- b) Skupiny jedinců označených dle užitých klasifikačních systémů jako SAs a Decliners se liší z hlediska nálezů v oblasti IADL.
- c) Skupiny jedinců označených dle užitých klasifikačních systémů jako SAs a Decliners se liší v oblasti celkové atrofie mozku, jež je hodnocena prostřednictvím MRI.

##### Studie 2:

- a) Využitelnost screeningového nástroje MoCA a jeho zkrácené verze s-MoCA v České republice je mezikulturně platná a neliší se tak od jejich využitelnosti ve USA.
- b) Prostřednictvím zkráceného screeningového nástroje s-MoCA-CZ lze odlišit skupinu pacientů s MCI v důsledku PN (PN-MCI) oproti pacientům s PN bez kognitivního poklesu (PN-NC).

### **Studie 3:**

- a) Podíl SA v populaci zdravě stárnoucích jedinců z hlediska kognice dle kritérií Harrison et al. (2012) je v průběhu longitudinálního sledování stabilní.
- b) U skupiny jedinců označených jako SAs je přítomen kognitivní pokles v průběhu longitudinálního sledování jejich kognitivního výkonu.

### **Studie 4:**

- a) Demografické proměnné mají významný vliv na výsledek ve zkráceném screeningovém dotazníku GDS-15.
- b) Česká verze zkráceného screeningového dotazníku GDS-15 se neliší od jeho původní verze z hlediska psychometrických vlastností.

## 4 Soubor a metodika

### 4.1 Studie 1

**Úvod:** Výsledky studií zdravého stárnutí naznačují obecný pokles kognitivních funkcí (Hartshorne & Germine, 2015). Obecně platí, že odlišnosti ve výkonu kognitivních funkcí se zvyšují s přibývajícím věkem. Existují však výjimky. U některých jedinců nedochází k poklesu kognitivní výkonnosti a jsou označeni jako úspěšně stárnoucí, tzv. SAs (Harrison et al., 2012; Rogalski et al., 2013).

V překládané studii jsme se zaměřili na testování myšlenek tzv. „brain maintenance“ (tj. „aktivace mozku“). Předpokládáme, že jedinci s dobrou úrovní „aktivace mozku“ budou vykazovat zachovalou schopnost zvládat instrumentální činnosti každodenního života (IADL) v souvislosti s dobrou úrovní kognitivních schopností, jakou je rychlost zpracování. Uvedené bude mít rovněž souvislost s morfologickými nálezy na mozku (Bezdicek et al., 2016; Burton et al., 2006; Fields et al., 2010; Njegovan et al., 2001; Salthouse, 1996).

**Soubor a metoda:** Účastníci studie jsou zdraví senioři (N = 548), kteří vstoupili do projektu NANOK, realizovaného v letech 2012–2015, a navazující rozšiřující longitudinální studie *Kognitivní prediktory neurodegenerativních onemocnění*, která byla realizována v letech 2016–2017 (N = 44). Čtyři účastníci studie buď z důvodu nedostatečné kvality MRI, nebo s ohledem na nedostatečnou motivaci svoji účast nedokončili. Každoročně po dobu pěti let (2012–2017) byl prostřednictvím průřezových dat u těchto jedinců sledován jejich kognitivní výkon na základě neuropsychologické baterie, jež vychází z UDS (Nikolai et al., 2018; Weintraub et al., 2009).

Pro ověření metodik označení SHA byly použity dvě různé klasifikace:

První klasifikace byla provedena dle Rogalski (Rogalski et al., 2013) (N = 25 SHA a N = 15) starší jedinci s kognitivním poklesem, tzv. Decliners) na základě průřezových dat výsledků získaných prostřednictvím neuropsychologického

vyšetření. Druhá klasifikace byla provedena podle lineárního smíšeného modelu (M. Kopecek et al., 2017) (LMEM; 20 SHA a 20 Decliners) longitudinálního sledování kognitivního výkonu prostřednictvím Montrealského kognitivního testu (MoCA). Vážené snímky mozku T1 a T2 byly upraveny a segmentovány pomocí Freesurfer. Celý objem mozku byl změřen pomocí morfologického měření založeného na analýze z programu FSL.

## 4.2 Studie 2

**Úvod:** Kognitivní porucha při PN je dle Parkinson and Movement Disorder Society (IPMDS) charakterizována od MCI při PN (PD-MCI) až po syndrom demence v důsledku PN (PD-D) (Dubois et al., 2007; Emre et al., 2007; Litvan et al., 2012). Celkově je prevalence PD-MCI vysoká a pohybuje se od 24 % do 31 % v PN (Litvan et al., 2012). Navíc u 78 % až 100 % pacientů s PD-MCI se v příštích 5–8 letech pravděpodobně rozvine PD-D (Aarsland et al., 2003; Pigott et al., 2015). Proto je spolehlivá detekce MCI z klinického hlediska významná.

Pro detekci PD-MCI hraje podrobné neuropsychologické vyšetření zásadní roli. Nevýhodou je časová náročnost. Účinnými klinickými screeningovými nástroji jsou testy Montrealský kognitivní test (MoCA) (Nasreddine et al., 2005) a Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975). Vyšší míra senzitivity a specifity pro detekci PD-MCI je prostřednictvím nástroje MoCA (Ondrej Bezdicek et al., 2014; Dalrymple-Alford et al., 2010; Fengler et al., 2016; Hoops et al., 2009; Nazem et al., 2009; Zadikoff et al., 2008). Standardní administrace trvá přibližně 10–15 minut, a to i u zdravé populace (Henderson et al., 2016; M. Kopecek et al., 2017; Roalf et al., 2016), tj. dvakrát delší než u MMSE (Stepankova Georgi et al., 2015). Nedávné studie pomohly vytvořit validované zkrácené verze MoCA, tzv. s-MoCA (Horton et al., 2015; Panenkova, 2016; Roalf et al., 2016), a to o osmi položkách. Ta je charakterizována lepšími psychometrickými vlastnostmi k detekci kognitivní poruchy u širokého spektra onemocnění, než má standardní MoCA. Celková doba administrace s-MoCA – v průměru pět minut (Roalf et al., 2016).

**Soubor a metoda:** Soubor z České republiky čítal starší zdravé jedince (normal cognition; NC) ( $N = 699$ ); průměrný věk [ $M \pm SD$ ]  $71,27 \pm 14,24$  a vzdělání  $13,09 \pm 3,46$  let. Současně byly stanoveny limity pro výsledek ne menší než  $-2$  SD ve dvou či více neuropsychologických testech, jakými jsou: pokus 1 až 5, včetně zkoušky 9 ve 12slovném Filadelfském verbálním testu učení (zcP (r) VLT-12) (O. Bezdicek et al., 2014); Test cesty část B (TMT-B) (Bezdicek et al., 2012); kompozitní skóre v testech verbální fluence (VF fonemická – tři písmena a VF kategoriální, kategorie zvířat) (Benton, 1994; Nikolai, 2015) CITACE: Beckova škála deprese (BDI-II) nebo zkrácená verze Geriatrické škály deprese (GDS-15), Dotazník funkčních dovedností (FAQ) (Bezdicek et al., 2016).

**Soubor:** Klinický vzorek byl tvořen pacienty s PN ( $n = 102$ ), kteří podstoupili odborné neurologické vyšetření, splňovali kritéria U.K. PD Society Brain Bank (Hughes, 1992). Kritéria pro vyloučení byla následující PN-D dle kritérií IPMDS (Emre et al., 2007). Byla stanovena denní dávka levodopy pro každého pacienta. Všichni pacienti s PN podstoupili komplexní klinické posouzení, jež sestávalo z lékařské historie, hodnocení funkčních schopností, stavu léčby, stavu motorických obtíží dle UPDRS-III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale – Part III) a standardní MDS úroveň II neuropsychologického hodnocení pro diagnózu PN-MCI. Před neuropsychologickým testováním byla administrována standardní česká verze MoCA (Nasreddine et al., 2005). Nejdříve bylo dle normativní studie provedeno zhodnocení pacientů s PN s PN-MCI ( $n = 42$ ) a PN-NC

( $n = 60$ , tj. PN bez kognitivního poškození) (Bezdicek, 2017). Úroveň II. Klasifikace

PN-MCI: Byla provedena normalizace raw skóru každého z deseti měření v rámci baterie testů, jež se dále transformovalo na skóre za pomoci Rank-Based Transformace (Solomon, 2009). Klasifikace pacientů jako PN-MCI byla v případě, že skóre dosahovalo  $-2SD$  pod normativním vzorkem, a to alespoň u dvou neuropsychologických testů, které reprezentovaly poškození v jedné kognitivní doméně nebo u jednoho testu ve dvou různých kognitivních doménách (Litvan et al., 2012). Klasifikace byla použita pro stanovení

diskriminačního potenciálu s-MoCA-CZ na základě analýzy ROC. Dále byly skupiny PN-NC a PN-MCI porovnány dle demografie.

Soubor z USA čítal 175 zdravých starších jedinců. (věk  $71,69 \pm 9,34$ ; vzdělání  $16,03 \pm 2,71$ ). Jednotlivé údaje byly již dříve publikovány (Roalf et al., 2016). Dle konsenzu byla označena „zdravá diagnóza“ pomocí standardizovaných klinických kritérií.

### 4.3 Studie 3

**Úvod:** Stárnutí je spojeno se snížením kognitivního výkonu. Zdraví v oblasti kognice se vzhledem k stárnoucí populaci dostává do popředí z hlediska veřejného zdraví. Studie posledních desetiletí se věnují fenoménu kognitivní odolnosti pod názvem „SuperAging“ nebo „úspěšné stárnutí paměti“ (Roberto Cabeza et al., 2018; Huentelman et al., 2018; Nyberg & Pudas, 2019). „SuperAger“ je jedinec, který úspěšně stárne v oblasti paměti (Harrison et al., 2012; Rogalski et al., 2013). tj. jedinci, starší 80 let mající výkon v oblasti epizodické paměti srovnatelný s výkonem kognitivně zdravých jedinců ve věku 60 let (nebo lepší). Současně mají průměrné či vyšší výkony v jiných než paměťových testech ve své věkové kategorii. Jedná se o nový fenotyp. Získané poznatky mohou přispět k nalezení protektivních faktorů z hlediska prevence rozvoje kognitivních poruch.

**Soubor:** Účastníci studie NANOK (N=540) Vstupní kritéria: věk 60+, bez kognitivního narušení, tj. diagnostikovaného syndromu demence nebo mírné kognitivní poruchy, bez vážných neurologických či psychiatrických onemocnění nebo jiného akutního onemocnění, které by mohlo ovlivnit poznávací funkce (např. onkologické onemocnění), neužívajících antidepresiva, anxiolytika či hypnotika a bez hospitalizace pro závislosti (Miloslav Kopecek et al., 2017).

Soubor pro tuto studii, jež trvala čtyři roky, zahrnoval 208 účastníků NANOK v roce 2012 (věk  $\geq 80$ ), přičemž pouze 101 z nich ji dokončilo, a z jejich údajů vycházejí všechny provedené analýzy, kromě analýzy prevalence SAs v prvním roce sledování (N = 208). V každém roce hodnocení (tj. první, druhý a čtvrtý

rok) byli jako SAs nebo non-SAs definováni ti jedinci, kteří splnili kritéria dle Harrison et al. (2012): věk  $\geq 80$ , podali výkon ve volném oddáleném vybavení Filadelfského verbálního testu učení (PVLTL)  $\geq 9$  slov, tj. alespoň průměrný výkon dle norem pro jedince věku 60–65 let (O. Bezdicek et al., 2014) a výkony pro nepaměťové testy (tj. Bostonský test pojmenování, Test cesty část B, Verbální kategorická fluence – zvířata) nebyly horší než jedna směrodatná odchylka od průměru.

**Metoda:** Pro hodnocení demografických rozdílů (věk, pohlaví, vzdělání) byl použit Mann-Whitney U test a Fisherův test. Cochran's Q test byl použit k posouzení změny v podílech SAs a non-SAs mezi prvním, druhým a čtvrtým rokem. Byla přijata úroveň významnosti  $p < 0,05$ .

## 4.4 Studie 4

**Úvod:** Deprese či depresivní syndrom je jeden z nejvíce přítomných psychiatrických onemocnění u starších jedinců. Pro osoby starší 65 let je známa pod označením geriatrická deprese (GD) (Alexopoulos, 2005; Sjöberg et al., 2017). Depresivní porucha se u této skupiny jedinců zvýšeně podílí na nemocnosti (Almeida et al., 2010; Brink et al., 1982; Diniz et al., 2013).

Vzhledem k tomu, že depresivní syndrom ve vyšším věku je heterogenní skupinou, je časná detekce GD často podceňována (Vieira et al., 2014). Časná detekce depresivního syndromu může přispět k preventivním opatřením a ke zlepšení kvality života takto postižených jedinců. K jeho detekci je slouží mnoho nástrojů, nicméně chybí studie, jež se týkají norem či validací k jejich použití u nás (Daňšová et al., 2016; Ociskova et al., 2017) tak, aby poskytly kulturně adekvátní normy a hraniční skóry. Při řešení projektů zaměřených na kognitivní výkony zdravých seniorů jsme se proto rozhodli dostupné údaje využít pro normativní studii sebesposuzovací zkrácené verze Geriatrické škály deprese (GDS-15).

**Soubor a metoda:** Soubor účastníků se skládal z 538 duševně zdravých, soběstačných osob vyššího věku (60 let a více), bez vážných neurologických či psychiatrických onemocnění, bez kognitivního narušení, neužívajících antidepressiva, anxiolytika či hypnotika, kteří na základě subjektivního hodnocení vyplnili dotazník GDS-15. **Statistické analýzy:** Data byla analyzována pomocí Spearmanova a bodově-biseriálního korelačního koeficientu, tetrachorických korelací, Kruskal-Wallisova testu, Mann-Whitneyho U testu a McDonaldovy omega.

**Limity:** Limitem studie je absence klinického vzorku ke zjištění specifity a senzitivity hraničního skóru pro klinickou populaci.



## 5 Diskuse výsledku studií

### 5.1 Diskuse výsledku studií 1 a 3

**Studie 1** se zaměřuje na zdravé starší jedince z hlediska longitudinálního sledování kognitivního výkonu prostřednictvím dvou klasifikačních systémů, tj. dle Rogalské a dle LMEM modelu. Zajímá nás, zda lze dle užitých klasifikačních systémů ve skupině zdravých starších jedinců v průběhu času a na základě opakovaného hodnocení kognitivního výkonu identifikovat jedince s kognitivním poklesem (Decliners) a ty, kteří z hlediska kognice úspěšně stárnou (tzv. SAs), tj. jedince u kterých ke kognitivnímu poklesu nedochází. Na základě našich výsledků jsme v rámci výzkumného souboru tyto dvě skupiny identifikovali. Dále nás u skupiny definované jako SAs zajímalo, zda prokáže méně omezení v oblasti IADL a v oblasti objemu mozkových struktur souvisejících s věkem oproti skupině Decliners. V naší studii jsme se pokusili přístup z prostředí zkoumání patologického stárnutí přenést do oblasti zdravého stárnutí v rámci hypotézy o aktivaci mozku (Nyberg et al., 2012). V této souvislosti bylo naším cílem objasnit otázku, zda jedinci definovaní jako SAs vykazují méně omezení v oblasti IADL oproti skupině definované jako Decliners (Depp & Jeste, 2006; Nyberg et al., 2012). V naší studii bylo skutečně potvrzeno, že jedinci s lepším kognitivním výkonem dle LMEM modelu vykazují lepší výkon v položkách dotazníku IADL, jež jsou závislé na kognitivním výkonu, nikoli na motorických dovednostech. Kognitivní výkon dle LMEM (tj. dle výkonu v testu MoCA), tzn. sledován průřezově, je perspektivním prediktorem určení obtíží s ohledem na IADL, nikoli na věk. Tímto naše studie otestovala myšlenku o „aktivaci mozku“.

Takové zjištění ve výzkumu zdravého stárnutí je v souladu s předešlými studiemi, a to jak těmi, které jsou zaměřené na zdravé stárnutí, tak těmi se zaměřením na patologické stárnutí, tj. z klinického prostředí (Becker et al., 2020; Njegovan et al., 2001; Pérès et al., 2008; Spector et al., 1987; Tabert et al., 2002). Kromě toho v současné studii vidíme, že uvedená asociace může být

detekovatelná i ve skupinách s nadprůměrnou úrovní inteligence a případně s vysokou úrovní kognitivní rezervy (Anthony & Lin, 2018; R. Cabeza et al., 2018; Stern, 2009). Je zajímavé, že naše zjištění naznačují, že věk není prediktivním faktorem v souvislosti s poklesem v oblasti IADL, i když tak bylo uvedeno v předešlém výzkumu, tedy že IADL jsou negativně modulovány se zvyšujícím věkem (Bezdicek et al., 2016). Současné výsledky mohou překlenout mezeru mezi teoriemi zdravého stárnutí a preklinickými stadii neurodegenerativních onemocnění a mohou tak pomoci zavést kontinuum mezi klesající kognitivní výkonností a omezeními v oblasti IADL: SuperAgers-Decliners-Preklinická fáze neurodegenerativního onemocnění (Becker et al., 2020; Fields et al., 2010; Njegovan et al., 2001; Pérès et al., 2008; Spector et al., 1987; Tabert et al., 2002). Zrovna tak jsme se zaměřili na metodologické hledisko. V prvním případě se jedná o klasifikaci dle Rogalské, tj. na základě průřezových dat výsledků získaných prostřednictvím neuropsychologického vyšetření. Druhá klasifikace byla provedena dle lineárního smíšeného modelu (LMEM) longitudinálního sledování kognitivního výkonu prostřednictvím MoCA testu. Klasifikace založená na LMEM je široce použitelná v epidemiologickém výzkumu a matematicky přesnější. LMEM metoda oproti metodě dle Rogalské nevyžaduje normativní kritéria a není tak závislá na kvalitě normativních dat. Navíc oba klasifikační přístupy vykazovaly určitou konvergenci (15 Declinerů dle Rogalské a 20 dle LMEM). Ve prospěch platnosti kritérií dle Rogalské pro skupinu SAs ve vztahu k zobrazovacím charakteristikám v předložené studii hovoří schopnost detekovat rozdíly v objemu mozku mezi SAs a Decliners, zejména v oblasti insuly bilaterálně, v oblasti ventrolaterální frontální mozkové kůry, bilaterálně u amygdaly a v menší míře v oblasti kůry levého spánkového laloku.

Zejména ventrolaterální kůra se podílí na schopnosti vybavení verbálních informací z dlouhodobé paměti, což je schopnost kritická pro udržení IADL (Petrides et al., 1995; Tabert et al., 2002). Bohužel jsme nebyli schopni replikovat zjištění v předchozích studiích, tj. rozdílné nálezy levé přední cingulární kůry. Ty jsou nastíněny jako typické neuroanatomické znaky mozkových struktur jedinců označených jako SAs (Harrison et al., 2012; Rogalski et al., 2013). V rámci zobrazovacích metod klasifikační přístup dle

Rogalské dosáhl vyšší přesnosti (75 %) než LMEM (67,5 %). I když výkony se statisticky nelišily, může to být odrazem relativně nízkého počtu hodnocených subjektů. Možné vysvětlení její vyšší senzitivity může spočívat ve skutečnosti, že v rámci neuropsychologické baterie je získáno více informací, než je tomu u screeningového testu MoCA. Současná studie má několik omezení. Hlavní slabinou je nedostatek dalších vyšetření prostřednictvím MRI, a malá velikost vzorku, což omezuje jeho statistickou sílu. Dále, jedinci s hypertenzí či s diabetem nebyli ze studie vyloučeni. Ačkoliv se tato onemocnění přímo nepodílejí na kvalitě poznávacích procesů, existuje rozsáhlá literatura, která ukazuje, že obě skupiny těchto onemocnění jsou rizikovými faktory ve smyslu negativního dopadu na úroveň poznávacích procesů. Dalším faktorem je skutečnost, že aktivace mozku je pravděpodobně součástí celkového přístupu ke zdraví/aktivaci mozku jako takového. V tomto ohledu bychom také potřebovali trajektorii zdravotních ukazatelů, jako je např. krevní tlak po dobu longitudinálního sledování. Zrovna tak v obou případech lze oba klasifikační přístupy interpretovat s opatrností, a to s ohledem na to, že analýza prostřednictvím zobrazovacích metod je založena na jednom průřezovém sběru dat malého vzorku. Design studie vyžaduje replikaci vztahů nalezených mezi IADL, kognitivními schopnostmi a výsledky zobrazovacích metod v podélné sledování stejné kohorty. Dále pak nelze jednoznačně stanovit spojitost mezi IADL a „aktivací mozku“, zejména s ohledem na skutečnost, že jsme nenalezli žádný významný vztah mezi volumetrií a výsledky měření v oblasti IADL. Zrovna tak je třeba brát na zřetel riziko opakovatelného měření kognitivního výkonu identickými metodami ve smyslu efektu nácviku a faktory souvisejícími s testovou zkušeností (Salthouse, 2013). Dalším omezením je riziko míry subjektivity při administraci dotazníku funkčního stavu u jedinců s nižší mírou náhledu. V neposlední řadě by kognitivní rezerva neměla být založena výlučně na odhadu premorbidní inteligence, ale také na dalších faktorech, jež se podílejí na její úrovni, jako jsou např. volnočasové aktivity a zdraví mozku na počátku.

Naše závěry naznačují, že klesající kognitivní výkonnost po dobu pěti let může být prediktivním faktorem omezení v oblasti IADL u zdravě stárnoucích jedinců. Uvedené nálezy jsou interpretovány v rámci teorie úspěšného stárnutí a „aktivace mozku“. To může naznačit, že jedinci s kognitivním poklesem budou

vyvíjet stále více obtíží v oblasti IADL, což opět povede k nižší míře aktivace mozku a k věkem vázaným kognitivním změnám a změnám na úrovni mozkových struktur. Z metodologického hlediska pro stanovení věkem vázaných změn v oblasti jak celkové atrofie mozku, tak i v oblasti funkční, naše výsledky upřednostňují průřezový klasifikační systém dle komplexního neuropsychologického hodnocení (kritéria dle Rogalské) před podélnými měřeními, která jsou založena na krátkém kognitivním screeningu (MoCA).

**Studie 3** se zaměřuje na ověření fenotypu zdravě stárnoucích jedinců z hlediska kognitivního výkonu známém jako SAs. Ti jsou ve studii definováni jako jedinci starší 80 let, jejichž výkon v oblasti epizodické paměti je srovnatelný či lepší, než je výkon kognitivně zdravých jedinců ve věku 60 let. Naším cílem bylo ověření stability fenotypu SAs v průběhu longitudinálního sledování po dobu tří let. Pro posouzení změny v podílech SAs a non-SAs byl použit Cochran's Q test, přičemž byla přijata úroveň významnosti  $p < 0,05$ . V prvním roce SAs kritéria naplnilo 12 % účastníků; přičemž pouze 20 z nich dokončilo celou studii. Prevalenci SAs (12 %) lze považovat za relativně vysokou. Důvodem je vzorek souboru, tedy kognitivně zdraví jedinci, nikoli běžná populace. I tak ale naše výsledky ukazují, že fenotyp SAs není vzácný. Výsledky ukazují, že fenotyp SAs je vhodný pro další výzkum. Nepřítomnost vlivu vzdělání mezi SAs a non-SAs ukazuje, že podíl kognitivní rezervy významným způsobem nedefinuje fenotyp SAs. Stabilita fenotypu SAs může být mezi hodnoceními v roce prvním a druhém ovlivněna efektem nácviku. Efekt nácviku není přítomen v ve čtvrtém roce studie. Naše data potvrzují, že optimální interval pro provedení retestu je více jak jeden rok. Naše studie ukázala stabilitu fenotypu SAs, tak jak je definována dle Harrison et al. (2012).

Fenotyp SAs by měl být hodnocen prospektivně, aby byl stabilní. Pouze jedno měření by nemělo být považováno za spolehlivou indikaci procesu stárnutí na úrovni kognice. Výsledky také ukazují, že fenotyp SAs není odolný vůči kognitivnímu poklesu. Longitudinální výzkum je nezbytný k identifikaci faktorů, které ovlivňují trajektorii úspěšného kognitivního stárnutí. Naše studie může pomoci určit přiměřenou velikost souboru pro další kohortu studií. Větší velikost souboru je doporučena pro studium faktorů, jež mají vliv na tzv. údržbu

či „aktivaci“ mozku (maintenance) (Roberto Cabeza et al., 2018; Nyberg & Pudas, 2019) a jiných faktorů souvisejících s fenotypem SAs.

## 5.2 Diskuse výsledku studií 2 a 4

**Studie 2** se zaměřuje na zlepšení klinického diagnostického procesu u specifické skupiny pacientů s PN. Předkládaná studie se soustředí na screeningový nástroj MoCA a jeho zkrácenou verzi s-MoCA jakožto vhodného nástroje k detekci stádia MCI u pacientů s PN (PN-MCI), které dokáže je spolehlivě diferencovat oproti pacientům s PN bez kognitivního poklesu (PN-NC). Výhodou tohoto nástroje je snížení časové náročnosti administrace, což přispívá ke zlepšení podmínek klinické práce jako takové. Ve studii byla potvrzena mezikulturní platnost screeningového nástroje MoCA a jeho zkrácené verze s-MoCA-CZ pro využití v prostředí České republiky. Dle očekávání u nástroje s-MoCA-CZ byla zjištěna vysoká korelace se standardní verzí (Pearson  $r = .94, p < .001$ ). Současně byla potvrzena 80% klasifikační přesnost v diferenciaci PN-MCI od PN-NC.

**Studie 4** se soustředí na představení normativních dat jakožto základu pro budoucí validaci sebeposuzovací škály GDS-15, jež je určena pro screening depresivních symptomů u osob vyššího věku. Prostřednictvím statistické analýzy byla posouzena distribuce skóreů a vliv demografických proměnných, současně byla provedena položková analýza. Následně byly stanoveny percentilové normy pro skóre v GDS-15 u zdravých starších osob. Vzhledem ke standardní administraci a vyhodnocování GDS-15 a vzhledem k možnosti porovnání s dalšími studiemi byly analyzovány jen celkové hrubé skóre v dotazníku. Výsledky v GDS-15 bylo nutno analyzovat neparametrickými metodami. Byla zkoumána existence vztahu mezi výsledem v GDS-15 a demografickými proměnnými (pohlaví, dosažené vzdělání a věk), a to z důvodu případného rozdělení celého souboru do menších skupin pro samostatný výpočet norem. Výsledky studie přinášejí normativní data duševně zdravých osob ve věku nad 60 let. Ve shodě se zahraniční literaturou se žádná z demografických proměnných neukázala být věcně významným faktorem, z toho důvodu nebyl

soubor dělen na menší podsoubory, např. podle pohlaví či vzdělání. Nález je rovněž v souladu s novějšími výzkumy, kde dle pomoci modelu Teorie odpovědi na položku (IRT) není potřeba demografické proměnné (pohlaví, věk, vzdělání) zvláště zohledňovat. Oproti tomu zahraniční studie zmiňují vliv samostatného bydlení a osamělosti jako rizikový faktor, který se podílí na rozvoji deprese, a to zejména u žen.

V naší studii se prostřednictvím Kruskal-Wallisova testu rodinný stav a charakter bydlení bez rozlišení pohlaví neukázaly jako statisticky i věcně významné faktory, jež mají vliv na výsledky dotazníku GDS-15. To však může být ovlivněno absencí klinického souboru. V rámci praktického doporučení u vyšetření je doporučeno zohlednit specifika geriatrické deprese a zvážit problematiku potenciálně zkreslené introspekce při depresi. To se může podílet i na volbě způsobu administrace GDS-15 (sebeposouzení vs. zadávání administrátorem či osobou blízkou). Je třeba upozornit, že v rámci sebeposouzení jedinci dle zahraničních studií skórují v GDS-15 výše oproti zadávání administrátorem. Může se tak díť z důvodu např. neporozumění otázce či její špatné interpretaci. To je nutné brát v potaz při vyvozování závěrů z dotazníků. Současně je nutné sledovat odpovědi na jednotlivé otázky, které mohou odhalit či poukázat na specifické problémy v určitých oblastech, kdy GDS-15 nemusí být vhodnou metodou k použití např. u osob s akutní tělesnou poruchou nebo u dlouhodobě hospitalizovaných. Limitem studie je především absence klinického souboru využitelného k provedení validační studie pro zjištění specifity, senzitivity a stanovení prahu pro detekci depresivní poruchy u jedinců vyššího věku v České republice. Provedená studie však poskytuje základ pro budoucí validaci a poukazuje na parametry GDS-15, jež se dají pozorovat v naší kultuře na neklinickém souboru. Návrhem pro další výzkum je prozkoumat test-retestovou reliabilitu, porovnat rozdíly ve způsobech administrování či zpracovat teorie odpovědi na položku (IRT) v českém prostředí tak, aby bylo ověřeno fungování jednotlivých položek u různých skupin.

## 6 Zhodnocení cílů a hypotéz

### 6.1 Studie 1

Cílem studie 1 bylo posoudit dle rozdílných klasifikačních systémů založených na kognitivním výkonu (tj. dle Rogalské a LMEM modelu), zda lze ve skupině zdravých starších jedinců v průběhu longitudinálního sledování identifikovat jedince, u kterých dochází ke kognitivnímu poklesu (Decliners), a ty jedince, kteří z hlediska kognice úspěšně stárnou (SAs), tj. bez kognitivního poklesu. Zrovna tak studie zhodnotila prediktivní potenciál užitých klasifikačních systémů s ohledem na IADL. Současně si studie kladla za cíl, dle užitých klasifikačních systémů zhodnotit, zda jsou u skupin definovaných jako Decliners a SAs přítomny rozdílné nálezy v oblasti celkové atrofie mozku hodnocené pomocí MRI.

**Komentář:** Cíle studie byly splněny. Studie posoudila, zda ve skupině zdravých starších jedinců jsou přítomni jedinci, kteří v průběhu času vykazují kognitivní pokles (Decliners), a ti, kteří z hlediska kognice úspěšně stárnou (SAs). Zrovna tak studie zhodnotila prediktivní potenciál užitých klasifikačních systémů založených na kognitivním výkonu s ohledem na IADL. Současně studie dle užitých klasifikačních systémů založených na kognitivním výkonu zhodnotila, za jsou u jednotlivých podskupin přítomny rozdílné nálezy v oblasti objemu mozkových struktur. Práce byla citována dalšími studii.

#### **Hypotézy:**

- a) Užití klasifikační systémy ve skupině zdravých starších jedinců rozlišují ty, u nichž v průběhu času dochází ke kognitivnímu poklesu (Decliners), a ty, kteří z hlediska kognice úspěšně stárnou (SAs), tj. bez kognitivního poklesu.

**Komentář:** Hypotéza byla potvrzena. Ve skupině zdravých starších jedinců lze na základě užitých klasifikačních systémů identifikovat jedince, u kterých v průběhu času dochází ke kognitivnímu poklesu (Decliners), a ty jedince, kteří z hlediska kognice úspěšně stárnou (SAs), tj. bez kognitivního poklesu.

- b) Skupiny jedinců označených dle užitých klasifikačních systémů jako SAs a Decliners se liší z hlediska nálezů v oblasti IADL.

**Komentář:** Hypotéza byla potvrzena. Jednotlivé skupiny označené jako SAs a Decliners vykazují rozdílné nálezy v oblasti IADL.

- c) Skupiny jedinců označených dle užitých klasifikačních systémů jako SAs a Decliners se liší v oblasti celkové atrofie mozku hodnocené prostřednictvím MRI.

**Komentář:** Hypotéza byla potvrzena. Mezi skupinami SAs a Decliners lze dle užitých klasifikačních systémů detekovat rozdílné nálezy v oblasti mozkových struktur.

## 6.2 Studie 2

Cílem studie 2 bylo posoudit mezikulturní platnost screeningového nástroje MoCA a jeho zkrácené verze pod názvem s-MoCA o osmi položkách na souboru zdravých starších jedinců z České republiky a z USA. Současně bylo cílem porovnat českou verzi screeningového nástroje s-MoCA-CZ s verzí v anglickém jazyce (s-MoCA-US) a otestovat jeho validitu na souboru pacientů s PN v české populaci. Práce byla citována dalšími studii.

**Komentář:** Cíle studie byly splněny. Studie potvrdila mezikulturní platnost screeningového nástroje MoCA a jeho zkrácené verze pod názvem s-MoCA. Studie otestovala validitu české verze pod názvem s-MoCA-CZ na souboru pacientů s PN v české populaci a přispěla tak k rozšíření diagnostických nástrojů v oblasti neuropsychologie v České republice u skupiny pacientů bez kognitivního deficitu (PN-NC), ale i u pacientů s kognitivním deficitem MCI (PN-MCI), kde jsou definována mezinárodně platná diagnostická kritéria.

### **Hypotézy:**

- a) Využitelnost screeningového nástroje MoCA a jeho zkrácené verze s-MoCA v České republice je mezikulturně platná a neliší se tak od jejich využitelnosti v USA.

**Komentář:** Hypotéza byla potvrzena. Screeningový nástroj MoCA a jeho zkrácená verze s-MoCA-CZ v České republice je mezikulturně platná a neliší se tak od jejich využitelnosti v USA. Zkrácený screeningový nástroj s-MoCA-CZ je tak vhodným ekvivalentem ke standardní verzi MoCA, který je využitelný pro českou populaci.



- b) Prostřednictvím zkráceného screeningového nástroje s-MoCA-CZ lze odlišit skupinu pacientů s MCI v důsledku PN (PN-MCI) oproti pacientům s PN bez kognitivního poklesu (PN-NC).

**Komentář:** Hypotéza byla potvrzena. Zkrácený screeningový nástroj s-MoCA-CZ je nástroj s vysokou mírou klasifikační přesností pro diferenciaci jedinců s MCI v důsledku PN oproti pacientům s PN bez kognitivního poklesu.

### 6.3 Studie 3

Cílem studie 3 bylo posoudit procentní podíl jedinců označených jako SAs (tj. fenotyp SAs), tj. bez kognitivního poklesu, v průběhu času u zdravě stárnoucích jedinců z hlediska kognitivního výkonu a ověřit jejich stabilitu v průběhu longitudinálního sledování po dobu tří let.

**Komentář:** Cíle studie byly splněny. Studie posoudila procentní podíl jedinců označených jako SAs, tj. bez kognitivního poklesu, v průběhu času u zdravě stárnoucích jedinců z hlediska kognitivního výkonu a ověřila jejich stabilitu v průběhu longitudinálního sledování po dobu tří let. Práce byla citována dalšími studiiemi.

#### Hypotézy:

- a) Podíl SA v populaci zdravě stárnoucích jedinců z hlediska kognice dle kritérií Harrison et al. (2012) je v průběhu longitudinálního sledování stabilní.

**Komentář:** Hypotéza byla potvrzena. Podíl SAs v populaci zdravě stárnoucích jedinců z hlediska kognice dle kritérií Harrison et al. (2012) je v průběhu longitudinálního sledování stabilní.

- b) U skupiny jedinců označených jako SAs je přítomen kognitivní pokles v průběhu longitudinálního sledování jejich kognitivního výkonu.

**Komentář:** Hypotéza byla potvrzena. Fenotyp SAs není odolný vůči kognitivnímu poklesu v průběhu longitudinálního sledování.

### 6.4 Studie 4

Cílem studie 4 bylo provést normativní studii a prozkoumat psychometrické vlastnosti zkrácené verze screeningového dotazníku GDS-15 včetně posouzení distribuce skóreů a vlivu demografických proměnných pro stanovení percentilových norem u zdravých starších osob.

**Komentář:** Cíle studie byly splněny. Studie poskytuje normativní data zkrácené verze screeningového dotazníku GDS-15 a přispěla tak k rozšíření diagnostických nástrojů využitelných v České republice. Studie zároveň prozkoumala psychometrické vlastnosti a vliv demografických proměnných pro stanovení percentilových norem u zdravých starších osob. Studie byla citována dalšími studiemi.

**Hypotézy:**

- a) Demografické proměnné mají významný vliv na výsledek ve zkráceném screeningovém dotazníku GDS-15.

**Komentář:** Hypotéza nebyla potvrzena. Žádná z demografických proměnných (věk, pohlaví nebo vzdělání) se neukázala být statisticky významným faktorem, který by ovlivňoval výsledky ve zkráceném screeningovém dotazníku GDS-15.

- b) Česká verze zkráceného screeningového dotazníku GDS-15 se neliší od jeho původní verze z hlediska psychometrických vlastností.

**Komentář:** Hypotéza byla potvrzena. Zkrácená verze screeningového dotazníku GDS-15 se neliší od jeho původní verze z hlediska jeho psychometrických vlastností pro jeho použití v České republice.

## 7 Závěry

První ze studií posoudila, dle rozdílných klasifikačních systémů založených na kognitivním výkonu (tj. dle Rogalské a dle LMEM modelu), zda lze ve skupině zdravých starších jedinců v průběhu longitudinálního sledování identifikovat jedince u kterých dochází ke kognitivnímu poklesu (Decliners) a ty jedince, kteří z hlediska kognice úspěšně stárnou (SAs). Zrovna tak studie zhodnotila prediktivní potenciál užitých klasifikačních systémů s ohledem na IADL. Zároveň studie dle užitých klasifikačních systémů zhodnotila, zda jsou u skupin definovaných jako SAs a Decliners přítomny rozdílné nálezy v oblasti celkové atrofie mozku hodnocené pomocí MRI. Jedinci, jejichž kognice v průběhu času vykazovala stabilitu, dosahovali lepších výsledků v oblasti IADL oproti jedincům, jejichž kognitivní výkon byl nestabilní. Naše závěry naznačují, že klesající kognitivní výkonnost po dobu pěti let může být prediktivním faktorem omezení v oblasti IADL u zdravě stárnoucích jedinců. Uvedené nálezy jsou interpretovány v rámci teorie úspěšného stárnutí a „aktivace mozku“. Z metodologického hlediska pro stanovení věkem vázaných změn v oblasti jak celkové atrofie mozku, tak i v oblasti funkční, naše výsledky upřednostňují průřezový klasifikační systém dle komplexního neuropsychologického hodnocení (kritéria dle Rogalské) před podélnými měřeními, jež jsou založena na krátkém kognitivním screeningu (MoCA).

Druhá ze studií potvrdila mezikulturní platnost screeningového nástroje MoCA a jeho zkrácené verze pod názvem s-MoCA. Studie otestovala validitu české verze pod názvem s-MoCA-CZ na souboru pacientů s PN v české populaci a přispěla tak k rozšíření diagnostických nástrojů v oblasti neuropsychologie v České republice u skupiny pacientů bez kognitivního deficitu (PN-NC) a u pacientů s kognitivním deficitem definovaným jako MCI (PN-MCI), kde jsou definována mezinárodně platná diagnostická kritéria. Zkrácený screeningový nástroj s-MoCA-CZ je tak vhodným ekvivalentem ke standardní verzi MoCA a je využitelný pro českou populaci. Současně je nástrojem s vysokou mírou

klasifikační přesnosti pro diferenciaci jedinců s MCI v důsledku PN oproti pacientům PN bez kognitivního poklesu.

Třetí ze studií posoudila míru podílu jedinců označených jako SAs u zdravě stárnoucích jedinců z hlediska kognitivního výkonu a ověřila jejich stabilitu v průběhu longitudinálního sledování po dobu tří let. Studie ukázala stabilitu fenotypu SAs, jak je definována dle Harrisona et al. (2012).

Fenotyp SAs by měl být hodnocen prospektivně, aby byl stabilní. Pouze jedno měření by nemělo být považováno za spolehlivou indikaci procesu stárnutí na úrovni kognice. Výsledky také ukazují, že fenotyp SAs není odolný vůči kognitivnímu poklesu. Longitudinální výzkum je nezbytný k identifikaci faktorů, které ovlivňují trajektorii úspěšného kognitivního stárnutí. Naše studie může pomoci určit přiměřenou velikost souboru pro další kohortu studií. Větší velikost souboru je doporučena pro studium faktorů, které mají vliv na tzv. údržbu (také „aktivaci“) mozku (maintenance) (Roberto Cabeza et al., 2018; Nyberg & Pudas, 2019) a jiných faktorů souvisejících s fenotypem SAs.

Čtvrtá ze studií poskytuje normativní data zkrácené verze screeningového dotazníku

GDS-15 a přispěla tak k rozšíření diagnostických nástrojů, jež se dají využít v České republice. Studie zároveň prozkoumala psychometrické vlastnosti a vliv demografických proměnných pro stanovení percentilových norem u zdravých starších osob. Zkrácený screeningový dotazník GDS-15 tak umožňuje stejně jako v zahraničí screening depresivního syndromu u osob vyššího věku v České republice. Nicméně v českém prostředí nebyl dotazník GDS-15 doposud validován, nelze jej tedy prozatím v rutinní klinické praxi doporučit k užívání. Důvodem je absence klinického souboru. Ten by umožnil zjištění specificity, senzitivity a stanovení prahu pro detekci depresivní poruchy u jedinců vyššího věku v českém prostředí. Jeho užití je možné jen orientačně, a to se znalostí současných limitů. Získané normy, jež tato studie přináší, umožňují porovnání jednotlivých dosažených skóre s ohledem na kulturně adekvátní normativní standard. Předložená normativní studie je tak prvním krokem k provedení standardizace kulturně adekvátních hraničních skóre tohoto nástroje.

## 8 Literatura

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A., & Kragh-Sørensen, P. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol*, *60*(3), 387-392. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.3.387>
- Alexopoulos, G. S. (2005). Depression in the elderly. *The Lancet*, *365*(9475), 1961-1970. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66665-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66665-2)
- Almeida, O. P., Alfonso, H., Hankey, G. J., & Flicker, L. (2010). Depression, antidepressant use and mortality in later life: the Health In Men Study. *PLoS One*, *5*(6), e11266. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011266>
- Anthony, M., & Lin, F. (2018). A Systematic Review for Functional Neuroimaging Studies of Cognitive Reserve Across the Cognitive Aging Spectrum. *Arch Clin Neuropsychol*, *33*(8), 937-948. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx125>
- Becker, S., Bäumer, A., Maetzler, W., Nussbaum, S., Timmers, M., Van Nueten, L., Salvatore, G., Zaunbrecher, D., Roeben, B., Brockmann, K., Streffer, J., Berg, D., & Liepelt-Scarfone, I. (2020). Assessment of cognitive-driven activity of daily living impairment in non-demented Parkinson's patients. *J Neuropsychol*, *14*(1), 69-84. <https://doi.org/10.1111/jnp.12173>
- Benton, A. L., Hamsher, K., & Sivan, A. B. . (1994). (Vol. 3rd ed.). San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Bezdicek, O., Libon, D. J., Stepankova, H., Panenkova, E., Lukavsky, J., Garrett, K. D., Lamar, M., Price, C. C., & Kopecek, M. (2014). Development, validity, and normative data study for the 12-word Philadelphia Verbal Learning Test [czP(r)VLT-12] among older and very old Czech adults. *Clin Neuropsychol*, *28*(7), 1162-1181. <https://doi.org/10.1080/13854046.2014.952666>
- Bezdicek, O., Michalec, J., Nikolai, T., Stepankova Georgi, H., Panenková, E., Harsa, P., Havránková, P., Roth, J., Kopecek, M., & Růžička, E. (2014). Validity of the Montreal Cognitive Assessment in the

- Detection of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*, 77/110.
- Bezdicek, O., Motak, L., Axelrod, B. N., Preiss, M., Nikolai, T., Vyhnalek, M., Poreh, A., & Ruzicka, E. (2012). Czech Version of the Trail Making Test: Normative Data and Clinical Utility. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 27(8), 906-914.  
<https://doi.org/10.1093/arclin/acs084>
- Bezdicek, O., Stepankova, H., Martinec Novakova, L., & Kopecek, M. (2016). Toward the processing speed theory of activities of daily living in healthy aging: normative data of the Functional Activities Questionnaire. *Aging Clin Exp Res*, 28(2), 239-247.  
<https://doi.org/10.1007/s40520-015-0413-5>
- Bezdicek, O., Sulc, Z., Nikolai, T., Stepankova, H., Kopecek, M., Jech, R., Ruzicka, E. (2017). A parsimonious scoring and normative calculator for the Parkinson's disease mild cognitive impairment battery. *The Clinical Neuropsychologist*, 1231-1247.  
<https://doi.org/10.1080/13854046.2017.1293161>
- Brink, T., Yesavage, J., Lum, O., Heersema, P., Adey, M., & Rose, T. L. (1982). Screening tests for geriatric depression. *Clinical Gerontologist*, 1, 37-43.
- Burton, C. L., Strauss, E., Hultsch, D. F., & Hunter, M. A. (2006). Cognitive functioning and everyday problem solving in older adults. *Clin Neuropsychol*, 20(3), 432-452.  
<https://doi.org/10.1080/13854040590967063>
- Cabeza, R., Albert, M., Belleville, S., Craik, F. I. M., Duarte, A., Grady, C. L., Lindenberger, U., Nyberg, L., Park, D. C., Reuter-Lorenz, P. A., Rugg, M. D., Steffener, J., & Rajah, M. N. (2018). Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(11), 701-710.  
<https://doi.org/10.1038/s41583-018-0068-2>
- Cabeza, R., Albert, M., Belleville, S., Craik, F. I. M., Duarte, A., Grady, C. L., Lindenberger, U., Nyberg, L., Park, D. C., Reuter-Lorenz, P. A., Rugg, M. D., Steffener, J., & Rajah, M. N. (2018). Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy

- ageing. *Nat Rev Neurosci*, 19(11), 701-710.  
<https://doi.org/10.1038/s41583-018-0068-2>
- Dalrymple-Alford, J. C., MacAskill, M. R., Nakas, C. T., Livingston, L., Graham, C., Crucian, G. P., Melzer, T. R., Kirwan, J., Keenan, R., Wells, S., Porter, R. J., Watts, R., & Anderson, T. J. (2010). The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 75(19), 1717-1725.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181fc29c9>
- Daňšová, P., Masopustová, Z., Hanáčková, V., Kicková, K., & Korábová, I. (2016). Metoda Patient Health Questionnaire-9: Česká verze. [The Patient Health Questionnaire-9: The Czech version.]. *Československá Psychologie: Časopis Pro Psychologickou Teorii a Praxi*, 60(5), 468-481.
- Depp, C. A., & Jeste, D. V. (2006). Definitions and predictors of successful aging: a comprehensive review of larger quantitative studies. *Am J Geriatr Psychiatry*, 14(1), 6-20.  
<https://doi.org/10.1097/01.JGP.0000192501.03069.bc>
- Diniz, B. S., Butters, M. A., Albert, S. M., Dew, M. A., & Reynolds, C. F., 3rd. (2013). Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry*, 202(5), 329-335.  
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.118307>
- Dubois, B., Burn, D., Goetz, C., Aarsland, D., Brown, R. G., Broe, G. A., Dickson, D., Duyckaerts, C., Cummings, J., Gauthier, S., Korfczyn, A., Lees, A., Levy, R., Litvan, I., Mizuno, Y., McKeith, I. G., Olanow, C. W., Poewe, W., Sampaio, C., Tolosa, E., & Emre, M. (2007). Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord*, 22(16), 2314-2324. <https://doi.org/10.1002/mds.21844>
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., Broe, G. A., Cummings, J., Dickson, D. W., Gauthier, S., Goldman, J., Goetz, C., Korfczyn, A., Lees, A., Levy, R., Litvan, I., McKeith, I., Olanow, W., Poewe, W., Quinn, N., Sampaio, C., Tolosa, E., & Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated

- with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 22(12), 1689-1707; quiz 1837.  
<https://doi.org/10.1002/mds.21507>
- Fengler, S., Kessler, J., Timmermann, L., Zapf, A., Elben, S., Wojtecki, L., Tucha, O., & Kalbe, E. (2016). Screening for Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Improving the Diagnostic Utility of the MoCA through Subtest Weighting. *PLoS One*, 11(7), e0159318-e0159318.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159318>
- Fields, J. A., Machulda, M., Aakre, J., Ivnik, R. J., Boeve, B. F., Knopman, D. S., Petersen, R. C., & Smith, G. E. (2010). Utility of the drs for predicting problems in day-to-day functioning. *The Clinical Neuropsychologist*, 24(7), 1167-1180.  
<https://doi.org/10.1080/13854046.2010.514865>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12(3), 189-198.  
[https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Harrison, T. M., Weintraub, S., Mesulam, M. M., & Rogalski, E. (2012). Superior memory and higher cortical volumes in unusually successful cognitive aging. *J Int Neuropsychol Soc*, 18(6), 1081-1085.  
<https://doi.org/10.1017/S1355617712000847>
- Hartshorne, J. K., & Germine, L. T. (2015). When does cognitive functioning peak? The asynchronous rise and fall of different cognitive abilities across the life span. *Psychol Sci*, 26(4), 433-443.  
<https://doi.org/10.1177/0956797614567339>
- Henderson, E. J., Chu, H., Gaunt, D. M., Whone, A. L., Ben-Shlomo, Y., & Lyell, V. (2016). Comparison of Test Your Memory and Montreal Cognitive Assessment Measures in Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*, 2016, 1012847.  
<https://doi.org/10.1155/2016/1012847>
- Hoops, S., Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Xie, S. X., Stern, M. B., & Weintraub, D. (2009). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*, 73(21), 1738-1745. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c34b47>



- Horton, D. K., Hynan, L. S., Lacritz, L. H., Rossetti, H. C., Weiner, M. F., & Cullum, C. M. (2015). An Abbreviated Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for Dementia Screening. *Clin Neuropsychol*, 29(4), 413-425. <https://doi.org/10.1080/13854046.2015.1043349>
- Huentelman, M. J., Piras, I. S., Siniard, A. L., De Both, M. D., Richholt, R. F., Balak, C. D., Jamshidi, P., Bigio, E. H., Weintraub, S., Loyer, E. T., Mesulam, M. M., Geula, C., & Rogalski, E. J. (2018). Associations of MAP2K3 Gene Variants With Superior Memory in SuperAgers. *Frontiers in aging neuroscience*, 10, 155-155. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00155>
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. . (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, 55, 181-184.
- Kopecek, M., Bezdicek, O., Sulc, Z., Lukavsky, J., & Stepankova, H. (2017). Montreal Cognitive Assessment and Mini-Mental State Examination reliable change indices in healthy older adults. *Int J Geriatr Psychiatry*, 32(8), 868-875. <https://doi.org/10.1002/gps.4539>
- Kopecek, M., Stepankova, H., Lukavsky, J., Ripova, D., Nikolai, T., & Bezdicek, O. (2017). Montreal cognitive assessment (MoCA): Normative data for old and very old Czech adults. *Applied Neuropsychology: Adult*, 24(1), 23-29. <https://doi.org/10.1080/23279095.2015.1065261>
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., Mollenhauer, B., Adler, C. H., Marder, K., Williams-Gray, C. H., Aarsland, D., Kulisevsky, J., Rodriguez-Oroz, M. C., Burn, D. J., Barker, R. A., & Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*, 27(3), 349-356. <https://doi.org/10.1002/mds.24893>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild

- cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53(4), 695-699.  
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Have, T. T., Colcher, A., Horn, S. S., Moberg, P. J., Wilkinson, J. R., Hurtig, H. I., Stern, M. B., & Weintraub, D. (2009). Montreal cognitive assessment performance in patients with Parkinson's disease with "normal" global cognition according to mini-mental state examination score. *J Am Geriatr Soc*, 57(2), 304-308. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02096.x>
- Nikolai, T., Stepankova, H., Kopecek, M., Sulc, Z., Vyhnaek, M., & Bezdicek, O. (2018). The Uniform Data Set, Czech Version: Normative Data in Older Adults from an International Perspective. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 61(3), 1233-1240.  
<https://doi.org/10.3233/JAD-170595>
- Nikolai, T., Štěpánková, H., Michalec, J., Bezdíček, O., Horáková, K., Marková, H., . . . Kopeček, M. . (2015). Testy verbální fluence: Česká normativní studie pro osoby vyššího věku [Verbal fluency tests: Czech normative study for older persons]. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*, 78, 292-299.
- Njegovan, V., Hing, M. M., Mitchell, S. L., & Molnar, F. J. (2001). The hierarchy of functional loss associated with cognitive decline in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 56(10), M638-643.  
<https://doi.org/10.1093/gerona/56.10.m638>
- Nyberg, L., Lövdén, M., Riklund, K., Lindenberger, U., & Bäckman, L. (2012). Memory aging and brain maintenance. *Trends Cogn Sci*, 16(5), 292-305. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.04.005>
- Nyberg, L., & Pudas, S. (2019). Successful Memory Aging. *Annual Review of Psychology*, 70(1), 219-243. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010418-103052>
- Ociskova, M., Prasko, J., Kupka, M., Marackova, M., Latalova, K., Cinculova, A., Grambal, A., Kasalova, P., Krnacova, B., Kubinek, R., Sigmundova, Z., Tichackova, A., & Vrbova, K. (2017). Psychometric evaluation of the Czech Beck Depression Inventory-II in a sample of depressed patients and healthy controls. *Neuro Endocrinol Lett*, 38(2), 98-106.

- Panenkova, E., Kopecek, M., Lukavský, J. (2016). Item analysis and possibility to abbreviate the Montreal Cognitive Assessment. *Czech and Slovak Psychiatry, 112*, 63-69.
- Pérès, K., Helmer, C., Amieva, H., Orgogozo, J. M., Rouch, I., Dartigues, J. F., & Barberger-Gateau, P. (2008). Natural history of decline in instrumental activities of daily living performance over the 10 years preceding the clinical diagnosis of dementia: a prospective population-based study. *J Am Geriatr Soc, 56*(1), 37-44.  
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01499.x>
- Petrides, M., Alivisatos, B., & Evans, A. C. (1995). Functional activation of the human ventrolateral frontal cortex during mnemonic retrieval of verbal information. *Proc Natl Acad Sci U S A, 92*(13), 5803-5807.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.92.13.5803>
- Pigott, K., Rick, J., Xie, S. X., Hurtig, H., Chen-Plotkin, A., Duda, J. E., Morley, J. F., Chahine, L. M., Dahodwala, N., Akhtar, R. S., Siderowf, A., Trojanowski, J. Q., & Weintraub, D. (2015). Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease. *Neurology, 85*(15), 1276-1282.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002001>
- Roalf, D. R., Moore, T. M., Wolk, D. A., Arnold, S. E., Mechanic-Hamilton, D., Rick, J., Kabadi, S., Ruparel, K., Chen-Plotkin, A. S., Chahine, L. M., Dahodwala, N. A., Duda, J. E., Weintraub, D. A., & Moberg, P. J. (2016). Defining and validating a short form Montreal Cognitive Assessment (s-MoCA) for use in neurodegenerative disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry, 87*(12), 1303-1310.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-312723>
- Rogalski, E. J., Gefen, T., Shi, J., Samimi, M., Bigio, E., Weintraub, S., Geula, C., & Mesulam, M. M. (2013). Youthful memory capacity in old brains: anatomic and genetic clues from the Northwestern SuperAging Project. *J Cogn Neurosci, 25*(1), 29-36.  
[https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00300](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00300)
- Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol Rev, 103*(3), 403-428.  
<https://doi.org/10.1037/0033-295x.103.3.403>

- Salthouse, T. A. (2013). Effects of first occasion test experience on longitudinal cognitive change. *Dev Psychol*, 49(11), 2172-2178. <https://doi.org/10.1037/a0032019>
- Sjöberg, L., Karlsson, B., Atti, A. R., Skoog, I., Fratiglioni, L., & Wang, H. X. (2017). Prevalence of depression: Comparisons of different depression definitions in population-based samples of older adults. *J Affect Disord*, 221, 123-131. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.06.011>
- Solomon, S. R., & Sawilowsky, S. S. (2009). Impact of rank-based normalizing transformations on the accuracy of test scores. *Journal of Modern Applied Statistical Methods*, 8, 448-462.
- Spector, W. D., Katz, S., Murphy, J. B., & Fulton, J. P. (1987). The hierarchical relationship between activities of daily living and instrumental activities of daily living. *J Chronic Dis*, 40(6), 481-489. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90004-x](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90004-x)
- Stepankova Georgi, H., Nikolai, T., Lukavsky, J., Bezdicek, O., Vrajová, M., & Kopecek, M. (2015). Mini-Mental State Examination – česká normativní studie [Mini-Mental State Examination - Czech Normative Study]. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*, 78/111, 57-63. <https://doi.org/10.14735/amcsnn201557>
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015-2028. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>
- Tabert, M. H., Albert, S. M., Borukhova-Milov, L., Camacho, Y., Pelton, G., Liu, X., Stern, Y., & Devanand, D. P. (2002). Functional deficits in patients with mild cognitive impairment: prediction of AD. *Neurology*, 58(5), 758-764. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.5.758>
- Vieira, E. R., Brown, E., & Raue, P. (2014). Depression in older adults: screening and referral. *J Geriatr Phys Ther*, 37(1), 24-30. <https://doi.org/10.1519/JPT.0b013e31828df26f>
- Weintraub, S., Salmon, D., Mercaldo, N., Ferris, S., Graff-Radford, N. R., Chui, H., Cummings, J., DeCarli, C., Foster, N. L., Galasko, D., Peskind, E., Dietrich, W., Beekly, D. L., Kukull, W. A., & Morris, J. C. (2009). The Alzheimer's disease centers' Uniform Data Set (UDS): The neuropsychologic test battery. *Alzheimer Disease and Associated*

*Disorders*, 23(2), 91-101.

<https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e318191c7dd>

Zadikoff, C., Fox, S. H., Tang-Wai, D. F., Thomsen, T., de Bie, R. M., Wadia, P., Miyasaki, J., Duff-Canning, S., Lang, A. E., & Marras, C. (2008). A comparison of the mini mental state exam to the Montreal cognitive assessment in identifying cognitive deficits in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 23(2), 297-299. <https://doi.org/10.1002/mds.21837>

## Seznam publikací *in extenso*, které jsou podkladem disertace

Kumulativní IF = 6.48

Bezdicek O, Červenková M, Georgi H, Schmand B, Hladká A, Rulseh A, Kopeček M. Long-term cognitive trajectory and activities of daily living in healthy aging. *Clin Neuropsychol*. 2020 Apr 20:1–17. doi: 10.1080/13854046.2020.1745895. Epub ahead of print. PMID: 32306891. **IF2020=2.11.**

Bezdicek O, Červenková M, Moore TM, Stepankova Georgi H, Sulc Z, Wolk DA, Weintraub DA, Moberg PJ, Jech R, Kopecek M, Roalf DR. Determining a Short Form Montreal Cognitive Assessment (s-MoCA) Czech Version: Validity in Mild Cognitive Impairment Parkinson's Disease and Cross-Cultural Comparison. *Assessment*. 2020 Dec; 27(8): 1960–1970. doi: 10.1177/1073191118778896. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29929376; PMCID: PMC6274600. **IF2020=3.10.**

Červenková M, Heissler R, Kopeček M. Stability of memory SuperAgers over 3 years. *Psych J*. 2020 Feb; 9(1): 147–149. doi: 10.1002/pchj.313. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31721477. **IF2020=0,79.**

Heissler, Radek; Červenková, Markéta; Kopecek, Miloslav; Stepankova Georgi, Hana. Geriatrická škála deprese (GDS-15): česká normativní studie, *Geriatric Depression Scale (GDS-15): Czech Normative Study*. *Československá psychologie*. 64, 49–65, 2020. <http://cejsh.icm.edu.pl/cejsh/element/bwmeta1.element.d9c5ca3b-69f8-48f0-9637-523689c14c40>. **IF2020=0,48.**

