

**Univerzita Karlova**  
**1. lékařská fakulta**

Studijní program: Psychologie  
Studijní obor: Lékařská psychologie a psychopatologie



**UNIVERZITA KARLOVA**  
**1. lékařská fakulta**

**Mgr. Adéla Fendrych Mazancová**

Detekční potenciál screeningových testů kognice  
u neurodegenerativních onemocnění

Cognitive screening tests and their potential to detect cognitive impairment  
in neurodegenerative diseases

Disertační práce

Vedoucí závěrečné práce a školitel: doc. Mgr. Ondřej Bezdíček, Ph.D.

Praha, 2021

## **Prohlášení**

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

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

V Praze dne 1. 6. 2021

Adéla Fendrych Mazancová

### **Identifikační záznam**

FENDRYCH MAZANCOVÁ, Adéla. *Detekční potenciál screeningových testů kognice u neurodegenerativních onemocnění. [Cognitive screening tests and their potential to detect cognitive impairment in neurodegenerative diseases]*. Praha, 2021. 84 s., 3 přílohy. Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Neurologická klinika. Vedoucí závěrečné práce/Školitel: Ondřej Bezdíček.

## Poděkování

Ráda bych poděkovala všem, bez kterých by tato práce nemohla vzniknout. Velmi děkuji doc. Mgr. Ondřeji Bezdíčkovi, Ph.D., mému školiteli, za podporu a trpělivost v průběhu mého postgraduálního studia a za jeho cenné rady a připomínky k této disertační práci a ke všem dílčím výzkumným studiím, které mne naučily základům vědecké práce.

Můj dík patří Mgr. Tomáši Nikolaiovi, Ph.D. a doc. MUDr. Martinu Vyhnálkovi, Ph.D. za vedení v mém klinickém působení, za sdílení svých odborných zkušeností a za podporu ve složitějších chvílích mého studia. Zvláštní dík patří mým kolegům, zejména Mgr. Haně Markové, Ph.D. a Mgr. a Mgr. Kateřině Čechové, Ph.D. nejen za každou neuropsychologickou debatu, ale také za podporu na pracovišti i mimo ně. Děkuji také vedení Neurologické kliniky 1. LF UK a FVN, vedení Neurologické kliniky 2. LF UK a FN Motol a primářce oddělení Klinické psychologie FN Motol Mgr. Zuzaně Kocábové, Ph.D. za podnětné pracovní prostředí a zázemí pro rozvoj v oblasti klinické práce i výzkumu.

Zvláštní dík patří Alzheimer nadačnímu fondu a jeho ředitelce Mgr. Šárce Kovandové, kteří mi umožnili sbírat neocenitelné zkušenosti na poli neuropsychologické diagnostiky během zahraničních stáží. A děkuji zejména Assoc. Prof. Dorene Rentz, Psy.D. za laskavost a čas věnovaný mi během působení na jejím pracovišti.

Z celého srdce děkuji mé rodině za podporu a pomoc. Především mému manželovi Lubošovi a synovi, bez kterých by nic nebylo možné, za zázemí a jejich nekončící trpělivost.

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

AACD, věkově podmíněný pokles kognice (Age-Associated Cognitive Decline)  
AAMI, věkově podmíněné postižení paměti (Age-Associated Memory Impairment)  
ADL, aktivity denního života (Activities of Daily Living)  
aMKP, amnestická mírná kognitivní porucha  
AN, Alzheimerova nemoc  
APA, Americká psychiatrická asociace (American Psychiatric Association)  
AUC, plocha pod křivkou (Area Under the Curve)  
BADLS-CZ, Bristolská škála aktivit denního života (Bristol Activities of Daily Living Scale)  
BNT, Bostonský test pojmenování (Boston Naming Test)  
BVMT-R, Krátký test zrakově-prostorové paměti (Brief Visual Memory Test Revised)  
CLOX, exekutivní test hodin (Executive Clock Drawing Task)  
CNS, centrální nervová soustava  
DRS-2, Mattisova škála demence, 2. vydání (Dementia Rating Scale-2)  
DSM-V, Diagnostický a statistický manuál duševních poruch (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)  
FAB, Škála frontálního chování (Frontal Assessment Battery)  
FAQ-CZ, Dotazník funkčního stavu (Functional Activities Questionnaire)  
JLO, test orientace čar (Judgment of Line Orientation)  
MKN-10, Mezinárodní statistická klasifikace nemoci a přidružených zdravotních problémů  
MKP, mírná kognitivní porucha  
MMSE, Mini-Mental State Examination  
MND, mírná neurokognitivní porucha (Mild Neurocognitive Disorder)  
MoCA, Montrealský kognitivní test (Montreal Cognitive Assessment)  
naMKP, neamnestická mírná kognitivní porucha  
NANOK, Národní normativní studie kognitivních determinant zdravého stárnutí  
NPI, Dotazník neuropsychiatrických symptomů (Neuropsychiatric Inventory)  
PAR, Psychological Assessment Resources

---

<sup>1</sup> Pokud byl v této disertační práci uveden český ekvivalent anglického názvu, jeho původní verze je uvedena v závorce.

PD-CRS, Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale

PN, Parkinsonova nemoc

PN-D, syndrom demence u Parkinsonovy nemoci

PN-MKP, syndrom mírné kognitivní poruchy u Parkinsonovy nemoci

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

ROC křivka, Receiver Operating Characteristic curve

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

SCOPA-COG, Scales for Outcomes of Parkinson's Disease-Cognition

STAI, State-Trait Anxiety Inventory

TMT, test cesty (Trail Making Test)

ToL, Londýnská věž (Tower of London)

UDS, Uniform Data Set

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

## **Abstrakt**

Orientační zhodnocení kognitivní výkonnosti pacienta je zásadní pro včasný záchyt již počínajícího stadia kognitivního deficitu u neurodegenerativních onemocnění. Oproti komplexnímu neuropsychologickému vyšetření nabízí screeningové testy úsporu času i financí a jejich administrace klade menší nároky na vyšetření ze strany klinika. Jsou vhodné pro každodenní klinickou praxi. Pro objektivní posouzení výkonu v testu je nutné, aby screeningové testy byly validované pro použití u specifické skupiny pacientů a jejich vyhodnocení bylo v souladu s normativními studiiemi pro české prostředí.

V teoretické části disertační práce se zaměřujeme na představení syndromu mírné kognitivní poruchy jako předstada syndromu demence, zejména v kontextu neurodegenerativních onemocnění, na jeho neuropsychologickou diagnostiku a využití pěti vybraných screeningových testů kognitivního výkonu (Mini-Mental State Examination, Montrealský kognitivní test, Mattisova škála demence 2. vydání, Škála frontálního chování, Test hodin) pro jeho detekci. V další části disertační práce popisujeme Parkinsonovu nemoc (PN), stadia narušení kognitivních funkcí při této nemoci a specifické způsoby jejich detekce.

Ve výzkumné části shrnujeme dílčí studie na české populaci, které se věnují problematice detekčního potenciálu screeningových testů kognitivního výkonu. Předkládáme výsledky zpřesňující psychometrické charakteristiky některých měřítek u mírné kognitivní poruchy u PN. A dále prezentujeme nová normativní data pro českou dospělou populaci včetně jejich klasifikační přesnosti a detekčního potenciálu pro záchyt mírné kognitivní poruchy.

**Klíčová slova:** screeningové testy, kognitivní výkon, mírná kognitivní porucha, Parkinsonova nemoc, neuropsychologické vyšetření

## **Abstract**

Screening of global cognitive performance is of great importance in the detection of early cognitive impairment in neurodegenerative diseases. In contrast to complex neuropsychological assessment, cognitive screening tests offer some advantages as saving time or finance and administration of screening tests makes lower demands on clinicians. Validation of cognitive screening tests for specific diagnostic groups of patients is necessary as well as Czech normative studies that enable an objective evaluation of the cognitive performance of Czech patients.

In the theoretical part, we presented the syndrome of mild cognitive impairment as a pre-dementia state in neurodegenerative diseases. We focused on the assessment of mild cognitive impairment and using five different cognitive screening tests (Mini-Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment, Dementia Rating Scale 2. edition, Frontal Assessment Battery, Clock Drawing Test) in the detection of cognitive impairment. Then we focused on Parkinson's disease (PD), especially on the evolution of different stages of cognitive deficit in PD and their detection by cognitive assessments.

The empirical research included studies analyzing the potential of the five cognitive screening tests to detect mild cognitive impairment. We provided results specifying their psychometric characteristics. Furthermore, new Czech normative and validity data in adults were presented to improve their classification accuracies to assess mild cognitive impairment due to PD.

**Key words:** screening tests, cognitive performance, mild cognitive impairment, Parkinson's disease, neuropsychological assessment



## Obsah

Úvod .....	11
Teoretická část .....	13
1 Vyšetření kognitivních funkcí v kontextu syndromu mírné kognitivní poruchy .	14
1.1 Vývoj pojmu: od benigní stařecké zapomnětlivosti k syndromu mírné kognitivní poruchy .....	14
1.2 Definice a neuropsychologická klasifikace syndromu .....	15
1.2.1 Syndrom mírné kognitivní poruchy ve spojitosti s neurodegenerativními onemocněními.....	16
1.2.2 Incidence a prevalence syndromu mírné kognitivní poruchy .....	18
1.3 Definice a základní dělení kognitivních funkcí .....	19
1.3.1 Pozornost a pracovní paměť' .....	19
1.3.2 Paměť' .....	19
1.3.3 Exekutivní funkce .....	20
1.3.4 Řečové funkce.....	21
1.3.5 Zrakově-prostorové funkce.....	21
1.4 Vyšetření při podezření na syndrom mírné kognitivní poruchy .....	22
1.4.1 Pravděpodobnostní úroveň .....	22
1.4.2 Diferenciálně-diagnostická úroveň .....	23
2 Screeningové testy kognice .....	25
2.1 Teoretická východiska screeningových testů kognice.....	26
2.2 Mini-Mental State Examination.....	30
2.3 Montrealský kognitivní test .....	32
2.4 Mattisova škála demence, 2. vydání .....	34
2.5 Škála frontálního chování .....	35
2.6 Test hodin .....	38
3 Neurodegenerativní onemocnění mozku.....	40
3.1 Parkinsonova nemoc .....	40
3.1.1 Parkinsonova nemoc bez kognitivního deficitu.....	41
3.1.2 Stadium mírné kognitivní poruchy u Parkinsonovy nemoci .....	41
3.1.3 Neuropsychologické vyšetření ve stadiu mírné kognitivní poruchy u Parkinsonovy nemoci.....	45
3.1.4 Stadium syndromu demence u Parkinsonovy nemoci .....	47
3.1.5 Screeningové vyšetření ve stadiu demence u Parkinsonovy nemoci.....	47
4 Cíle práce a hypotézy .....	49

5 Studie k tématu disertační práce.....	51
5.1 Studie 1 .....	51
5.2 Studie 2 .....	52
5.3 Studie 3 .....	55
6 Metodika a způsob sběru dat.....	58
7 Diskuse .....	60
7.1 Diskuse výsledků studií 1 a 2 .....	60
7.2 Diskuse výsledků studie 3.....	63
8 Závěry .....	67
8.1 Dosažené cíle vzhledem k hypotézám .....	67
8.2 Shrnutí závěrů studií .....	68
9 Použitá literatura.....	70
Seznam publikací.....	84
Přílohy .....	86

## Úvod

Ruku v ruce s prodlužováním průměrné délky života ve vyspělých zemích s vyšší životní úrovní dochází k nárůstu výskytu nemocí, které způsobují degeneraci mozku a v jeho důsledku syndrom demence. Jedná se o vážnou kognitivní poruchu, která může mít mnoho příčin a velmi často vede k ireverzibilní invaliditě a závislosti na péči druhých. V Evropě v současné době trpí syndromem demence z různých příčin přibližně 5 milionů lidí a dle kvalifikovaných odhadů v roce 2040 to bude již 10 milionů (Europe, 2019). V České republice se počet lidí se syndromem demence odhaduje na přibližně 158 tisíc (Výroční zpráva České alzheimerovské společnosti, 2019).

S cílem zachytit vznikající kognitivní poruchu co nejdříve, byl popsán syndrom mírné kognitivní poruchy stojící na pomezí kognitivně zdravého stárnutí a syndromem demence. Jedná se o stadium, ve kterém jsou již detekovány objektivní změny v kognitivní výkonnosti, které neodpovídají procesu přirozeného stárnutí, ale neovlivňují soběstačnost a aktivity denního života natolik jako u pacientů se syndromem demence. Detekovat toto stadium co nejdříve je obzvláště důležité u neurodegenerativních onemocnění, u kterých předpokládáme progresivní vývoj kognitivní poruchy. Včasný záchyt pacientů umožní včasnou léčbu, čímž může oddálit konverzi do stadia syndromu demence, výrazně zvýšit kvalitu života pacienta i jeho blízkých a snížit finanční zátěž jedince, rodiny i státu na péči.

V každodenní klinické praxi narážíme na vysoké nároky na množství ošetřených pacientů a nedostatek času, proto rychlé a spolehlivé zhodnocení kognitivní výkonnosti pacienta může být velmi nápomocné. Pro detekci kognitivní poruchy se nejčastěji používají screeningové testy kognitivního výkonu. Administrace a vyhodnocení těchto metod nevyžaduje hluboké neuropsychologické znalosti, pokud se používají s ohledem na doporučení z normativních a validačních studií založené na vědeckých důkazech (*evidence-based*). Vedle orientačního zhodnocení screeningovými testy rozlišujeme komplexní neuropsychologickou diagnostiku, která je náročnější na odborné znalosti, čas i finance, ale nabízí přesnější popis kognitivní poruchy a přispívá k odhadu etiologie obtíží a prognózy.

V teoretické části naší disertační práce se zaměříme na vymezení syndromu mírné kognitivní poruchy a pochopení základních kognitivních funkcí zásadních pro neuropsychologickou diagnostiku syndromu mírné kognitivní poruchy. Vymežíme

rozdíl mezi komplexním neuropsychologickým a orientačním screeningovým vyšetřením a popíšeme vybrané screeningové testy kognitivního výkonu, jejichž detekční potenciál jsme analyzovali ve výzkumných studiích. V závěru teoretické části se budeme věnovat Parkinsonově nemoci, úrovním kognitivního deficitu při Parkinsonově nemoci a způsobům jejich diagnostiky. V empirické části budou představeny a diskutovány dílčí studie ve vztahu k tématu disertační práce.

## Teoretická část

### Pro teoretickou část jsou podkladem následující studie:

**Mazancova, A. F.**, Nikolai, T., Stepankova, H., Kopecek, M., & Bezdicek, O. (2017). The reliability of clock drawing test scoring systems modeled on the normative data in healthy aging and nonamnestic mild cognitive impairment. *Assessment*, 24(7), 945-957. (IF<sub>2017</sub> = 3,197)

Bezdicek, O., Růžička, F., **Mazancova, A. F.**, Roth, J., Dušek, P., Mueller, K., ... & Jech, R. (2017). Frontal Assessment Battery in Parkinson's disease: Validity and morphological correlates. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(8), 675-684. (IF<sub>2017</sub> = 2,832)

**Mazancova, A. F.**, Růžička, E., Jech, R., & Bezdicek, O. (2020). Test the Best: Classification Accuracies of Four Cognitive Rating Scales for Parkinson's Disease Mild Cognitive Impairment. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 35(7), 1069-1077. (IF<sub>2019</sub> = 2,226)

# **1 Vyšetření kognitivních funkcí v kontextu syndromu mírné kognitivní poruchy**

## **1.1 Vývoj pojmu: od benigní stařecké zapomnětlivosti k syndromu mírné kognitivní poruchy**

Syndrom mírné kognitivní poruchy (MKP) je stále se rozvíjejícím konceptem, který byl poprvé představen již před 30 lety (Flicker, Ferris, & Reisberg, 1991; Reisberg et al., 2008). Na následujících řádcích popisujeme nejen co představuje, ale také nejvýznamnější mezníky jeho vývoje, detailnější exkurz nabízí studie Nikolaie a kol. (2012).

Syndrom MKP je popisován jako nově vzniklý a déletrvající pokles kognitivní výkonnosti, který může, ale nemusí být přechodným stadiem mezi změnou kognice doprovázející stárnutí a změnou kognice při syndromu demence. Změna v kognitivní výkonnosti na úrovni MKP je větší, než je očekáváno vzhledem k věku a vzdělání jedince a zároveň jejím důsledkem není významné narušení aktivit denního života (Gauthier et al., 2006; Petersen, 2004). Zájem o tento koncept přinesl větší pozornost na podobu časných stadií některých neurodegenerativních onemocnění s cílem poskytnout včasnou a cílenou intervenci právě ve stadiu syndromu MKP (Petersen et al., 2009).

Poruchy paměti byly zpočátku chápány jako běžná součást stárnutí. Počátky konceptu MKP lze sledovat do období 2. poloviny 20. století, kdy se objevily snahy rozlišit „abnormální“ a „normální“ stárnutí z pohledu kognitivní výkonnosti. Kanadský psychiatr českého původu Vojtěch A. Kral zavedl pojmy maligní stařecká zapomnětlivost vyznačující se v čase progredující poruchou paměti a postupně i ostatních kognitivních funkcí a benigní stařecká zapomnětlivost představující v čase stabilní a izolovanou poruchu výbavnosti z paměti ve stáří (Kral, 1962; Petersen, 2004). Krátce nato byl pracovní skupinou Národního institutu pro duševní zdraví (National Institute of Mental Health) navržen koncept věkově podmíněného postižení paměti (Age-Associated Memory Impairment, AAMI; Crook et al., 1968), který také popisoval přirozený pokles výbavnosti z paměti ve stáří. Později rozšířen z paměťového postižení na věkově podmíněný pokles kognice (Age-Associated Cognitive Decline, AACD; Levy, 1994). Původní dichotomický pohled na změny kognice ve stáří nahradila

představa kognitivního kontinua, které popisuje tři na sebe navazující stadia od přirozeného poklesu kognice ve stáří, přes syndrom MKP k syndromu demence (Petersen et al., 1999).

První výzkumně podložená klinická kritéria syndromu MKP byla definována vědeckou skupinou na Mayo Clinic pod vedením RONALDA C. PETERSENA (Petersen et al., 1999). Tato kritéria popisovala v oblasti kognitivní výkonnosti především paměťový deficit, protože předpokládala, že syndrom MKP je časnou prezentací počínající Alzheimerovy nemoci (AN), pro kterou je narušení paměti charakteristické. Mírné narušení v ostatních kognitivních funkcích bylo přípustné, ale izolovaný nepaměťový deficit byl přehlížen. Další studium konceptu ukázalo, že příčinou syndromu MKP není pouze AN a že pacienti netrpí pouze paměťovými deficity, proto byla původní kritéria revidována (Petersen, 2004). Ačkoliv od jejich publikace uplynulo již šestnáct let, jsou stále užívaná a tvoří základ specifických kritérií syndromu MKP u některých onemocnění, například u AN nebo Parkinsonovy nemoci (PN).

Paralelně s obecně přijímanými klinickými kritérii z Mayo Clinic existují další klinické definice syndromů z oblasti kognitivního deficitu, jsou to koncepty začleněné do desáté revize Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10) a páté revize Diagnostického a statistického manuálu duševních poruch (DSM-V). Syndromy a diagnostická kritéria zde popsána jsou ovšem již opouštěné, blíže je představuje například F. Honzák (2014).

## **1.2 Definice a neuropsychologická klasifikace syndromu**

Nejrozšířenější diagnostická kritéria syndromu MKP v klinické praxi i na poli vědeckého bádání jsou již zmíněná kritéria vědeckého týmu RONALDA C. PETERSENA (2004; 1999). Revidovaná a aktuální definice zahrnuje tyto charakteristiky:

- (1) subjektivní kognitivní stížnosti, popřípadě potvrzené blízkou osobou pacienta,
- (2) objektivní kognitivní deficit vzhledem k věku pacienta,
- (3) zachování celkové kognitivní výkonnosti,
- (4) zachování aktivit denního života, vyjma aktivit narušených z důvodů jiných než kognitivních (například z důvodu fyzického handicapu),
- (5) bez přítomnosti syndromu demence.

Z uvedeného je zřejmé, že MKP je syndromologická diagnóza a je stanovena klinicky, s důrazem na kognici a každodenní fungování pacienta. Diagnóza by měla vycházet z klinického úsudku odborníka, který se opírá o výsledky neuropsychologického vyšetření s důkladnou anamnézou. Objektivizace kognitivního deficitu pacienta má ovšem svá úskalí. V současnosti nacházíme mnoho přístupů k hodnocení výkonu v kognitivních testech, liší se například v použitém dělicím skóru (dělicím bodu) definující patologický testový výkon, který fluktuuje od -1 směrodatné odchylky (SD) až -1,96 SD nebo množstvím testů zařazených do testové baterie či počtem testů v pásmu podprůměru vyžadujících pro stanovení kognitivního deficitu a další (Jak et al., 2009).

### *1.2.1 Syndrom mírné kognitivní poruchy ve spojitosti s neurodegenerativními onemocněními*

Neuropsychologické vyšetření umožňuje kromě objektivizace kognitivního deficitu také jeho subtypizaci. Z původního jediného, a to paměťového, typu MKP (Petersen et al., 1999) došlo k rozšíření konceptu s ohledem na další kognitivní funkce. Rozlišujeme čtyři subtypy syndromu MKP: pacienti s izolovanou paměťovou poruchou tvoří subtyp jednodoménové amnestické MKP (aMKP; z ang. amnesic Mild Cognitive Impairment), zatímco pacienti s izolovaným narušením jiné kognitivní funkce než paměti tvoří subtyp jednodoménové neamnestické MKP (naMKP; z ang. nonamnesic Mild Cognitive Impairment); v případě narušení paměti a zároveň další kognitivní funkce, mluvíme o subtypu vícedoménové aMKP a pokud je postiženo více kognitivních funkcí vyjma paměti mluvíme o vícedoménové naMKP (Petersen, 2004).

Kategorizace do subtypů má několik přínosů. Pro pacienta a rodinu je užitečná v tom, že popisuje míru postižení kognice a rozlišuje její silné a slabé stránky. Slouží k vysvětlení případných selhání v každodenním životě či zvláštností v chování nemocného, má proto i edukativní význam při komunikaci s rodinou. Určitý přínos má stále také v diagnostickém procesu, zejména v diferenciální diagnostice při podezření na neurodegenerativní onemocnění mozku. V tabulce č. 1 ukazujeme souvislost syndromologické diagnózy MKP a její nejpravděpodobnější etiologické diagnózy (Jungwirth, Zehetmayer, Hinterberger, Tragl, & Fischer, 2012; Petersen, 2004; Schneider, Arvanitakis, Leurgans, & Bennett, 2009). V dnešní době jsou pro určení



etiologie onemocnění neuropsychologické markery doplněny informacemi z moderních zobrazovacích metod a analýz dalších biomarkerů.

Tabulka č. 1. Souvislost subtypu syndromu MKP a nejpravděpodobnějšího onemocnění.

Subtyp syndromu mírné kognitivní poruchy		Nejpravděpodobnější onemocnění		
		neurodegenerativní onemocnění	cerebrovaskulární onemocnění	neuropsychiatrické onemocnění
amnestická	jednodoménová	Alzheimerova nemoc	cévní mozková příhoda	deprese, poruchy spánku, stres apod.
	vícedoménová	Alzheimerova nemoc	cévní mozková příhoda, kumulace cévních změn	deprese, poruchy spánku, stres apod.
neamnestická	jednodoménová	Alzheimerova nemoc, Parkinsonova nemoc, Frontotemporální lobární degenerace	cévní mozková příhoda	deprese, poruchy spánku, stres apod.
	vícedoménová	onemocnění s Lewyho tělísky	cévní mozková příhoda, kumulace cévních změn	deprese, poruchy spánku, stres apod.

Ačkoliv kategorizace syndromu MKP může pomoci při hledání etiologie obtíží, studie specifičnost subtypů relativizují. Například mírná kognitivní poruchu při PN (PN-MKP) se nejčastěji manifestuje jednodoménovým neamnestickým postižením, ale často mívá i podobu amnestického kognitivního deficitu (Aarsland et al., 2010). Z Tabulky č. 1 je také zřejmé, že žádný subtyp není specifickým projevem vaskulárního onemocnění mozku, k jehož diferenciální diagnostice jsou nutná další pomocná vyšetření (Jungwirth et al., 2012).

### 1.2.2 Incidence a prevalence syndromu mírné kognitivní poruchy

Podle World Alzheimer Report žilo v roce 2015 na světě téměř 900 milionů lidí starších 60 let. V roce 2015 přibližně 46,8 milionu lidí na světě trpělo syndromem demence a očekává se zdvojnásobení počtu každých 20 let tak, že v roce 2050 to bude 131,5 milionu (Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015). Rostoucí šance dožití a zvyšování počtu starších lidí je doprovázeno zvýšením prevalence chronických nemocí a s tím i syndromu demence. Vzhledem k těmto odhadům je identifikace jedinců ve stadiu syndromu MKP zásadní, jelikož včasná intervence může oddálit přechod do stadia syndromu demence se všemi pozitivními důsledky pro pacienta i společnost.

Nedávná přehledová studie a metaanalýza 35 studií publikovala data o prevalenci syndromu MKP v komunitě, která se pohybovala v rozmezí 0,5 až 41,8 % (vs. sdílená prevalence MKP přibližně 17,3 %; dle metody *pooled variance*). Poměrně široké rozpětí výsledků může být vysvětleno rozdíly v charakteristice výzkumných skupin, použitými kognitivními testy a zvolenými kritérii syndromu MKP. Na druhou stranu všechny studie sdílely zařazení pouze participantů nad 60 let a diagnóza MKP pouze na základě screeningu byla vylučovacím kritériem (Pessoa, Bomfim, Ferreira, & Chagas, 2019). Podle přehledové studie Luckeho a kol. (2010) se na základě 9 studií pohybovala incidence aMKP v rozmezí 9,9 až 40,6 na 1000 osob/rok a incidence naMKP v rozmezí 28 až 36,3 na 1000 osob/rok. V zařazených studiích byla použita Petersenova kritéria definice MKP, jednalo se o populační nebo komunitní studie a věk participantů byl nad 65 let. Z populačních studií také vyplývá, že riziko konverze MKP do demence je 5 až 20 % za rok (Langa & Levine, 2014). Čísla popisující konverzi mezi syndromy MKP a demence (tam a dokonce i zpět) jsou ovlivněny mnoha faktory, například kritérii definice syndromu MKP, výběrem kognitivních testů pro neuropsychologické vyšetření a způsobem jejich vyhodnocení a další (Tuokko & Hultsch, 2013).

### 1.3 Definice a základní dělení kognitivních funkcí

V kontextu neurodegenerativních onemocnění se většinou setkáváme s rozlišením pěti základních kognitivních funkcí: pozornost a pracovní paměť, paměť, exekutivní, řečové a zrakově-prostorové funkce (Albert et al., 2011; Litvan et al., 2012).

#### 1.3.1 Pozornost a pracovní paměť

Pozornost je schopnost zachytit a vnímat podněty z vnějšího a vnitřního prostředí jedince a je základem jakékoliv soustředěné činnosti (Lezak, Howieson, & Loring, 2012). Studie zkoumají pozornost v zásadě ze dvou pohledů: a) zaměřenou pozornost, tedy proces selekce stimulů ze dvou a více nabízených; b) rozdělenou pozornost a schopnost reagovat na všechny nabízené stimuly. Studie rozdělené pozornosti přinesly informace o kapacitě pozornosti, tedy o množství informací, které dokáže člověk najednou vědomě zachytit, a také o schopnosti přesouvat pozornost mezi stimuly (Eysenck & Keane, 2010)

Pracovní paměť je kognitivní proces, který umožňuje podržení a mentální manipulaci těch informací, které byly, ale aktuálně již nejsou přímo prezentovány (Baddeley, 2000; Diamond, 2013). Řadíme ji k pozornosti, ale stojí na pomezí mezi pozorností a pamětí a někdy bývá popisována jako jedna ze složek exekutivních funkcí (Anderson, 2008; Diamond, 2013; Chan, Shum, Touloupoulou, & Chen, 2008), nebo systém, který je sice s exekutivními funkcemi úzce spjat, ale funguje spíše jako samostatný psychický proces (například Baddeleyho model pracovní paměti; Baddeley, 2000). V tomto systému rozlišuje Baddeley čtyři komponenty: a) centrální vykonavatel (řídící složka vykazující podobnost s popisem pozornosti), b) zrakově-prostorový náčrtník (uchovává a zpracovává zrakově-prostorové informace), c) fonologický okruh (uchovává a zpracovává informace vyjádřené řečí), d) epizodický nárazník (integruje a uchovává informace přicházejících z různých zdrojů) (Baddeley, 2000; Eysenck & Keane, 2010).

#### 1.3.2 Paměť

V teorii paměti rozlišujeme strukturu, odkazující na způsob organizace paměťového systému a procesy, které v této struktuře probíhají. Zásadní informace o struktuře paměti přinesl známý případ pacienta H. M. a několik dalších amnestických

pacientů (tyto kazuistiky detailně popisuje například Eysenck & Keane, 2010; Lezak et al., 2012). Co se struktury paměti týče rozlišujeme deklarativní (explicitní) paměť, kde probíhá záměrné ukládání a vybavování informací a nedeklarativní (implicitní) paměť, která není plně uvědomovaná. Pro klinické účely je vhodné zjednodušené rozlišení deklarativní paměti na sémantickou, která obsahuje veškeré informace a znalosti o světě a epizodickou, která ukládá informace o specifických událostech a jejich vztazích v čase a prostoru (Tulving, 1993). V rámci nedeklarativní paměti bývá popisována procedurální paměť (zjednodušeně řečeno paměť pro to, jak provádět určité dovednosti, například jízdu na kole nebo řízení), priming a percepční učení, klasické podmiňování a neasociativní učení. Z hlediska paměťových procesů rozlišujeme proces vstřípení si nových informací, k čemuž může docházet aktivně, ale také bez záměru jedince. Dále proces uchování a poté proces vybavování informace z paměti.

Paměť je také rozdělena dle délky, po kterou uchovává informace na senzoričnou, krátkodobou a dlouhodobou (Atkinson & Shiffrin, 1968). Senzoričká paměť je schopna udržet poměrně velké množství informací, ale pouze po dobu maximálně sekund. Stojí spíše na pomezí percepčního vnímání a paměti, je přestupovým článkem do krátkodobé paměti, nebo zde dochází k rozpadu informací (Balota, Dolan, & Duchek, 2000; Vallar & Papagno, 2002). Ty informace ze senzoričké paměti, kterým věnujeme zaměřenou pozornost, přechází do krátkodobé paměti a zůstávají zde tak dlouho, dokud jim svou pozornost dál věnujeme prostřednictvím opakování. Dlouhodobá paměť má na rozdíl od ostatních neomezenou kapacitu a teoreticky také neomezenou dobu, po kterou zde informace můžeme uchovávat. K uložení do dlouhodobé paměti dochází tehdy, pokud si jedinec vybaví informace po takové době, během které si ukládané informace neopakoval a ani s nimi jinak nemanipuloval (Bahrick, 1984; Squire, 2004).

### *1.3.3 Exekutivní funkce*

Jedná se o označení kognitivních procesů, které regulují myšlení a chování. Umožňují reagovat a adaptovat se na nové situace, jsou proto základem mnoha kognitivních, emocionálních i sociálních schopností (Alvarez & Emory, 2006; Fuster, 2000; Lezak et al., 2012; Miyake & Friedman, 2012). Muriel D. Lezaková a kol. (2012) rozlišuje čtyři základní komponenty exekutivních funkcí, nezbytné v takto komplexním

chování: a) volní procesy umožňující začít záměrnou činností; b) plánování a organizace kroků k dosažení cíle postaveném na reálném zhodnocení možností; c) převedení plánu do akce, což vyžaduje schopnost začít, zůstat, změnit a ukončit činnost; d) udržení efektivity vlastní činnosti, což vyžaduje kontrolu, dohled a seberegulaci.

Z uvedeného vyplývá, že exekutivní funkce nelze považovat za unitární konstrukt, což potvrzují i studie popisující vývoj exekutivních funkcí během života zdravých jedinců. Věk významných změn, ať už sledujeme vývoj v průběhu dětství a dospívání nebo přirozený úpadek v době stáří, je variabilní napříč různými procesy v rámci konstruktů exekutivních funkcí (Barkley, 2012). Na druhou stranu, některé studie poukázaly na existenci specifické schopnosti zapojené ve všech exekutivních úlohách, zároveň ale nevyloučily hypotézu oddělených procesů (Diamond, 2013; Miyake et al., 2000).

#### *1.3.4 Řečové funkce*

Řeč popisujeme jako proces sdělování a dorozumívání, který je založený na používání slovních, ale i neslovních výrazových prostředků. Řeč je specifickou lidskou dominantou, představuje systém znaků a pravidel prostřednictvím kterých lidé komunikují, přemýšlí, zaznamenávají informace a vyjadřují emoce. Podílí se na rozvoji každého člověka, ovlivňuje jeho kognitivní, citové i volní vlastnosti (Zamišková, Ressler, Dlouhá, & Šigutová, 2010).

Expresivní složka řečových funkcí zahrnuje schopnost vybavovat si jednotlivá slova a za použití správných gramatických struktur je skládat do vět. Percepční složka řečových funkcí naproti tomu zahrnuje schopnost porozumět jednotlivým slovům, krátkým větám či souvětím. Další součástí řečových funkcí je vyjadřování a porozumění zvukové stránce řeči, tedy prozodie (Lezak et al., 2012).

#### *1.3.5 Zrakově-prostorové funkce*

Zrakově-prostorové funkce označují psychické procesy, které zajišťují zrakové vnímání a rozpoznávání objektů okolního prostředí. K rozpoznávání v prostředí dochází prostřednictvím rozlišování kvality objektů co do barvy, tvaru, velikosti a hloubky. Zajišťují také určení polohy objektu v prostoru, vnímání prostorových vztahů a vnímání pohybu (Lezak et al., 2012).

Ve vizuálním systému na anatomické úrovni byly zrakově-prostorové funkce popsány v kontextu dvou „cest“ zpracování různých vizuálních informací. První cesta z okcipitálního laloku vede dorsálně směrem k parietálnímu laloku a bývá označována jako dráha „kde“, jelikož sdružuje a zpracovává informace o umístění objektu v prostoru, zajišťuje prostorovou orientaci a prostorové vztahy mezi objekty. Druhá cesta vede z okcipitálního laloku směrem ventrálně k temporálnímu laloku a značí se jako cesta „co“. Ventrální cesta slouží k rozpoznání zrakových objektů od nejjednodušších po složitější podle jejich tvaru a struktury atd. (Goodale & Milner, 1992).

#### **1.4 Vyšetření při podezření na syndrom mírné kognitivní poruchy**

Pro stanovení syndromologické diagnózy MKP vycházíme z předpokladu, že existuje normální úroveň kognitivního fungování. Tato úroveň může být určena *normativním srovnávacím standardem*, tedy normami, které prezentují průměrné výkony psychických funkcí v dobře definované populaci. Tento přístup lépe funguje v kombinaci s *individuálním srovnávacím standardem*, který bere v potaz jak pacientovu premorbidní úroveň měřených psychických funkcí, tak vychází z anamnézy a demografických informací (nízké vs. vysoké vzdělání, sociokulturní zázemí a další) a také z minulých výsledků vyšetření (Lezak et al., 2012). V současném přístupu ke stanovení syndromologické diagnózy MKP převažuje klinický přístup vycházející z klinického úsudku odborníka, který pracuje s individuálním standardem, ale normativní standard slouží jako důležité vodítko při rozhodování (Nikolai et al., 2012).

V rámci testového kognitivního vyšetření, může být syndrom MKP stanoven na dvou úrovních – pravděpodobností a diferencially-diagnostické (Nikolai, Štěpánková, & Bezdíček, 2014).

##### *1.4.1 Pravděpodobnostní úroveň*

Pravděpodobnostní úroveň využívá screeningové metody, často administrované u lůžka pacienta, které slouží k základnímu posouzení kognitivní výkonnosti. Podle Americké neuropsychiatrické asociace má optimální screeningový nástroj následující charakteristiky: administrace trvá 5 až 15 minut, vykazuje dobrou reliabilitu v test-retestu a shodu mezi administrátory a dobrou senzitivitu pro různá neuropsychiatrická

onemocnění (Mallory et al., 1997). Screeningové testy jsou dostatečným nástrojem k ověření evidentního kognitivního deficitu na úrovni syndromu středně těžké až těžké demence. Validační studie deklarují dostatečně vysoké hodnoty senzitivity a specifity a užitečnost těchto metod pro test-retestové posouzení při kontrolním vyšetření u těžších kognitivních deficitů (Štěpánková & Kopeček, 2014). Pro posouzení kognitivního deficitu u syndromu MKP jsou pouze pravděpodobnostním ukazatelem, to v praxi znamená, že některé nástroje jsou dostatečně senzitivní pro zachycení pacientů se sníženou kognitivní výkonností, ale jejich specifita je nižší. Navíc neumožňují subtypizaci syndromu MKP na rozdíl od diferencially-diagnostické úrovně. V textu disertační práce dále mluvíme o pravděpodobnostní úrovni jako o *screeningovém vyšetření*.

#### 1.4.2 Diferencially-diagnostická úroveň

Tato úroveň vyžaduje administraci baterie kognitivních testů, která sice nemá pevně stanovený výčet testů, ale existují doporučení pro tvorbu specifických baterií s ohledem na předpokládané onemocnění a kognitivní obtíže (například Bezdíček, Nikolaj, Michalec, Harsa, & Kališová, 2015; Litvan et al., 2012; Weintraub et al., 2009). Výhodou diferencially-diagnostické úrovně je možnost detailního popisu kognitivní výkonnosti, proto by kognitivní testy měly pokrývat všechny relevantní kognitivní funkce. Pro potřeby vyšetření v souvislosti s neurodegenerativními onemocněními bývá rozlišováno pět kognitivních funkcí: pozornost a pracovní paměť, paměť, exekutivní, řečové a zrakově-prostorové funkce. Do kognitivní výkonnosti zasahuje také psychomotorické tempo, motivace a úroveň spolupráce, a neuropsychiatrické projevy (depresivní a úzkostná symptomatika, apatie, desinhibice a další). Výsledek z komplexního neuropsychologického vyšetření je proto ovlivněn nejen výkonem v kognitivních testech, ale také informacemi z pozorování, detailního rozhovoru s pacientem, popřípadě s jeho blízkou osobou, informacemi z anamnézy a dalších relevantních vyšetření, dotazníky a klinickými škálami. V textu disertační práce dále mluvíme o diferencially-diagnostické úrovni MKP jako o *komplexním neuropsychologickém vyšetření*. V porovnání se screeningovým vyšetřením je komplexní neuropsychologické vyšetření časově i finančně náročné, což může být nepraktické pro každodenní praxi lékaře. Ovšem teprve na základě komplexního

neuropsychologického vyšetření se lze posunout z pravděpodobností úrovně na úroveň diferenciálně-diagnostickou.



## 2 Screeningové testy kognice

Kognitivní screeningové testy jsou pro využití v klinické praxi nejčastěji studovány ze dvou úhlů pohledu: jaké jsou charakteristiky testu a jaký je jejich přínos v identifikaci kognitivního deficitu a diferenciální diagnostice (Larner, 2013a). Miriam Hurtado-Pomares a kol. (2018) dodává hledisko, jaké oblasti mozku jsou aktivovány při výkonu v testu. Klíčovou charakteristikou screeningových testů je doba administrace, která by měla být v rozsahu několika minut. Časová nenáročnost společně s možností využít k administraci pouze tužku a papír z nich dělá ideální nástroj pro použití v primární péči (Mainland & Shulman, 2013). Oblibu si získaly také díky studiím ukazující, že použití kognitivních screeningů je finančně výhodná strategie při péči o starší pacienty, protože jejich obtíže mohou být včas zachyceny a ihned léčeny, a tak se snižují ekonomické náklady na péči. V simulačním modelu bylo ověřeno ušetření peněz v oblasti zdravotnické i sociální péče během života těchto pacientů (Tong, Thokala, McMillan, Ghosh, & Brazier, 2017).

Screeningové testy bývají hodnoceny také podle počtu kognitivních funkcí, které postihují. Zahrnutí všech hlavních kognitivních funkcí je žádoucí, ale obecně platí, že čím více oblastí je zahrnuto, tím delší je doba administrace testu (Larner, 2013a; Malloy et al., 1997). Své místo v praxi proto nachází i krátká měřítka testující specifickou kognitivní funkci, která mohou lépe cílit na zachycení typických projevů některých onemocnění, například screening epizodické paměti je efektivní u pacientů s počínající AN nebo screening exekutivních funkcí u pacientů s počínajícím kognitivním deficitem při PN.

Negativně se může jevit množství existujících screeningů, práce výzkumníků je v důsledku tolika testů roztržena do studia potenciálu desítek krátkých zkoušek (Cullen, O'Neill, Evans, Coen, & Lawlor, 2007). Také se stává, že klinici podceňují zaškolení k administraci a vyhodnocení těchto testů. Standardizovaný přístup by měl být dodržován, abychom z relativně malého množství úkolů a informací získali co nejvíce objektivních dat (Larner, 2013b).

## 2.1 Teoretická východiska screeningových testů kognice

Screeningové testy kognice nabízí rychlý a levný pohled do oblasti kognitivní výkonnosti a upozorňují na možnost pozitivního výskytu určitého symptomu, v tomto případě kognitivního deficitu. Pro účely kognitivního screeningu jsou žádoucí měřítka s vysokou hodnotou senzitivity, a to alespoň 80 % (Larner, 2013b), protože správně zachytí více případů, u kterých nastal sledovaný jev<sup>2</sup>. Maximalizace ukazatele senzitivity sice snižuje výskyt falešně negativních případů, ale v praxi vede k nízkým hodnotám specifity, a tudíž k výskytu falešně pozitivních případů, tzv. riziko chyby I. druhu (Dušek, Pavlík, Jarkovský, & Koptíková, 2011) (Tabulka č. 2).

Tabulka č. 2. Typy statistických chyb při testování hypotéz

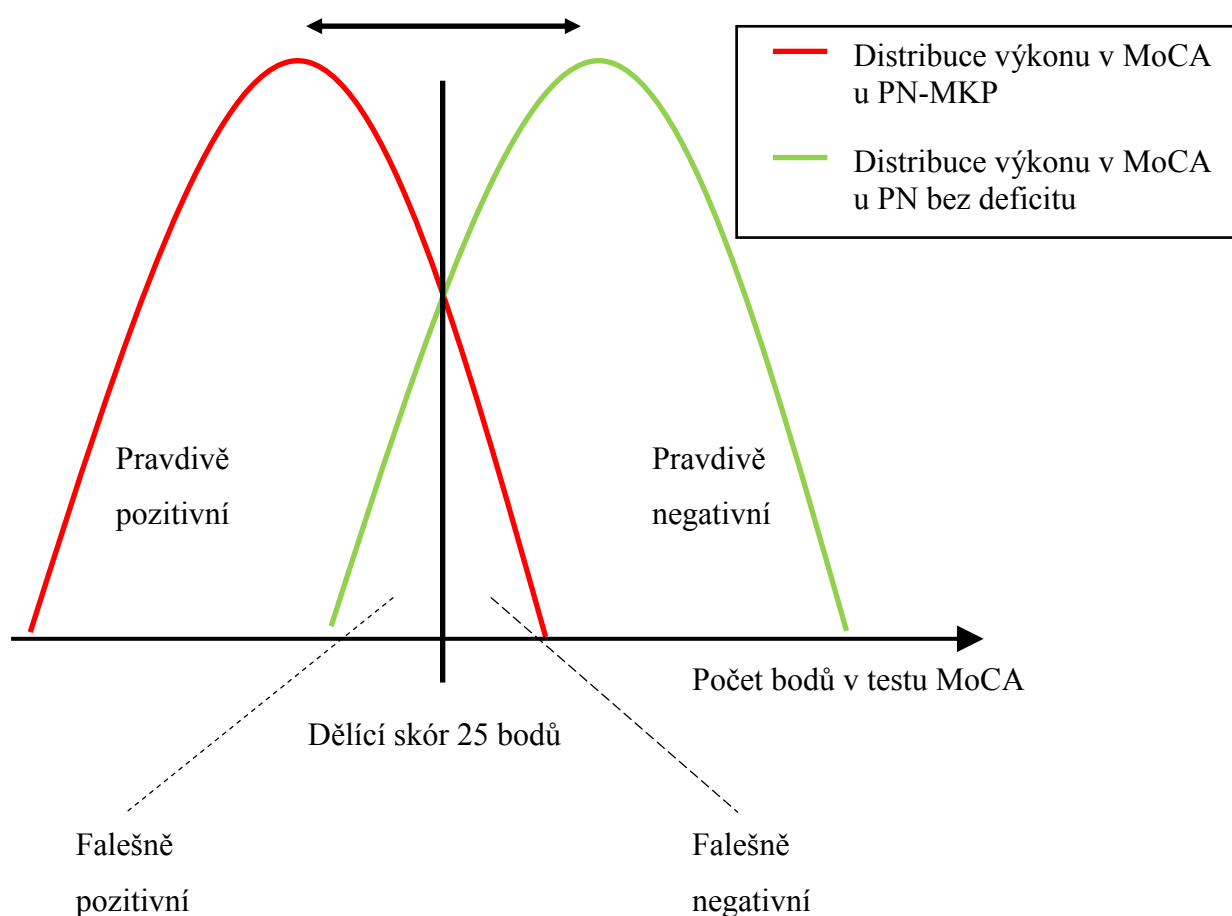
		<b>H<sub>0</sub>: Pacient nemá kognitivní deficit</b>	
	<b><u>HYPOTÉZA</u></b>	<u>H<sub>0</sub> je pravdivá</u> tzn. pacient nemá kognitivní deficit	<u>H<sub>0</sub> je nepravdivá</u> tzn. pacient má kognitivní deficit
<b>Rozhodnutí, které musíme udělat na základě statistické analýzy</b>	<u>H<sub>0</sub> nezamítáme</u> tzn. test nedetekoval kognitivní deficit	Správný výsledek Pravdivě negativní případy	<u>Chyba II. druhu</u> Falešně negativní případy
	<u>H<sub>0</sub> zamítáme</u> tzn. test detekoval kognitivní deficit	<u>Chyba I. druhu</u> Falešně pozitivní případy	Správný výsledek Pravdivě pozitivní případy

**Příklad:** Předpokládáme normální rozložení výkonu v testu MoCA u PN-MKP a také u PN bez deficitu. Levá křivka v Obrázku č. 1 představuje distribuci výkonu v testu MoCA u PN-MKP, pravá křivka distribuci výkonu u PN bez deficitu. Pro detekci PN-MKP zvolíme jako dělicí skór 25 bodů, a proto výkon méně než 25 bodů hodnotíme jako podprůměrný a výkon 25 bodů a více hodnotíme jako průměrný. Dělicí skór 25 bodů bude vždy část pacientů klasifikovat chybně, tzn. část pozorování bude

<sup>2</sup> Senzitivita nabývá hodnot 0 až 100 % a vyjadřuje úspěšnost, se kterou test správně zachytí případy, u kterých sledovaný jev nastal vs. specifita nabývá stejných hodnot a vyjadřuje úspěšnost, s jakou test zachytí případy, u kterých sledovaný jev nenastal.

falešně pozitivní a část falešně negativní. Podíl těchto pacientů se bude měnit v závislosti na zvoleném dělicím skóru. Dojde-li ke změně dělicího skóru na 26 bodů (tzn. mírně doprava), zvýší se senzitivita testu a počet pravdivě pozitivních, ale s tím i počet falešně pozitivních případů a zároveň se sníží specificita testu a počet pravdivě negativních a tím i počet falešně negativních případů.

Obrázek č. 1. Detekce PN-MKP testem MoCA při dělicím skóru 25 bodů, rozložení statistické chyby I. a II. druhu.



Ovlivňovat senzitivitu a specificitu testu je tedy možné stanovením hodnoty hraničního či dělicího skóru, v našem případě to znamená stanovením určité hranice bodů získaných ve screeningovém testu definující podprůměrný výkon. Hraniční skór může být stanoven různými způsoby, například jako hodnota kombinující nejvyšší možnou úroveň senzitivity a specificity nebo pro screeningový test jako hodnota, při

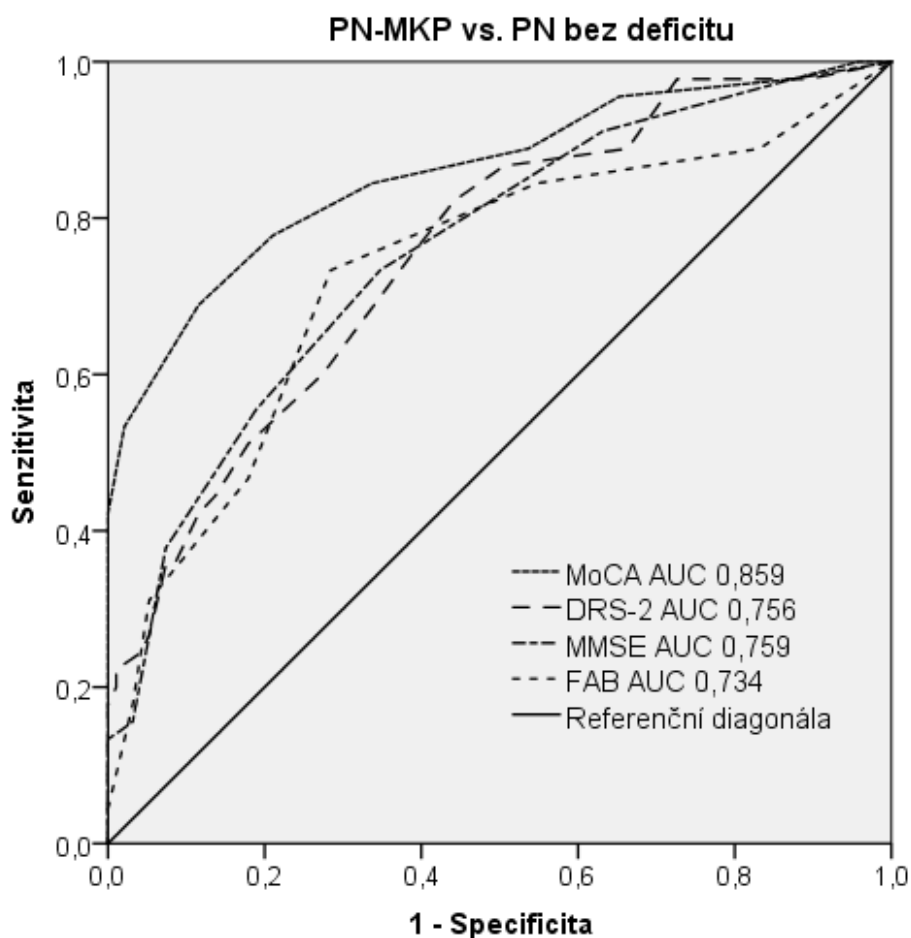
které je dosaženo alespoň 80 % senzitivity nebo pro diagnostický test jako hodnota, při které je dosaženo alespoň 80 % specificity (Larner, 2013b).

Na vztah mezi senzitivitou a specificitou určitého testu ukazuje ROC křivka (ROC; z ang. Receiver Operating Characteristics), která zároveň usnadňuje výběr vhodného dělicího skóru. ROC křivka také dovoluje porovnat sílu různých testů zároveň. Test, jehož výstupy leží na diagonále v Grafu č. 1 označené jako referenční diagonála, nemá žádnou diskriminační schopnost, oproti tomu nejlepší diskriminační potenciál mají testy, jejichž výstupy se v našem grafu pohybují v levé horní části ROC křivky. V Grafu č. 1 výstupy testu MoCA generují křivku nejvzdálenější od referenční diagonály a vyjadřují tak dobrou senzitivitu a specificitu testu pro detekci PN-MKP. Zároveň tento test vyplňuje v grafu největší plochu pod křivkou (AUC; z ang. Area Under the Curve), což z něj dělá test s lepší diskriminační schopností v porovnání s DRS-2, MMSE a FAB (Dušek et al., 2011; Mazancova, Růžička, Jech, & Bezdicek, 2020).

Pro kvantifikaci síly testu se doporučují tyto hodnoty AUC (Dušek et al., 2011):

0,9-1,0	výborně diskriminující,
0,8-0,9	velmi dobře diskriminující,
0,7-0,8	dobře diskriminující,
0,6-0,7	dostatečně diskriminující,
0,5-0,6	nedostatečně diskriminující.

Graf č. 1. ROC křivka čtyř screeningových testů pro diskriminaci PN-MKP od PN bez deficitu.



**Poznámky:** PN-MKP, mírná kognitivní porucha u Parkinsonovy nemoci; PN bez deficitu, Parkinsonova nemoc bez kognitivního deficitu; AUC, plocha pod křivkou; MoCA, Montrealský kognitivní test; DRS-2, Mattisova škála demence, 2. vydání; MMSE, Mini-Mental State Examination; FAB, Škála frontálního chování.

Dělicí skóry prezentované dále v této disertační práci jsou dle výsledků studií nejvhodnějším dělicím bodem pro detekci syndromu MKP, popřípadě syndromu demence. Pro potřeby klinické diagnostiky je nutné dodat, že čistě psychometricky nelze pásmo kognitivního výkonu stanovit. Zcela zásadní je posouzení úrovně aktivit denního života, které by v případě MKP neměly být výrazně postiženy, v případě syndromu demence musí být postiženy vždy. Vyšetření by proto mělo být doplněno zhodnocením každodenního fungování pacienta skrz pozorování, rozhovor a doloženo

pomocí nepřímého měření, např. psychometricky škálou funkčního stavu, nebo posouzením od blízkého člověka pacienta.

V následující části disertační práce popisujeme pro tento text relevantní charakteristiky pouze screeningových testů kognice, které jsou zahrnuty v našich studiích. Vzhledem k omezenému rozsahu tohoto textu věnujeme pozornost prediktivní validitě těchto testů v detekci kognitivního deficitu u PN, popřípadě některých dalších neurodegenerativních onemocnění, u kterých je test nejčastěji používán.

## **2.2 Mini-Mental State Examination**

Mini-Mental State Examination (MMSE) je v klinické praxi nejrozšířenějším screeningovým nástrojem. Byl publikován již v roce 1975 (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) a do povědomí českých kliniků se dostal díky studiím z druhé poloviny 90. let (Brazdil, Ruta, & Sobotka, 1995; Tošnerová & Bahbouh, 1998). Vzhledem k jeho rozšířenosti bývá výkon v testu snadno komunikovatelný napříč klinickými odbornostmi. Rizikem je ale komunikace pouze čísla jakožto výsledku z testu bez ohledu na analýzu chyb, normativní data a existenci dalších, často užitečnějších screeningových metod.

MMSE je baterie 20 otázek/úloh s možností získat maximálně 30 bodů. Dokončit test trvá kognitivně zdravému člověku do 8 minut a administrace by ani u pacienta se syndromem demence neměla přesáhnout 15 minut (avšak u pacientů se středně těžkým a těžkým syndromem demence je dle poznatků z naší praxe administrace delší). Významnou část tvoří úlohy na orientaci v čase a v místě (10 bodů) a také testování koncentrace pozornosti, resp. pracovní paměť při počítání (5 bodů), poté je zde úloha na rozsah pozornosti a paměť (vštípení tří slov 3 body a jejich oddálené vybavení 3 body), další položky cílí na pojmenování (2 body), opakování věty (1 bod), porozumění třístupňové instrukci (3 body), čtení (1 bod), psaní (1 bod) a obkreslení obrázku (1 bod). Interní konzistence testu dle Cronbachova  $\alpha$  se pohybuje mezi 0,6 až 0,9 (Mystakidou, Tsilika, Parpa, Galanos, & Vlahos, 2007; Togliola, Fitzgerald, O'Dell, Mastrogiovanni, & Lin, 2011). Za nejsložitější položky je považováno vybavení 3 slov, orientace v aktuálním datu, počítání a obkreslení obrázku (Schultz-Larsen, Kreiner, & Lomholt, 2007).

Dle závěrů z detailní meta-analýzy z roku 2009 a přehledové studie z roku 2010 je MMSE doporučováno zejména k vyloučení syndromu demence v primární péči a u neklinické populace (Ismail, Rajji, & Shulman, 2010; Mitchell, 2009). Dřívější studie E. Meulen a kol. (2004) přinesla detailnější doporučení a označila MMSE jako užitečný nástroj pro screening a sledování vývoje kognitivního deficitu v čase u pacientů se syndromem středně těžké a těžší demence (bez specifikace etiologie), pro které byla hodnota plochy pod ROC křivkou 0,95. Jeho potenciál pro screening syndromu lehké demence se snížil, vzhledem ke snížení hodnoty plochy pod křivkou, na 0,87. Alex J. Mitchell (2009) ve své meta-analýze sledoval také užitečnost MMSE pro odlišení syndromu MKP od kognitivně zdravých jedinců, a to v pěti studiích s celkem 1 857 jedinci, sdílená senzitivita byla pouze 63,4 % [95% interval spolehlivosti (IS): 59,1 až 67,7 %] a sdílená specificita pouze 65,4 % (95% IS: 62,9 až 67,9). Co do počtu bodů mají v MMSE největší zastoupení úlohy, které bývají narušené v typickém profilu kognitivního postižení při AN (orientace a epizodická paměť), ovšem pro screening syndromu MKP a lehké demence při AN jsou tyto položky jednoduché (Mitchell, 2013).

Podle faktové analýzy jsou těžištěm MMSE verbální úlohy, minimálně je pokryta oblast zrakově-prostorových funkcí a úloha pro exekutivní funkce chybí (Jones & Gallo, 2000), což znesnadňuje použití testu pro screening počínajícího kognitivního deficitu při PN. S. Hoops a kol. (2009) sledovali potenciál MMSE detekovat pacienty s PN-MKP a zjistili, že optimální dělicí skór je 29 bodů. Popsali tedy efekt stropu, při kterém by pouze pacienti s maximálním počtem bodů byli označeni za negativní. V reakci na tento nedostatek byl z MMSE odvozen test Mini-Mental Parkinson (MMP; přidáním úlohy pro exekutivní a zrakově-prostorové funkce), který ukázal uspokojivé výsledky také spíše pro těžší kognitivní deficit při PN (Isella et al., 2013; Larner, 2012).

Vyhodnocení MMSE by mělo zohlednit, že výkon v některých úlohách, a tudíž i celkový skór je značně ovlivněn věkem a vzděláním. Dle položkové analýzy se jedná zejména o skóry z úloh odečítání sedmičky, orientace časem, pojmenování, opakování věty a třístupňová instrukce (Schultz-Larsen et al., 2007). G. Bravo a R. Hébert (1997) uvádí, že až 12 % variance výkonu v MMSE může být připsáno pouze věku a vzdělání. Navíc u jedinců s vyšším vzděláním byl sledován efekt stropu, proto i pacienti se syndromem MKP a syndromem lehké demence mohou dosáhnout výkonu kognitivně

zdravých jedinců (Mellor et al., 2016; Stepankova et al., 2015; Tsai et al., 2016). Pro české prostředí byla publikována data normativní studie v rámci projektu Národní normativní studie kognitivních determinant zdravého stárnutí (NANOK), která umožňují ohodnocení výkonu v MMSE s ohledem na věk a dosažené vzdělání v populaci od 60 let (Stepankova et al., 2015). Pokud bychom stanovili dělicí skór pro podprůměrný výkon v testu MMSE podle norem pro českou populaci na hranici  $-1,5$  SD, ve skupině jedinců starších 75 let bez maturity by za podprůměrný výkon byl považován skór  $< 24$  bodů a u jedinců s maturitou a vyšším vzděláním  $< 25$  bodů. V klinické praxi se můžeme setkat s vyhodnocením odvozeným z amerických doporučení, která nezohledňují vliv demografických proměnných, kdy za normální výkon bývá považován skór 27 až 30 bodů (Jiráček & Koukolík, 2004).

MMSE je zatížen významnou nevýhodou, která znesnadňuje jeho použití v každodenní klinické praxi i výzkumu, vlastníkem práv je společnost Psychological Assessment Resources (PAR) a ke každé administraci je z legálního pohledu nutné zakoupit licenci.

### **2.3 Montrealský kognitivní test**

Montrealský kognitivní test (MoCA; z ang. Montreal Cognitive Assessment) byl vyvinut týmem Ziada S. Nasreddina (Nasreddine et al., 2005) v klinice pro paměťové poruchy k rychlé detekci syndromu MKP u starší populace. V současnosti je používán jako měřítko celkové kognitivní výkonnosti (Rossetti, Lacritz, Cullum, & Weiner, 2011), a to zejména u klinických populací pacientů s různými neurodegenerativními onemocněními (Bernstein, Lacritz, Barlow, Weiner, & DeFina, 2011). Podobně jako MMSE se jedná o rychlý screeningový test, v české normativní studii NANOK (Štěpánková et al., 2015) 75 % kognitivně zdravých jedinců zvládlo test do 15 minut (Kopeček, Štěpánková, & Lukavský, 2013). MoCA také obsahuje otázky na orientaci časem a místem a oddálené vybavení, ale na rozdíl od MMSE i subskóry postihující další psychické funkce: exekutivní funkce, pojmenování, pozornost, řečové funkce a abstrakci. V porovnání s MMSE je MoCA detailnější a obtížnější při vyšetření paměti, obsahuje totiž více slov k zapamatování (5 versus 3), ale méně pokusů (2 versus až 6 pokusů) a delší čas mezi okamžitým a oddáleným vybavením. Z psychometrických charakteristik test-retestová reliabilita byla velmi dobrá 0,92, což potvrdila také česká



studie, která prezentovala test-retestovou reliabilitu 0,82. Vnitřní konzistence testu dle Cronbachova koeficientu  $\alpha$  byla 0,83, respektive  $\alpha = 0,72$  ve skupině pacientů s PN, a vnitřní konzistence metodou split-half,  $r = 0,69$  (Bezdíček et al., 2010).

Podle přehledové studie z roku 2018 (Pinto et al., 2019) zahrnující 34 studií převážně z předcházejících pěti let MoCA diskriminuje mezi pacienty se syndromem lehké demence při AN a neklinickou starší populací, plocha pod křivkou (AUC) se pohybovala od 0,87 do 0,99, a také mezi pacienty se syndromem MKP a neklinickou starší populací, AUC od 0,71 do 0,99. Dělicí skóry byly mezi sledovanými studii proměnné, nejčastější hraniční skór pro detekci syndromu MKP byl  $< 22$  bodů (například Janelidze et al., 2017; Saleh et al., 2019). Česká validační studie z roku 2018 sledovala potenciál testu MoCA rozlišit pacienty s MKP při AN od kognitivně nepostížené populace a doporučila dělicí skór  $< 25$  bodů, při kterém bylo dosaženo optimální senzitivity a specificity testu, 87 % resp. 72 % (Bartos & Fayette, 2018). Klinicky zajímavou informaci přineslo srovnání testů MMSE a MoCA pro screening syndromu MKP mezi kognitivně nepostíženými, kde 25 studií ze 31 ukázalo signifikantně lepší detekční potenciál MoCA (Pinto et al., 2019). Tento výsledek potvrzuje i česká validační studie srovnávající detekční potenciál MMSE a MoCA pro kognitivní deficit u PN (Bezdíček et al., 2010). Za optimální hraniční skór pro screening PN-MKP byl stanoven  $< 26$  bodů (Dalrymple-Alford et al., 2010) a znovu  $< 26$  bodů v případě jedinců s 10 a více lety vzdělání (Kim et al., 2010), v jiné studii  $< 27$  bodů (Hoops et al., 2009), a v české validační studii  $< 29$  bodů (Bezdicek et al., 2014). Dělicí skóry se liší vzhledem k rozdílné metodologii uvedených studií. MoCA byl v roce 2012 zařazen mezi doporučené metody pro screening syndromu MKP u PN na úrovni I, tj. úroveň orientačního, krátkého vyšetření za předpokladu, že není prostor pro administraci standardizované neuropsychologické baterie (Litvan et al., 2012).

Normativní studie se shodují na vlivu věku a vzdělání na výkon v testu (Borland et al., 2017; Kopecek et al., 2017; Malek-Ahmadi et al., 2015; Nasreddine et al., 2012; Rossetti et al., 2011; Santangelo, Siciliano, et al., 2015). Pro české prostředí byla publikována normativní data pro populaci nad 60 let s ohledem na věk a vzdělání. Navíc studie prezentuje ekvivalentní skóry MMSE a MoCA v percentilech umožňující statistický odhad výkonu v druhém screeningovém testu na základě celkového skóru z prvního testu (Kopecek et al., 2017). Vzhledem k tomu, že MMSE je stále nejčastěji

používaným screeningem mezi lékaři, může tato převoditelnost skóre zjednodušit komunikaci mezi lékařem a psychologem.

V současnosti je MoCA zatížen významnou finanční nevýhodou, protože administrace testu je spojena s koupí a absolvováním kurzu. Certifikát, který je po splnění kurzu získán, dovoluje použití testu v klinické praxi i výzkumu.

## **2.4 Mattisova škála demence, 2. vydání**

Oficiálním názvem Mattisova škála demence, dále v disertační práci označovaná jako DRS (z ang. Dementia Rating Scale), je v klinické praxi užívaná k posouzení celkové kognitivní výkonnosti u pacientů v riziku rozvoje syndromu demence (Mattis, 1976). V současnosti je používána revidovaná verze DRS ve druhém vydání (DRS-2), která byla i s normativními daty pro americkou populaci publikována v roce 2001 (Jurica, Leitten, & Mattis, 2001; Schmidt, Mattis, Adams, & Nestor, 2005). Pro české prostředí byly v roce 2015 publikovány vlastní normy, a to jak pro celkový skóre, tak pro skóre všech pěti subškál DRS-2 upravené pro dvě kategorie vzdělání (méně než 13 let vzdělání, 13 a více let vzdělání). Mezi participanty nad 56 let nebyl prokázán vliv věku na výkon v testu (Bezdicek et al., 2015).

DRS-2 je rozdělený do pěti subškál: pozornost, iniciace/perseverace, konstrukce, konceptualizace a paměť, což mu umožňuje v tomto omezeném rozsahu nahlédnout profil kognitivního deficitu je-li přítomný. Uvnitř jednotlivých subškál jsou položky administrovány v přesně stanoveném pořadí a správné odpovědi na první položky každé subškály dovolují udělit plný počet bodů za ostatní položky subškály. Chybné odpovědi na první položky vyžadují administraci všech položek subškály. Díky tomuto postupu trvá administrace testu kognitivně zdravému člověku i pacientovi s počínajícím kognitivním deficitem do 15 minut, ale pacientovi s těžším kognitivním deficitem může trvat i přes 30 minut (Lezak et al., 2012).

Psychometrické charakteristiky testu jsou dobré, vnitřní konzistence dle Cronbachova  $\alpha$  je 0,82 a test-retestová realibilita je velmi vysoká 0,97 (Katsarou et al., 2010). DRS-2 má také slabší stránky, někdy se setkáváme s označením poloscreeningový test, protože jeho rozsah a délka administrace je delší, než je doporučováno pro screeningové testy. Z tohoto důvodu není doporučován pro rutinní screening neklinické populace (Jurica et al., 2001; Skorvanek et al., 2018). Jeho

používání je navíc stejně jako MMSE a MoCA finančně zatíženo. Nákup materiálu nutných k administraci je zpoplatněn soukromou společností PAR.

DRS-2 byl v roce 2012 zařazen mezi metody pro screening MKP u PN na úrovni I, tj. úroveň orientačního, krátkého vyšetření za předpokladu, že není prostor pro administraci standardizované neuropsychologické baterie (Litvan et al., 2012). Dle české validační studie je skóre 139/144 optimální pro screening PN-MKP mezi pacienty s PN, se senzitivitou 78 % a specificitou 76 %. Výsledky sice nedosahují senzitivity 80 %, která je v případě screeningového nástroje žádoucí, ovšem snížení i zvýšení dělicího skóru vedlo k nežádoucímu snížení detekčního potenciálu [137 bodů (senzitivita 71 %, specificita 82 %), 138 bodů (78 %, 76 %), 140 bodů (78 %, 69 %)] (Bezdicek et al., 2015). Další dvě studie publikovaly dělicí body celkového skóru DRS-2 pro screening PN-MKP o jeden bod vyšší,  $\leq 140/144$  (Matteau, Dupré, Langlois, Provencher, & Simard, 2012; Villeneuve et al., 2011). Limitem obou studií, na rozdíl od české, je metodologie, tj. pro identifikaci PN-MKP nebyla v uvedených zahraničních studiích použita aktuální mezinárodní diagnostická kritéria na úrovni II, tj. úroveň komplexního neuropsychologického vyšetření (Litvan et al., 2012) a navíc klinické skupiny tvořil menší počet pacientů.

## 2.5 Škála frontálního chování

Škála frontálního chování (FAB; z ang. Frontal Assessment Battery) byla publikována B. Duboisem a kol. v roce 2000 pro screening funkcí frontálního laloku a zachycení dysexekutivního syndromu během vyšetření u lůžka pacienta (Dubois, Slachevsky, Litvan, & Pillon, 2000). V této disertační práci rozlišujeme pojmy frontální vs. exekutivní, vysvětlení nabízí studie Donalda T. Stusse a Michaela P. Alexandera (2000), kteří na nekonzistentní a synonymní užívání pojmů upozornili. „Frontální“ odkazuje na neuroanatomické umístění a „exekutivní“ odkazuje na psychologický konstrukt „exekutivní funkce“, popřípadě „dysexekutivní syndrom“ mluvíme-li o narušení exekutivních funkcí. Studie Stusse a Alexandera předložila poznatky získané od pacientů s fokálními lézemi frontálního laloku a poukázala na zapojení frontálních laloků v mnoha rozdílných kognitivních procesech, nejen v exekutivních funkcích, ale také například v pozornosti, paměti, humoru nebo vědomí sebe sama.

FAB je krátký screeningový nástroj, jehož administrace trvá do 10 minut a který v šesti úlohách vyšetřuje šest subfunkcí z oblasti psychických i behaviorálních exekutivních funkcí (Tabulka č. 3). Inter-rater reliabilita testu byla vysoká, dosáhla hodnoty 0,87 (Dubois et al., 2000), respektive 0,96 (Appollonio et al., 2005) a test-retestová reliabilita byla také hodnocena jako velmi dobrá, 0,81 (Ronga et al., 2004), respektive 0,84 (Appollonio et al., 2005). Vnitřní konzistence dle Cronbachova  $\alpha$  dosahovala hodnot od 0,46 do 0,79 (Appollonio et al., 2005; Benke, Karner, & Delazer, 2013; B. Dubois et al., 2000; Lima, Meireles, Fonseca, Castro, & Garrett, 2008). V porovnání s ostatními screeningy, kterým věnujeme pozornost, je interní konzistence testu nižší, což lze vysvětlit kombinací úloh vyžadujících zapojení širší škály exekutivních funkcí (Benke et al., 2013).

Tabulka č. 3. Souvislost úloh FAB testu s nejzatíženější kognitivní subfunkcí a přibližným neuroanatomickým korelátem (Appollonio et al., 2005; Climent-Martínez et al., 2014).

<b>Úloha</b>	<b>Exekutivní subfunkce</b>	<b>Asociovaná neuroanatomická oblast</b>
Podobnosti	konceptualizace/ abstraktní uvažování	prefrontální dorsolaterální kortex
Fonemická verbální fluence	mentální flexibilita	prefrontální dorsolaterální kortex, mediální fronto-temporální kortex
Lurijova motorická sekvence	organizace, udržení a vykonání motorické činnosti	pravý prefrontální dorsolaterální kortex, basální ganglia
Konfliktní instrukce	regulace vlastního chování	orbitomediální frontální kortex
Go – no go	regulace vlastního chování, inhibice	orbitomediální frontální kortex
Chování s pochopením	regulace vlastního chování	orbitomediální frontální kortex

Mnoho publikovaných studií hodnotilo přínos vyšetření exekutivních funkcí testem FAB u různých neurologických onemocnění a v diferenciální diagnostice (například Bezdicek, Ruzička, et al., 2017; Castiglioni et al., 2006; Kopp et al., 2013; Mazancova et al., 2020; Rodrigues et al., 2009; Slachevsky et al., 2004). Podle

přehledové studie z roku 2014 je FAB užitečným nástrojem pro zachycení kognitivního deficitu u pacientů s PN, u kterých je jedním z častých non-motorických příznaků exekutivní deficit (vedle paměťového a zrakově-prostorového deficitu) (Aarsland et al., 2010; Muslimović, Post, Speelman, & Schmand, 2005; Yarnall et al., 2014). Ve studii César F. Lima a kol. (2008) dosahovali pacienti s PN bez projevů syndromu demence signifikantně nižšího skóru než zdraví jedinci a nejlépe rozlišujícími položkami byl kognitivní subtest Podobnosti a motorický subtest Go – no go. FAB byl také jedním z pěti testů/skórů z neuropsychologické baterie testů (test cesty, Rey-Osterriethova komplexní figura skór kopie, Reyův paměťový test učení skór okamžité vybavení, FAB a opakování čísel pozpátku; první tři zmíněné dosahovaly nejlepších diagnostických výsledků), který prokázal nejen screeningovou, ale také diagnostickou validitu při rozlišení PN-MKP od PN bez deficitu. Publikovaný screeningový dělicí skór byl < 16 bodů při senzitivitě 82 % a specificitě 71 % a diagnostický dělicí skór < 14 bodů při senzitivitě 32 % a specificitě 98 % (Biundo et al., 2013). Limitem těchto dvou studií (Biundo et al., 2013; Lima et al., 2008) je, že nebyla použita aktuální mezinárodní diagnostická kritéria pro detekci PN-MKP na úrovni II (Litvan et al., 2012).

Subtesty Verbální fluence a Lurijova motorická sekvence, spíše než celkový skór, mohou být užitečné také při screeningu frontální prezentace kognitivního deficitu u pacientů s AN (Hurtado- Pomares et al., 2018). Analýzy jednotlivých subtestů opakovaně ukázaly nízkou rozlišovací schopnost posledního subtestu Uchopovací chování, protože většina participantů napříč klinickými diagnózami dosahovala plného počtu bodů (Appollonio et al., 2005; Ronga et al., 2004).

Studie potvrdily významný vliv vzdělání na výkon ve FAB, zatímco vliv věku byl nekonzistentní (například Appollonio et al., 2005; Beato et al., 2012; Benke et al., 2013; Bezdicek, Ruzička, et al., 2017; Kim et al., 2010; Lima et al., 2008; Ronga et al., 2004). V české normativní studii s daty 339 dobrovolníků ve věku 24–87 let byly zohledněny demografické proměnně věk a vzdělání. T. Benke a kol. (2013) sledovali výkon kognitivně zdravých jedinců ve věku 50-95 let, u participantů ve věku do 70 let zaznamenali efekt stropu, ale u jedinců starších 70 let byl zřejmý pokles ve výkonu.

## 2.6 Test hodin

První klinické využití testu bylo popsáno v roce 1953 v učebnici neurologie pro vyšetření vizuální pozornosti u pacientů s hemineglectem (Critchley, 1953). První široce akceptovaný skórovací systém představil v roce 1986 Shulman a kol. (Shulman, Shedletsky, & Silver, 1986) a od té doby se test hodin stal osvědčeným nástrojem mezi neurology a psychiatry pro screening kognitivního deficitu u starší neklinické populace, u pacientů s AN, PN, ale také u pacientů se schizofrenií, po traumatickém poranění mozku nebo po mozkové mrtvici a další (Mainland & Shulman, 2013). Test hodin je pro administraci velmi krátký a jednoduchý, a přitom aktivuje sémantickou paměť, exekutivní funkce, zrakově-prostorové funkce, konstrukční a grafomotorické schopnosti a pozornost (Bozikas, Giazkoulidou, Hatzigeorgiadou, Karavatos, & Kosmidis, 2008; Freedman, Leach, Kaplan, Shulman, & Delis, 1994; Mainland, Amodeo, & Shulman, 2014; Mazancova, Nikolai, Stepankova, Kopecek, & Bezdicek, 2017; Santana, Duro, Freitas, Alves, & Simoes, 2013). Existuje několik verzí testu. Jesús Cacho (2005) rozlišil tři hlavní rozdíly napříč variantami: administrace s předkresleným kruhem nebo na čistý list papíru; různá nastavení ručiček určující čas; konstrukce hodin nebo kopie hodin. Varianty se liší v nárocích na kognitivní výkon, každá má své výhody i limity. Za velmi užitečnou je považována varianta vyžadující nastavení ručiček do obou polovin ciferníku hodin, například 11:10, 1:45 nebo 8:20 (Freedman et al., 1994; E. Pinto & Peters, 2009; Royall, Cordes, & Polk, 1998). Rozlišujeme také několik způsobů skórování a mezi odborníky není shoda v tom, který je nejpřesnější a nejefektivnější. Nejjednodušší skórování nabízí dichotomické škály, tzn. normální vs. abnormální výkon (Nair et al., 2010), propracovanější jsou vícebodové škály (například Babins, Slater, Whitehead, & Chertkow, 2008; Nyborn et al., 2013). Inter-rater reliabilita se napříč variantami administrace i skórovacími systémy pohybovala nad 0,75 a test-retestová reliabilita nad 0,73 (Mainland & Shulman, 2013).

V případě screeningu syndromu středně těžké a těžké demence ukazuje test hodin dobré výsledky, se syndromem demence byly nejčastěji asociovány tyto chyby v pořadí: chybné nastavení ručiček, žádné ručičky, chybějící čísla, opakování nebo nahrazení čísla (Brodaty & Moore, 1997; Lessig, Scanlan, Nazemi, & Borson, 2008). Pro screening syndromu lehké demence a syndromu MKP jsou výsledky složitější vzhledem k množství existujících variant a skórovacích systémů. Lena Ehreke a kol.

(2011) srovnávali šest často užívaných skórovacích systémů pro screening MKP a žádný neohodnotili jako doporučený, hodnoty senzitivity se pohybovaly od 48 % do 76 % a hodnoty specificity od 58 % do 79 %. Eva Rubinova a kol. (2014) sledovali, zda kombinace testu hodin a MMSE přinese lepší schopnost diskriminovat pacienty s amnestickou MKP od kognitivně zdravých jedinců. Komplexní skórovací systém (na rozdíl od jednoduchého systému) v kombinaci s MMSE zvýšil diskriminační potenciál testu hodin, přesto s přetrvávajícím rizikem zařazení falešně pozitivních jedinců, ROC byla 0,72 a hodnoty senzitivity 85 % a specificity 44 %.

Studie opakovaně potvrdily signifikantní vliv věku na výkon v testu hodin, výkon se zhoršuje od 60 let s výrazným poklesem mezi 70 a 80 lety (Bozikas et al., 2008; Caffarra et al., 2011; Sugawara et al., 2010) a ve většině studií byly zaznamenány také vyšší skóry u jedinců s vyšší vzděláním oproti jedincům s nižším vzděláním (Bozikas et al., 2008; Hubbard et al., 2008; Lourenço, Ribeiro-Filho, Moreira, Paradela, & Miranda, 2008). Jen jedna z doposud publikovaných studií nezaznamenala významný vliv vzdělání na výkon (Caffarra et al., 2011). Česká normativní data pro populaci nad 60 let (Mazancova et al., 2017) rozdělená do dvou kategorií dle věku (61–74 let a 75–94 let) a dle vzdělání (méně než 12 a 12 a více let vzdělání) pro tři skórovací systémy (Babins et al., 2008; Cohen, Ricci, Kibby, & Edmonds, 2000; Shulman, Pushkar Gold, Cohen, & Zuccherro, 1993; Shulman et al., 1986) jsou součástí této disertační práce.

### 3 Neurodegenerativní onemocnění mozku

Neurodegenerativní onemocnění mozku jsou chronická a progresivní onemocnění, pro která je charakteristické, že nevratně alterují chování a prožívání, a tedy i kognitivní výkonnost. Patofyziologickou podstatou těchto nemocí je ukládání specifické patologické formy proteinu v nervové tkáni vedoucí postupně k apoptóze a následné atrofii primárně v centrální nervové soustavě (CNS). Klinický obraz nemoci odpovídá tomu, v jaké oblasti CNS dochází k těmto patologickým změnám (Rohan, 2014).

V následujících kapitolách se zabýváme PN a změnami kognice při PN, a proto onemocnění popisujeme v několika stádiích s ohledem na existenci, rozsah a hloubku kognitivní poruchy. Ačkoliv má vyšetření kognitivní výkonnosti v každém stadiu svou roli, ze současných výzkumných poznatků vyplývá, že časná diagnostika, zahrnující neuropsychologické vyšetření, přináší benefity nejen pacientovi samotnému, ale také rodině, pečovatelům a společnosti (Bruno Dubois, Padovani, Scheltens, Rossi, & Dell’Agnello, 2016).

#### 3.1 Parkinsonova nemoc

Typickým příznakem PN je porucha hybnosti označovaná jako hypokineticko-rigidní či hypokineticko-hypertonický parkinsonský syndrom, jehož projevem je zpomalení volního pohybu (hypokineze), svalová rigidita, klidový třes a posturální instabilita. Porucha hybnosti bývá často stranově asymetrická a doprovází ji další, tzv. non-motorické příznaky (kognitivní porucha, depresivní a úzkostné projevy, porucha spánku, únava, bolesti, autonomní dysfunkce ad.). Tyto příznaky snižují kvalitu života minimálně stejnou měrou jako příznaky motorické (Jankovic, 2008; Poewe et al., 2017).

UK Parkinson’s Disease Society Brain Bank (UK PD Brain Bank) stanovila klinická diagnostická kritéria PN dle klinicky přítomných specifických symptomů. Za pravděpodobnou PN se považuje, pokud jsou přítomny nejméně dva ze tří základních motorických příznaků (hypokineze a rigidita, klidový třes nebo posturální instabilita), spolu s odpovídavostí na dopaminergní podnět. Jistá diagnóza se stanovuje *post-mortem* histopatologickým vyšetřením (Hughes, Daniel, Kilford, & Lees, 1992; Růžička & Roth, 1998).



Kognitivní výkonnost u pacientů s PN je závislá na míře patofyziologického postižení CNS a její variabilita je poměrně vysoká. S ohledem na přítomnost, respektive nepřítomnost kognitivní poruchy, a dle jejího rozsahu a hloubky, rozlišujeme v následujících kapitolách PN bez kognitivního deficitu, syndrom mírné kognitivní poruchy u PN (PN-MKP) a syndrom demence u PN (PN-D).

### *3.1.1 Parkinsonova nemoc bez kognitivního deficitu*

U všech pacientů s PN nelze očekávat, že jejich kognitivní výkonnost bude snížena. V longitudinální studii Gabriell Santangelové a kol. (2015) podstoupilo v prvním roce 76 pacientů s nově diagnostikovanou PN neuropsychologické vyšetření, 51 z nich nejevilo známky kognitivního deficitu na úrovni MKP [dle standardních kritérií PN-MKP na úrovni II (Litvan et al., 2012)] a po čtyřech letech skórovalo v pásmu normy stále 27 z nich, přičemž 5 bylo zpětných konvertorů (tzn. po dvou letech byli zařazeni do skupiny PN-MKP a po dalších dvou letech znovu do skupiny PN bez deficitu). Tato studie je příkladem toho, že nejen nově diagnostikovaní pacienti, ale někteří také po několika letech od stanovení diagnózy neskórují v kognitivních testech podprůměrně a jejich výkon odpovídá výkonu věkově a vzdělanostně vázaných norem.

Pro doplnění spektra popisovaných kognitivních profilů zmíníme koncept subjektivního kognitivního poklesu, tj. pokles kognitivní výkonnosti, který byl zaznamenán pacientem samotným nebo jemu blízkým člověkem, ale výkon v kognitivních testech se pohybuje v pásmu průměru. Tento koncept byl rozpracován zejména v souvislosti se zjištěním, že část pacientů se subjektivním kognitivním poklesem je v preklinickém stadiu AN (Jessen et al., 2014). Longitudinální sledování skupiny pacientů s PN bez kognitivního deficitu dle prvního neuropsychologického vyšetření ukázalo, že subjektivní stížnosti zejména na paměť a řeč mohou být rizikovým faktorem pro rozvoj kognitivní poruchy v příštích letech (Galtier, Nieto, Lorenzo, & Barroso, 2019; Purri et al., 2020).

### *3.1.2 Stadium mírné kognitivní poruchy u Parkinsonovy nemoci*

Z pohledu neuropatologie jsou hlavními známkami PN atrofie neuronálních struktur v dopaminergním systému, zejména v substantia nigra pars compacta a současně dochází k tvorbě a hromadění poškozených bílkovin, především alfa-

synukleinu, vytvářejících uvnitř neuronů tzv. Lewyho tělíska (Růžička & Roth, 1998). Na úrovni patofyziologických procesů dochází minimálně ke dvěma mechanismům kognitivních změn u PN označovaných „hypotézou duálního syndromu“ (Kehagia et al., 2013; Kehagia, Barker, & Robbins, 2013). Buněčná ztráta vede k nedostatku dopaminu ve striatu a způsobuje tzv. fronto-striatální syndrom, který se na úrovni kognice manifestuje jako fronto-striatální dysexekutivní syndrom (Aarsland, Brønnick, & Fladby, 2011; Aarsland et al., 2010; Kehagia, Barker, & Robbins, 2010; Kehagia et al., 2013; Robbins & Cools, 2014; Whittington, Podd, & Stewart-Williams, 2006). Vedle fronto-striatálního dysexekutivního syndromu byl popsán kognitivní profil, který se vyznačuje spíše výraznějším narušením paměťových, zrakově-prostorových a řečových funkcí, způsobený cholinerním deficitem a zasahující spíše struktury temporo-posteriorních oblastí mozku. Tento profil patrně více souvisí s přítomností Lewyho tělísek (Braak et al., 2002; Mattila, Rinne, Helenius, Dickson, & Røyttä, 2000). Vysokou heterogenitu kognitivní poruchy ovlivňují také poměrně časté komorbidní patologie PN, například Alzheimerovská nebo cerebrovaskulární patologie, které se ale dle patologických studií objevují spíše v pokročilejším stadiu kognitivní poruchy než je MKP (Kehagia et al., 2013).

Předpokladem použití klasifikační jednotky PN-MKP je průkaz idiopatické PN dle kritérií UK PD Brain Bank (Hughes, Ben-Shlomo, Daniel, & Lees, 1992) a testové zhodnocení kognitivní výkonnosti. Řada světově uznávaných odborníků na kognitivní poruchy u PN se v roce 2012 shodla na aktuálně platných diagnostických kritériích PN-MKP aplikovatelných v klinické praxi i výzkumu (Litvan et al., 2012) (Tabulka č. 4). Definice stadia PN-MKP vychází z původních Petersenových kritérií pro MKP popsaných v kap. 2.1. Jedná se o klinickou diagnózu, která vyplňuje oblast mezi normálním kognitivním výkonem pacientů s PN a syndromem demence.

Tabulka č. 4. Diagnostická kritéria pro mírnou kognitivní poruchu u Parkinsonovy nemoci

Kritéria pro zařazení	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinická diagnóza PN</li> <li>• Pokles kognitivní výkonnosti v čase vlivem PN, který uvádí pacient, jeho blízký nebo ošetřující lékař</li> <li>• Kognitivní deficit objektivizovaný testovým vyšetřením</li> <li>• Kognitivní deficit nezasahující do bazálních aktivit denního života</li> </ul>
Kritéria pro vyloučení	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinická diagnóza syndromu demence při PN</li> <li>• Kognitivní deficit primárně z důvodu jiného onemocnění</li> <li>• Komorbidity asociované s PN, které dle klinického úsudku mohou významně ovlivňovat kognitivní výkonnost (např. poruchy nálady, apatie, poruchy spánku ad.)</li> </ul>
Diagnostické kategorie PN-MKP	<p>Úroveň I (orientační vyšetření)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zkrácené vyšetření pomocí jedné ze škál celkové kognitivní výkonnosti validované pro použití u PN</li> <li>• Zkrácená baterie kognitivních testů (tzn. jeden test pro každou kognitivní funkci, nebo méně než pět vyšetřovaných kognitivních funkcí)</li> </ul> <p>Úroveň II (komplexní neuropsychologické vyšetření)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vyšetření zahrnující dva kognitivní testy pro každou z pěti kognitivních funkcí (tzn. pozornost a pracovní paměť, exekutivní, řečové, paměťové a zrakově-prostorové funkce)</li> </ul>

**Poznámky:** PN, Parkinsonova nemoc. Převzato a upraveno od I. Litvanové a kol. (2012).

Dvě diagnostické kategorie PN-MKP (úroveň I a úroveň II) se liší rozsahem vyšetření, použitými metodami, a především mírou diagnostické jistoty. Úroveň I se

využívá jako základní/orientační vyšetření v ordinaci klinika v případě, kdy není praktické či časově dostupné administrovat komplexní vyšetření. Tato úroveň nabízí menší diagnostickou jistotu než úroveň II, má potenciál detekovat MKP, ale neumožňuje rozeznat klinické subtypy MKP (jednodoménový vs. vícedoménový, amnestický vs. neamnestický kognitivní deficit, více v kap. 2.2). V případě úrovně II mluvíme o komplexním neuropsychologickém vyšetření, které umožňuje stanovit typy MKP. Kognitivní deficit je definován podprůměrným výkonem nejméně ve dvou testech, a to buď ve dvou testech jedné kognitivní domény, nebo po jednom testu ze dvou kognitivních domén. Deficit lze prokázat několika způsoby: (1) -1 až -2 směrodatné odchylky pod věkově a vzdělanostně (popřípadě také dle pohlaví a rasy) vázanými normami, (2) významný pokles výkonu zaznamenaný při opakovaných komplexních vyšetřeních, (3) významný pokles výkonu od odhadované premorbidní kognitivní úrovně (Litvan et al., 2012). Vzhledem k uvedené definici, diagnóza MKP je definována psychometricky a zároveň ovlivněna klinickým úsudkem neuropsychologa.

Rozsáhlé validační studie posuzovaly diagnostická kritéria dle I. Litvanové a kol. (2012), následuje několik důležitých zjištění z těchto studií. Mark Broeders a kol. (2013) popsali vysokou inter-rater reliabilitu ( $\kappa = 0,91$ ) a intrarater reliabilitu ( $r = 0,85$  až  $0,96$ ) kritérií na úrovni II (Broeders et al., 2013). Samuel M. Goldman a kol. (2013) doporučili pro diagnostiku PN-MKP a jeho subtypizaci dělicí skóre výkonu v kognitivních testech 2 směrodatné odchylky pod průměrem referenční skupiny, což odpovídá konsensuálním kritériím I. Litvanové a kol. (2012), ale liší se od většiny dřívějších studií MKP, které volí dělicí skóre mezi -1 SD až -1,5 SD (Jak et al., 2009; Schinka et al., 2010). Validace studie také ukázaly, že dle konsensuálních kritérií byl kognitivní deficit většiny PN-MKP pacientů klasifikován jako vícedoménový, což u dřívějších studií nebylo tak časté (Broeders et al., 2013; Goldman et al., 2013; Marras et al., 2013; Yarnall et al., 2014), a zároveň v kognitivním profilu signifikantně dominoval exekutivní deficit nad deficitem v ostatních kognitivních funkcích (Goldman et al., 2013). Česká validační studie od Ondřeje Bezdíčka a kol. (2017) poukázala na rozdílnou klasifikaci PN-MKP pacientů při porovnání diagnostických kritérií úrovně I a úrovně II, ukazující vyšší senzitivitu úrovně II a zvýšené riziko falešně pozitivních případů při diagnostice PN-MKP na úrovni I. Studie také upozorňuje a doporučuje nepovažovat tyto dvě úrovně klasifikace za zaměnitelné.

### *3.1.3 Neuropsychologické vyšetření ve stadiu mírné kognitivní poruchy u Parkinsonovy nemoci*

Na úrovni I je doporučována zkrácená baterie kognitivních testů nebo screeningové testy validované pro PN-MKP. Dle mezinárodních doporučení se jedná o testy celkové kognitivní výkonnosti MoCA (viz kap. 3.2) a DRS-II (viz kap. 3.3). I. Litvanová a kol. (2012) dále doporučují metody, které byly vyvinuty speciálně pro screeningové vyšetření kognitivních funkcí u PN: Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS) a Scales for Outcomes of Parkinson's Disease-Cognition (SCOPA-COG). Problémem těchto velmi specifických zkoušek je náročnost zaškolení a doba administrace, která často přesahuje možnosti každodenní běžné neurologické praxe (Bezdíček, 2019; Litvan et al., 2012; Marinus et al., 2003). Matej Skorvanek a kol. (2018) publikovali přehledový článek, ve kterém porovnávali dostupná data 12 testů celkové kognitivní výkonnosti pro vyšetření u PN. Pět screeningů bylo ve studii doporučeno, údaje jsou doplněny o psychometrické charakteristiky a dělicí skóry (nejen pro PN-MKP, ale také pro PN-D). Tři testy byly hodnoceny jako „doporučeny“ bez výhrad: DRS-2, MoCA, PD-CRS a dvě měřítka byla ohodnocena „doporučeny s výhradami“: Mini-Mental Parkinson odvozený z MMSE a SCOPA-COG.

Dle diagnostických kritérií PN-MKP na úrovni II se doporučuje zařazení dvou kognitivních testů v každé z pěti kognitivních domén (pozornost a pracovní paměť, exekutivní, řečové, paměťové a zrakově-prostorové funkce). Komplexní vyšetření se zařazením širší škály kognitivních testů je žádoucí pro porozumění deficitu a jeho subtypizaci vzhledem k vysoké heterogenitě kognitivní výkonnosti těchto pacientů. Návrh neuropsychologické baterie pro diagnostiku PN-MKP na úrovni II publikoval pro české prostředí poprvé O. Bezdíček a kol. (2014; 2017). Baterie je sestavena z kognitivních testů, které byly ve stejných či zástupných variantách doporučeny mezinárodní společností MDS (Litvan et al., 2012), a které jsou zároveň dostupné pro české prostředí. Většina testů má svá normativní data pro české prostředí (například Bezdicek et al., 2012; Bezdicek et al., 2014; Michalec et al., 2017; Nikolai et al., 2015; Zemanová et al., 2016). V tabulce č. 5 jsou uvedeny kognitivní testy z této baterie společně s kognitivními funkcemi a procesy, které primárně vyšetřují. Validita testové baterie, přizpůsobené pro možnosti různých zemí, byla potvrzena v mnoha studiích

(například Bezdicek, Nikolai, et al., 2017; Bezdicek, Sulc, et al., 2017; Biundo et al., 2014; Marras et al., 2013; Yarnall et al., 2014).

Tabulka 5. Testová baterie pro diagnostiku syndromu mírné kognitivní poruchy u Parkinsonovy nemoci na úrovni II navržená pro české prostředí dle O. Bezdíčka a kol. (2014; 2017)

<b>Kognitivní funkce</b>	<b>Kognitivní test</b>	<b>Primárně vyšetřovaný kognitivní proces</b>
Pozornost a pracovní paměť	TMT-part A Opakování čísel pozadu (subtest WAIS-R/WAIS-III)	Zaměřená vizuální pozornost Sluchová pracovní paměť
Exekutivní funkce	ToL Sémantická verbální fluence	Plánování vlastní činnosti Iniciace a udržení vlastní činnosti
Řečové funkce	Podobnosti (subtest WAIS-R/WAIS III) BNT-60	Konceptualizace Konfrontační pojmenování
Paměťové funkce	RAVLT BVMT-R	Vštípení nové informace Oddálené vybavení Rekognice
Zrakově-prostorové funkce	JLO CLOX	Zrakově-percepční funkce Zrakově-prostorové funkce Zrakově-konstrukční funkce

**Poznámky:** *TMT-part A = Trail Making Test-part A/Test cesty forma A; ToL = Tower of London/Londýnská věž; BNT-60 = Boston Naming Test/Bostonský test pojmenování; RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test/Paměťový test učení; BVMT-R = Brief Visuospatial Memory Test-Revised/Krátký test zrakově-prostorové paměti; JLO = Judgment of Line Orientation/Test orientace čar; CLOX = Executive clock drawing task/Exekutivní test hodin.*

### *3.1.4 Stadium syndromu demence u Parkinsonovy nemoci*

PN-D je stadium, které vzhledem k progresivní povaze PN navazuje na stadium PN-MKP. Prevalence syndromu demence mezi pacienty s PN je téměř 30 % a incidence je čtyřikrát až šestkrát vyšší než u neklinické populace stejného věku (Emre et al., 2007; Hely, Reid, Adena, Halliday, & Morris, 2008). Ročně konvertuje ze stadia PN-MKP do syndromu demence mezi 9 až 15 % pacientů (Pedersen, Larsen, Tysnes, & Alves, 2013), přičemž významnými rizikovými faktory jsou vyšší věk, délka nemoci, vážnost motorickým projevů a časná porucha kognice (Emre et al., 2007; Williams-Gray et al., 2013). Data z longitudinálních studií naznačují, že většina pacientů s PN rozvinou syndrom demence, pokud přežijí déle než 10 let od doby stanovení diagnózy (Aarsland et al., 2017; Hely et al., 2008). Jednoznačně nepříznivý vliv představuje PN-D pro každodenní fungování a kvalitu života pacienta, je zátěží pro pečovatele i ekonomiku (Svenningsson, Westman, Ballard, & Aarsland, 2012), a proto je management péče a léčba minimálně stejně důležitá jako predikce jejího rozvoje v dřívějších stadiích.

Z pohledu kognitivní výkonnosti se jedná o deficit, který zasahuje více než jednu kognitivní funkci a zpravidla představuje pokles výkonu v kognitivních testech o více než -2 směrodatné odchylky (někdy je udáváno -2,5 SD) v porovnání s referenční skupinou či premorbidní úrovní pacienta při souběžném narušení bazálních aktivit denního života. Pokles výkonu definovaný směrodatnou odchylkou nebyl přesně stanoven, pod -2 SD vyplývá z kritérií pro PN-MKP. Diagnóza syndromu demence je zároveň postavená na klinické úvaze zohledňující vliv kognitivní poruchy na bazální aktivity denního života pacienta. Arbitrárním kritériem diagnózy syndromu demence je totiž nesoběstačnost, která nemůže být vysvětlena přidruženými motorickými nebo autonomními příznaky (Dubois et al., 2007; Emre et al., 2007). Vzhledem k hloubce a rozsahu kognitivního deficitu je obtížné popsat kognitivní profil, v tomto stadiu bývají již zasaženy funkce pozornostní, exekutivní, paměťové, zrakově-prostorové i konstrukční na terénu relativně zachovaných funkcí řečových. Dysexekutivní deficit je nejčastěji dominantní (Emre et al., 2007).

### *3.1.5 Screeningové vyšetření ve stadiu demence u Parkinsonovy nemoci*

Ve stadiu syndromu demence je dle MDS doporučováno administrovat komplexní testovou baterii, ovšem zkrácenou oproti baterii pro PN-MKP (Emre et al.,

2007). Komplexní neuropsychologické vyšetření klade na pacienty s PN-D vysoké nároky a lze předpokládat, že pouze jedinci ve stadiu počínající demence budou schopni baterii dokončit. V pozdějších stádiích, syndromu středně těžké a těžké demence, a pro posouzení vývoje těžšího kognitivního deficitu v čase je užitečné administrovat pouze kognitivní screening.

Součástí diagnostiky PN-D by měl být nástroj pro posouzení narušení aktivit denního života, například Dotazník funkčního stavu (FAQ-CZ; z ang. Functional Activities Questionnaire, Bezdicek, Stepankova, Novakova, & Kopecek, 2016; Pfeffer, Kurosaki, Harrah Jr, Chance, & Filos, 1982) nebo Bristolská škála aktivit denního života (BADLS-CZ; z ang. Bristol Activities of Daily Living Scale, Bartoš, Martínek, & Řípková, 2010; Brennan et al., 2016; Bucks, Ashworth, Wilcock, & Siegfried, 1996).

Vyšetření by také mělo být doplněno posouzením přítomnosti neuropsychiatrických symptomů na základě podrobné anamnézy či pomocí některé z klinických škál, například Dotazník neuropsychiatrických symptomů (NPI; z ang. Neuropsychiatric Inventory, Cummings et al., 1994).



### 4 Cíle práce a hypotézy

Výzkumná část disertační práce má za cíl zpřesnit psychometrické a klinické charakteristiky vybraných screeningových testů. Metody, jejichž detekční potenciál analyzujeme jsou sice v klinické praxi běžně používanými nástroji pro screening kognitivní poruchy (Cullen et al., 2007), ale jejich české normativní studie pro objektivní vyhodnocení výkonu a validační studie na některých specifických klinických skupinách v době zadání této disertační práce chyběly.

**Cíl práce I:** Sledovat vybrané psychometrické charakteristiky Škály frontálního chování (FAB) a testu hodin (verze s předkresleným kruhem, čas 13:45) a poskytnout normativní data pro českou dospělou populaci.

#### Hypotézy:

Hypotéza<sub>1</sub>: Výkon v testu FAB u dospělých osob významně souvisí se vzděláním a věkem.

Hypotéza<sub>2</sub>: Inter-rater reliabilita mezi třemi nezávislymi hodnotiteli hodnocená na třech skórovacích systémech testu hodin [(Shulman et al. (1993, 1986), Babins et al. (2008) a Cohen et al. (2000)] bude větší než 0,8.

Hypotéza<sub>3</sub>: Výkon v testu hodin u starších osob ve třech vybraných skórovacích systémech [(Shulman et al. (1993, 1986), Babins et al. (2008) a Cohen et al. (2000)] významně souvisí s věkem a vzděláním, ale nikoliv s pohlavím.

**Cíl práce II:** Poskytnout validaci vybraných metod a porovnání jejich detekčního potenciálu pro screening kognitivní poruchy ve stadiu syndromu MKP. Metody, které byly pro analýzu vybrány jsou osvědčenými screeningovými testy kognice v českém klinickém prostředí. Jedná se o nejčastěji používaný screening Mini-Mental State Examination (MMSE); dva testy doporučené pro vyšetření PN-MKP na úrovni I (Litvan et al., 2012): Montrealský kognitivní test (MoCA) a Mattisova škála demence, 2. vydání (DRS-2); screening mapující úroveň exekutivních funkcí v oblasti kognice i chování Škála frontálního chování (FAB); a velmi rychlý a osvědčený test hodin.

### Hypotézy:

Hypotéza<sub>4</sub>: Klasifikační přesnost MoCA, DRS-2 a FAB na úrovni screeningového nástroje bude minimálně 80 % senzitivity a alespoň 70 % specificity. Klasifikační přesnost MMSE na úrovni screeningového nástroje bude slabší v porovnání s ostatními nástroji.

Hypotéza<sub>5</sub>: Test hodin ve všech skórovacích systémech [(Shulman et al. (1993, 1986), Babins et al. (2008) a Cohen et al. (2000)] rozliší mezi skupinou starších pacientů s naMKP a věkově i vzdělanostně vázanou skupinou kognitivně zdravých osob.

## 5 Studie k tématu disertační práce

V následující části disertační práce jsou uvedena shrnutí původních studií. Tabulky a grafy, které nejsou v této části prezentovány jsou uvedeny v příložených plných verzích článků.

### 5.1 Studie 1

Bezdicek, O., Růžička, F., **Mazancova, A. F.**, Roth, J., Dušek, P., Mueller, K., ... & Jech, R. (2017). Frontal Assessment Battery in Parkinson's disease: Validity and morphological correlates. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(8), 675-684. (IF<sub>2017</sub> = 2,832)

#### **Východiska:**

Dysexekutivní syndrom bývá pozorován jak v kognitivním, tak v behaviorálním projevu a je častým nemotorickým příznakem u Parkinsonovy nemoci (Godefroy et al., 2010). V klinické praxi nacházíme nedostatek krátkých, jednoduchých a validovaných zkoušek pro zhodnocení dysexekutivního syndromu u pacientů s Parkinsonovou nemocí. Škála frontálního chování (FAB) byla vyvinuta B. Dubois a kol. (2000) ke screeningovému vyšetření exekutivního deficitu u lůžka pacienta. Zahrnuje šest subtestů, každý hodnocený v rozsahu 0–3 body.

#### **Cíle:**

V této studii jsme analyzovali diskriminační potenciál testu FAB rozlišit pacienty se syndromem mírné kognitivní poruchy při PN (PN-MKP), bez kognitivního deficitu s PN (PN bez deficitu) a kognitivně zdravé jedince, a to na úrovni orientačního vyšetření (úroveň I) podle I. Litvanové a kol. (2012). Podle mezinárodních doporučení je úroveň I využívána jako základní/orientační vyšetření kognitivní výkonnosti v ordinaci klinika, kdy není praktické či časově dostupné administrovat komplexní vyšetření. Dále jsme poskytli normativní data pro kognitivně zdravou českou populaci dospělých osob (pro věk 24–87 let).

#### **Metody:**

Do analýz bylo zahrnuto 339 kognitivně zdravých osob z komunity oslovených nenáhodným výběrem přes inzerát. Skupinu PN-MKP tvořilo 32 pacientů a skupinu PN bez deficitu 41 pacientů, ke každé klinické skupině byla vybrána kontrolní skupina ze

souboru kognitivně zdravých osob dle věku a vzdělání. Všichni pacienti byli rekrutováni z Centra extrapyramidových onemocnění 1. LF UK a VFN. Pro klasifikaci výkonu v administrované neuropsychologické testové baterii byl zvolen diagnostický postup pro PN-MKP na úrovni II dle mezinárodních doporučení I. Litvanové a kol. (2012). Úroveň II představuje komplexní vyšetření kognitivní výkonnosti zahrnující dva kognitivní testy pro každou z pěti kognitivních funkcí. Tuto metodiku jsme zvolili, abychom předešli kontaminaci kritéria (FAB) a cirkularitě v diagnostickém usuzování.

### **Výsledky:**

Věk participantů měl statisticky významný vliv na výkon ve FAB ( $p = 0,013$ ) a rovněž tak počet let vzdělání ( $p = 0,008$ ). Obě demografické proměnné byly signifikantními prediktory výkonu, ale vysvětlily pouze 4,1 % variability dle regresní analýzy. Normativní data byla prezentována pro dvě věkové skupiny (24–64 a 65–87 let) a dvě skupiny podle počtu let vzdělání ( $\leq 12$  a  $> 12$  let). Výkon ve FAB byl statisticky významně odlišný mezi klinickými a kontrolními skupinami a také mezi PN-MKP a PN bez deficitu. Za klinicky optimální dělicí skóre pro rozlišení PN-MKP od PN bez deficitu bylo stanoveno  $< 16$  bodů, kdy senzitivita dosahovala 78 % a specifická 76 %.

### **Závěr:**

Tato studie upozornila na vliv demografických proměnných na výkon ve FAB a poskytla první normativní data pro českou verzi FAB na rozsáhlém souboru dospělé populace. Diskriminační validita testu FAB pro rozlišení mezi PN-MKP a PN bez deficitu a rychlá administrace i vyhodnocení této metody vybízí ke zvážení zařazení testu mezi screeningové zkoušky na úrovni I, tj. úroveň orientačního vyšetření.

## **5.2 Studie 2**

**Mazancova, A. F., Růžička, E., Jech, R., & Bezdicek, O. (2020).** Test the Best: Classification Accuracies of Four Cognitive Rating Scales for Parkinson's Disease Mild Cognitive Impairment. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 35(7), 1069-1077. (IF<sub>2019</sub> = 2,226)

### **Východiska:**

Progredující kognitivní deficit je jedním z častých nemotorických projevů Parkinsonovy nemoci (PN). Detekce poruchy již v jejím počátku je důležitá z mnoha důvodů:

progredující porucha vede ke ztrátě soběstačnosti, snižuje kvalitu života pacienta, zvyšuje zátěž pro pečovatele, zvyšuje nároky na zdravotnickou péči, zvyšuje pravděpodobnost výskytu dalších neuropsychiatrických projevů (například depresivních a úzkostných symptomů, apatie a další), což vede k častějšímu a časnějšímu umístění do sociálních či zdravotnických institucí a k vyššímu riziku úmrtí.

### **Cíle:**

V naší studii jsme analyzovali potenciál čtyř screeningových testů kognice detekovat pacienty se syndromem mírné kognitivní poruchy u Parkinsonovy nemoci (PN-MKP) na úrovni orientačního vyšetření (úroveň I) (Litvan et al., 2012). Podle mezinárodních doporučení je úroveň I využívána jako základní/orientační vyšetření v ordinaci klinika, kdy není praktické či časově dostupné administrovat komplexní vyšetření. Cílem této studie bylo porovnáním čtyř vybraných screeningů najít metodu s nejvyšší diskriminační validitou pro PN-MKP.

### **Metody:**

Do analýz byly zařazeny metody, které jsou v klinické praxi často užívanými nástroji pro screening kognitivního deficitu: Mini-Mental State Examination (MMSE), Montrealský kognitivní test (MoCA), Mattisova škála demence, 2. vydání (DRS-2), Škála frontálního chování (FAB). Zahrnuli jsme 141 pacientů s PN, z toho 46 jedinců bylo klasifikováno PN-MKP a 95 jedinců jako PN bez kognitivního deficitu (PN bez deficitu), kontrolní skupinu tvořilo 66 kognitivně zdravých osob. Všem participantům byla administrována komplexní neuropsychologická testová baterie na úrovni II pro zamezení cirkularity v diagnostickém usuzování (Litvan et al., 2012) a poté čtyři screeningové testy. Všichni pacienti s PN byli rekrutováni z Centra extrapyramidových onemocnění 1. LF UK a VFN.

### **Výsledky:**

Všechny tři skupiny (PN-MKP, PN bez deficitu, kontrolní skupina) se nelišily v základních demografických ani klinických charakteristikách, kromě zvýšené úrovně úzkostných symptomů dle dotazníku STAI (State-Trait Anxiety Inventory) u PN pacientů v porovnání s kontrolami. (i) Pro rozlišení PN-MKP od PN bez deficitu test MoCA ukázal nevyšší hodnotu plochy pod křivkou, AUC = 0,859 (DRS-2 AUC = 0,756; MMSE AUC = 0,759; FAB AUC = 0,734). Porovnání každé dvojice AUC dle DeLongova testu také ukázalo, že MoCA je z analyzovaných testů přesnější metodou a

nejvyšších hodnot senzitivity a specificity dosahuje při dělicím skóru 25 bodů (84 % senzitivita a 67 % specifická). Z těchto výsledků vyplývá, že ve skupině PN-MKP mělo 25 a méně bodů 84 % pacientů, ale ve skupině PN bez deficitu mělo 26 a více bodů pouze 67 % jedinců. Riziko falešně pozitivních případů je proto poměrně vysoké. (ii) V případě rozlišení PN-MKP od kontrolní skupiny všechny testy dosahovaly podobných hodnot AUC,  $\geq 0,805$ , a porovnání dle DeLongova testu neoznačilo žádnou metodu za superiorní. (iii). A při rozlišení PN bez deficitu od kontrolní skupiny všechny testy dosahovaly nižších hodnot AUC,  $\leq 0,705$ , a MoCA i MMSE mezi skupinami signifikantně nerozlišovaly (detailněji Tabulka č. 6).

**Závěr:**

Tato studie poskytla srovnání čtyř screeningových testů kognitivního výkonu užívaných v každodenní klinické praxi a jejich diskriminační validitu v zachycení PN-MKP. Naše výsledky poukazují na potenciál MoCA, který je senzitivním nástrojem pro screening PN-MKP mezi pacienty s PN. Ovšem nízké hodnoty specifity zvyšují riziko falešně pozitivních případů a podporují již zavedené doporučení – v případě pozitivního výsledku v kognitivním screeningu navázat komplexním neuropsychologickým vyšetřením, které případnou diagnózu kognitivní poruchy stanoví.

Tabulka č. 6. Diskriminační validita vybraných screeningových testů.

Screeningový test	AUC	p-hodnota	Dělicí skór	Senzitivita (%)	Specifická (%)
PN-MKP vs PN bez deficitu					
MoCA (max 30b.)	0,859	< 0,001	25	84	67
DRS-2 (max 144b.)	0,756	< 0,001	139	82	56
MMSE (max 30b.)	0,759	< 0,001	28	91	37
FAB (max 18b.)	0,734	< 0,001	16	84	45
PN-MKP vs kontroly					
MoCA	0,859	< 0,001	25	84	67
DRS-2	0,845	< 0,001	139	82	74
MMSE	0,805	< 0,001	28	91	42

FAB	0,870	< 0,001	16	84	79
PN bez deficitu vs kontroly					
MoCA	0,514	0,756	ns	–	–
DRS-2	0,601	0,029	143	90	12
MMSE	0,552	0,260	ns	–	–
FAB	0,705	< 0,001	17	83	36

**Poznámky:** *PN-MKP, mírná kognitivní porucha u Parkinsonovy nemoci; PN bez deficitu, Parkinsonova nemoc bez kognitivního deficitu; AUC, plocha pod křivkou; MoCA, Montrealský kognitivní test; DRS-2, Mattisova škála demence, 2. vydání; MMSE, Mini-Mental State Examination; FAB, Škála frontálního chování; ns, nesignifikantní.*

### 5.3 Studie 3

**Mazancova, A. F.,** Nikolai, T., Stepankova, H., Kopecek, M., & Bezdicek, O. (2017). The reliability of clock drawing test scoring systems modeled on the normative data in healthy aging and nonamnestic mild cognitive impairment. *Assessment, 24*(7), 945-957. (IF<sub>2017</sub> = 3,197)

#### **Východiska:**

Test hodin je široce rozšířenou zkouškou v běžné klinické praxi a také ve výzkumu v oblasti screeningu kognitivní poruchy u starší populace.

#### **Cíle:**

V této studii jsme analyzovali inter-rater reliabilitu porovnáním tří nezávislých hodnotitelů u tří skórovacích systémů běžně užívaných pro vyhodnocení výkonu v testu hodin (Shulman et al., 1993, Shulman et al., 1986, 0–5 bodů; modifikovaný skórovací systém pro verzi s předkresleným kruhem dle Babins et al., 2008, 0–16 bodů; modifikovaný skórovací systém pro verzi s předkresleným kruhem dle Cohen et al., 2000, 0–17 bodů). Dále jsou prezentována česká normativní data testu hodin u starší a velmi staré populace. V neposlední řadě jsme ukázali schopnost testu hodin diferencovat mezi kognitivně nepostíženými staršími osobami a jedinci s neamnesticou mírnou kognitivní poruchou (naMKP), jelikož tento subtyp syndromu MKP se často

prezentuje narušením v oblasti vizuokonstruktivních nebo exekutivních funkcí, jejichž zapojení je nezbytné pro dobrý výkon v testu hodin.

### **Metody:**

Celkový soubor zahrnoval 438 osob ve věku 61–94 let. Z toho 390 osob bylo kognitivně nepostižených dobrovolníků starších 60 let pocházejících ze druhého roku longitudinálního projektu Národní normativní studie kognitivních determinant zdravého stárnutí (NANOK). Skupina pacientů splňující kritéria naMKP ve velikosti 48 osob (61–84 let) byla rekrutována v Poradně pro kognitivní poruchy 2. LF UK a FN Motol. Kontrolní skupina byla vybrána ze souboru kognitivně nepostižených jedinců a spárována dle věku a vzdělání se skupinou naMKP. Všichni jedinci zařazení do studie podstoupili komplexní neuropsychologické vyšetření a také test hodin ve verzi s předkresleným kruhem a s časovým údajem 13:45, přičemž výsledek tohoto testu nebyl využit pro stanovení syndromologické diagnózy naMKP.

### **Výsledky:**

Inter-rater reliability měřená koeficientem vnitrotřídní korelace (interclass correlation coefficient, ICC) na celém souboru ukázala vysokou shodu tří nezávislých hodnotitelů: Shulman ICC  $r = 0,809$ ; Babins ICC  $r = 0,894$ ; Cohen ICC  $r = 0,862$ . Dále jsme potvrdili, že výkon v testu byl signifikantně ovlivněn věkem a vzděláním u všech způsobů skórování, po post hoc analýze s Bonferroniho korekcí pro mnohočetná porovnání jsme zvolili dvě věkové skupiny pro prezentaci norem (61–74 let a 75–94 let). Mezi naMKP a kontrolní skupinou byl zjištěn signifikantní rozdíl ve výkonu ( $p < 0,01$ ), Shulman plocha pod křivkou (AUC) = 0,842; Cohen AUC = 0,712; Babins AUC = 0,652.

### **Závěr:**

Výsledky naší studie prokazují statisticky významný vliv věku a vzdělání na výkon v testu hodin hodnocený třemi odlišnými skórovacími systémy a poukazují na vysokou variabilitu ve výkonu starší populace. Prezentované normy mohou dle našeho názoru významně přispět k objektivnímu screeningu kognitivního deficitu v klinické praxi. Dále jsme přispěli k validaci testu hodin prezentací vysokých korelací inter-rater reliability. Ačkoliv naše studie ukazuje dobrý potenciál testu hodin zachytit jedince s naMKP, současně existuje zvýšené riziko, že do této skupiny budou zařazeni také jedinci bez postižení (tzn. falešně pozitivní případy).





## 6 Metodika a způsob sběru dat

Pro neuropsychologickou charakteristiku výzkumných souborů byly použity standardní baterie kognitivních testů podle mezinárodních doporučení. Pro vyšetření pacientů s PN-MKP a PN bez deficitu ve studii 1 a 2 se jedná o testovou baterii pro mírnou kognitivní poruchu u Parkinsonovy nemoci sestavenou v Neuropsychologické laboratoři Jiřího Diamanta, Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN (Litvan et al., 2012) a pro vyšetření pacientů se syndromem naMKP ve studii 3 byla administrována testová baterie Kognitivního centra Neurologické kliniky 2. LF UK a FN Motol (Weintraub et al., 2009). Obě neuropsychologické baterie byly představeny v teoretické části disertační práce. Participantům zařazeným do kontrolních souborů byly administrovány buď stejné testové baterie, nebo baterie pouze mírně obměněné podle metodiky studie, ze které byla data použita (například NANOK). Kromě standardních testových baterií byly administrovány screeningové testy, jejichž detekční potenciál v rámci disertační práce analyzujeme. Výsledky screeningových testů nebyly v žádné z našich studií použity pro stanovení syndromologické diagnózy k zařazení participantů do výzkumných souborů.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN se od roku 2008 věnuje aktivitám, které vedly k založení Neuropsychologické laboratoře Jiřího Diamanta. Aktivity Laboratoře zahrnují klinicko-vědeckou činnost v rámci které jsou využívány neuropsychologické metody založené na důkazech do léčebné péče o pacienty (Chelune, 2010). Pacienti s PN zařazení do této disertační práce byli do Neuropsychologické laboratoře odesláni z Centra extrapyramidových onemocnění 1. LF UK a VFN. Kognitivní centrum 2. LF UK a FN Motol se od roku 2004 věnuje diagnostice a léčbě pacientů s kognitivními poruchami. V rámci své klinicko-vědecké činnosti se zaměřuje na pacienty se subjektivním kognitivním poklesem, pacienty se syndromem MKP a se syndromy demence různé etiologie. Klinický soubor pacientů se syndromem naMKP byl rekrutován v tomto Kognitivním centru. Kontrolní soubory kognitivně zdravých jedinců tvořili dobrovolníci oslovení prostřednictvím inzerátů a v jedné studii dobrovolníci ze studie NANOK díky spolupráci s jejími hlavními řešiteli MUDr. Miloslavem Kopečkem, Ph.D. a PhDr. Hanou Georgi, Ph.D.

Během doktorského studia jsem se věnovala neuropsychologickému vyšetřování pacientů a dobrovolníků v Neuropsychologické laboratoři Jiřího Diamanta 1. LF UK

a VFN pod vedením mého školitele, doc. Mgr. Ondřeje Bezdíčka, Ph.D., a také v Kognitivním centru 2. LF UK a FN Motol pod vedením Mgr. Tomáše Nikolaie, Ph.D. a doc. MUDr. Martina Vyhnálka, Ph.D. Podílela jsem se na tvorbě syndromologických, popřípadě klinických diagnóz a v rámci psaní článků, které jsou předmětem této disertační práce jsem se podílela na tvorbě hypotéz, statistických analýz dat, interpretaci výsledků a psaní publikovaných textů. Výsledky dílčích studií jsem průběžně prezentovala na tuzemských a zahraničních konferencích.

## 7 Diskuse

### 7.1 Diskuse výsledků studií 1 a 2

První a druhá studie se věnují detekčnímu potenciálu screeningových testů kognice u pacientů s PN a první studie navíc představuje normativní data testu FAB pro českou populaci dospělých osob. Třetí studii jsme se rozhodli prezentovat odděleně, jelikož výzkumný klinický soubor tvoří jiní pacienti, jedinci se syndromologickou diagnózou naMKP.

V první prezentované studii, **Frontal Assessment Battery in Parkinson's disease: Validity and morphological correlates**, a ve druhé studii, **Test the Best: Classification Accuracies of Four Cognitive Rating Scales for Parkinson's Disease Mild Cognitive Impairment**, jsme porovnávali klasifikační přesnost screeningových testů kognice. První studie analyzuje pouze test FAB, zatímco druhá porovnává potenciál čtyř screeningových testů pro detekci PN-MKP na stejné kohortě PN pacientů. Pro komparaci byla zařazena skupina PN-MKP, PN bez deficitu a také skupina kognitivně zdravých dobrovolníků. Pokud je nám známo, jedná se o první studii, která do komparativní analýzy zahrnuje čtyři screeniny a zároveň definuje klinický soubor na základě zlatého standardu, tj. úrovně II dle aktuálně platných mezinárodních doporučení MDS pro diagnostiku PN-MKP (Litvan et al., 2012). Do studie byl vybrán MMSE jakožto nejčastěji administrovaný screening kognitivních poruch v České republice (Folstein et al., 1975; Rusina, Sheardová, & Vališ; Stepankova et al., 2015). Dále dva testy celkové kognitivní výkonnosti doporučené k diagnostice PN-MKP na úrovni I (Litvan et al., 2012), tj. Montrealský kognitivní test (MoCA) a Mattisova škála demence, 2. vydání (DRS-2). Obě metody jsou pro screening PN-MKP v klinické praxi v České republice již zavedené (Bezdicek et al., 2015; Bezdicek et al., 2014). Tento výběr podporuje i nedávná přehledová studie, která porovnává testy pro screening kognitivního deficitu u PN a rozlišuje metody „doporučené“, „doporučené s výhradami“, „navrhované“ a „uvedené“. MoCA a DRS-2 (resp. DRS) byly v tomto přehledovém článku označeny jako doporučené (Skorvanek et al., 2018). A čtvrtým testem zařazeným do studie byla Škála frontálního chování (FAB) sestavená pro zhodnocení kognitivního a behaviorálního dysexekutivního syndromu, která pro svou

obsahovou validitu a rychlou administraci může být přínosem pro rychlé zhodnocení dysexekutivního syndromu (Dubois et al., 2000). Mezi další metody doporučené MDS k diagnostice PN-MKP na úrovni I (Litvan et al., 2012) a vyvinuté speciálně pro screening kognitivních funkcí u PN patří: Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS) a Scales for Outcomes of Parkinson's Disease-Cognition (SCOPA-COG). PD-CRS byl také doporučen pro screening kognitivního deficitu u PN v přehledové studii M. Skorvanka a kol. (2018) a prezentuje dobré psychometrické charakteristiky (Pagonabarraga et al., 2008). Zatímco SCOPA-COG byl v přehledové studii M. Skorvanka a kol. (2018) doporučen s výhradami, zejména kvůli svému převažujícímu zaměření na vyšetření paměti, zatímco pozornost a pracovní paměť jsou pokryty minimálně, ačkoliv jejich narušení je u PN časté. PD-CRS a SCOPA-COG nebyly do našich studií vybrány, jejich negativem je obtížné zavedení do klinické praxe pro náročnost zaškolení a delší dobu administrace, která často přesahuje možnosti každodenní běžné lékařské péče (Bezdíček, 2019; Litvan et al., 2012; Marinus et al., 2003). Dalším důvodem byl časový rozsah vyšetření v tomto designu, kdy čtyři screeningové testy nám přišly jako maximum (s PD-CRS a SCOPA-COG by jich bylo šest spolu se standardní baterií pro PN-MKP).

Dále jsme ukázali, že MoCA je screeningový test kognice s nejlepším detekčním potenciálem pro PN-MKP mezi vybranými testy. Za optimální dělicí skór pro rozlišení PN-MKP od PN bez deficitu považujeme 25 bodů, což je nejvyšší skór dosahující alespoň 80 % senzitivity (84 %), jakožto minimální hodnoty doporučované pro screeningové testy kognice (Larner, 2013b). Při uvedeném dělicím skóru dosahuje test specificity 67 %, která zvyšuje riziko chyby I. druhu, tedy riziko označení kognitivně zdravých PN pacientů za osoby s kognitivním deficitem. Pokud snížíme dělicí skór o jeden bod, to znamená 24 bodů, dojde ke snížení senzitivity z 84 % na 78 %, ale specificita se zvýší z 67 % na 79 %, což může být užitečné pro zvýšení diagnostické jistoty. Naše výsledky jsou v souladu s některými publikovanými studiemi, jiné se liší. J. Dalrymple-Alford a kol. (2010) srovnávali diskriminační validitu MoCA, MMSE a SCOPA-COG pro screening PN-MKP mezi kohortou PN pacientů, kde MoCA také prokázal nejvyšší klasifikační přesnost. Za dělicí skór zvolili 25 bodů, který dosahoval senzitivity 90 % a specificity 75 %. V další studii S. Hoops a kol. (2009) porovnávali

validitu MoCA a MMSE, opět s lepšími výsledky pro MoCA, a doporučili dělicí skór pro screening PN-MKP 26 bodů, senzitivita 83 % a specifická 53 %. Syndromologická diagnóza MKP byla v obou uvedených zahraničních studiích postavena na narušení alespoň 2 měřítek v jedné z pouze 4 vyšetřovaných kognitivních domén, žádná ze studií použila pro klasifikaci PN-MKP diagnostická kritéria na úrovni II (Litvan et al., 2012), která byla dodržena v naší práci. Napříč studii dosahoval MoCA suboptimální specifický při zvoleném dělicím skóru dosahující alespoň 80 % senzitivity pro screening PN-MKP, a tudíž riziko zařazení falešně pozitivních případů je poměrně vysoké. Závěry uvedených validačních studií se proto shodují, že v případě pozitivního nálezu je vhodné navázat komplexním neuropsychologickým vyšetřením pro potvrzení a také pro specifikaci syndromu mírné kognitivní poruchy.

V obou uvedených studiích jsme se zaměřili také na detekční potenciál testu FAB. Tato škála nepatří mezi metody zařazené na seznam doporučených testů celkové kognitivní výkonnosti při diagnostice PN-MKP na úrovni I (Litvan et al., 2012), ačkoliv studie potvrdily senzitivitu škály FAB pro dysexekutivní syndrom u PN-MKP a u PN bez syndromu demence (Biundo et al., 2013; Lima et al., 2008). Na rozdíl od naší studie prezentované v této disertační práci, uvedené zahraniční studie nepoužily pro klasifikaci PN-MKP aktuální diagnostická kritéria na úrovni II (Litvan et al., 2012) nebo opomněly zařadit skupinu PN bez deficitu a poskytnout tak informaci o srovnání výkonu dvou klinických skupin PN-MKP a PN bez deficitu. Limitem testu FAB je jeho obsahová validita, jelikož hodnotí pouze exekutivní funkce a zaměřenou pozornost (Dubois et al., 2000; Skorvanek et al., 2018), na druhou stranu, narušení právě v těchto oblastech je typickým projevem kognitivního deficitu u pacientů s PN. Pro rozlišení PN-MKP od PN bez deficitu jsme zvolili 15 bodů (senzitivita 78 % a specifická 76 %), tedy 15 a méně bodů mělo v souboru PN-MKP 78 % pacientů a více než 15 bodů mělo v souboru PN bez deficitu 76 % osob. Při zvýšení dělicího skóru o jeden bod, tj. na 16 bodů, došlo ke zvýšení senzitivity, ale zároveň k výraznému poklesu specifický, a to dle studie **Frontal Assessment Battery in Parkinson's disease: Validity and morphological correlates** na 84 %, resp. 56 %; a dle studie **Test the Best: Classification Accuracies of Four Cognitive Rating Scales for Parkinson's Disease Mild Cognitive Impairment** na 84 %, resp. 45 %. Podle našich výsledků dosahuje FAB vysoké diskriminační validity,

jen o méně horší než DRS-2 pro rozlišení PN-MKP od PN bez deficitu. V případě rozlišení PN-MKP od kognitivně zdravých jsou výsledky také srovnatelné s MoCA a DRS-2 (Tabulka č. 6). Test FAB je navíc v porovnání s MoCA, DRS-2 a také PD-CRS a SCOPA-COG (tj. všechny čtyři testy doporučené pro diagnostiku PN-MKP na úrovni I) nejméně časově náročný pro administraci, ca. 3–5 minut. Na základě našich výsledků se zdá, že FAB by mohl být kandidátem k zařazení mezi testy kognitivní výkonnosti pro vyšetření PN-MKP na úrovni I.

Ve studii **Frontal Assessment Battery in Parkinson's disease: Validity and morphological correlates** jsme potvrdili významný vliv věku a vzdělání, ale nikoliv pohlaví, na výkon v testu FAB, což je v souladu se zahraničními studii (Appollonio et al., 2005; Benke et al., 2013; Kim et al., 2010) a předložili jsme dosud jediné údaje o rozložení skóru FAB v české populaci dospělých osob. Výhodou naší studie oproti zahraničním je, že poskytuje normativní data jak pro starší, tak pro mladší věkovou skupinu (24–64 let). Tato data mohou být užitečná pro rychlé zhodnocení a porovnání výkonu pacientů s lézemi v oblasti frontálních laloků, které jsou věkově neomezené, a které se projevují dysexekutivním syndromem mimo jiné. Důležitost použití standardizovaných norem u kognitivních testů potvrzují výzkumy zabývající se vývojem exekutivní výkonnosti během života. Gary R. Turner a Nathan Spreng (2012) popisují přirozený pokles u zdravé populace po 7. dekádě života, zejména v oblasti inhibice, plánování, kognitivní flexibility a také zaměřené pozornosti, některými zařazované mezi exekutivní funkce. A proporcčně ke zvyšujícímu se věku dochází k dalšímu poklesu výkonu (Jurado & Rosselli, 2007).

## 7.2 Diskuse výsledků studie 3

Ve studii **The reliability of clock drawing test scoring systems modeled on the normative data in healthy aging and nonamnestic mild cognitive impairment** jsme se zaměřili na kvantifikaci shody v hodnocení výkonu v testu hodin mezi třemi nezávislými posuzovateli (inter-rater reliabilita) u třech skórovacích systémů. Pro posouzení inter-rater reliability jsme využili tři skupiny participantů: skupina kognitivně nepostížených kontrol,  $n = 390$ ; naMKP,  $n = 48$ ; obě skupiny dohromady,  $n = 438$ ). Počtem hodnotitelů a počtem participantů v této studii jsme výrazně převýšili doposud

publikované příspěvky na toto téma (Ehreke et al., 2011; Fuzikawa, Lima- Costa, Uchoa, Barreto, & Shulman, 2003; Jørgensen, Kristensen, Waldemar, & Vogel, 2015; Seigerschmidt, Mösch, Siemen, Förstl, & Bickel, 2002; Storey, Rowland, Basic, & Conforti, 2001). U nejstaršího a krátkého skórovacího systému K. Shulmana a kol. (1993, 1986) byla inter-rater reliabilita dobrá,  $r > 0,7$  ve všech skupinách participantů, podobně jako v jiných studiích (Rubínová et al., 2014; Shulman et al., 1993). A u dvou komplexních skórovacích systémů byla inter-rater reliabilita velmi dobrá,  $r > 0,85$  ve všech skupinách participantů, podobně jako v jiných studiích (Cohen et al., 2000; Rubínová et al., 2014). Rozdíl mezi jednoduchými a komplexními skórovacími systémy je v množství jevů a detailů hodin, které posuzovatel hodnotí.

Ve třetí prezentované studii jsme popsali, že rostoucí věk u starších osob snižuje výkon v testu hodin. Tento výsledek je v souladu se zahraničními normativními studiiemi u starších osob (Freedman et al., 1994; Hubbard et al., 2008). Nedávné příspěvky navíc popsaly, že k významnému poklesu ve výkonu dochází zejména mezi 70 a 80 lety (Bozikas et al., 2008; Caffarra et al., 2011; Jurado & Rosselli, 2007; Sugawara et al., 2010; Wardill & Anderson, 2008). Tento trend byl pozorován i v naší studii, a to mezi 75 a 79 rokem napříč všemi skórovacími systémy, což se projevilo ve stratifikaci participantů do dvou věkových skupin pro prezentaci normativních dat: 61–74 a 75–94 let. Naše výsledky dále ukázaly významný vliv vzdělání na výkon v testu hodin, což je v souladu s výsledky některých zahraničních normativních studií (Bozikas et al., 2008; Hubbard et al., 2008; Lourenço et al., 2008), ale v rozporu s italskou studií (Caffarra et al., 2011), která nezaznamenala vliv vzdělání na výkon. Tento spíše ojedinělý jev může být ovlivněn nízkým počtem participantů v italské studii. Drobné rozdíly ve výsledcích mohou být také ovlivněny různými způsoby stratifikace participantů podle vzdělání, některé studie rozlišují vyšší a nižší (Hubbard et al., 2008; Mazancova et al., 2017), zatímco jiné vychází z celkového počtu let strávených ve škole (Bozikas et al., 2008; Caffarra et al., 2011; Sugawara et al., 2010). Ve výkonu mezi muži a ženami jsme nepozorovali žádné významné rozdíly, podobně jako řecká studie V. Bozikase a kol. (2008). Ovšem ve dvou studiích s testem hodin ve variantě bez předkresleného kruhu byl rozdíl mezi pohlavími popsán (Stewart, Richards, Brayne, & Mann, 2001; Sugawara et al., 2010). Pro české prostředí jsme prezentovali dosud jediné



údaje o rozložení skóru testu hodin v populaci starších osob, a to u třech skórovacích systémů, zahrnující jak velmi krátký skórovací systém (0–5 bodů, Shulman et al., 1993, 1986), tak dva detailnější systémy modifikované pro verzi s předkresleným kruhem (0–16 bodů, Babins et al., 2008; 0–17 bodů, Cohen et al., 2000). Na vzorku kognitivně zdravých participantů jsme zaznamenali efekt stropu, tzn. velká část participantů z této skupiny skórovala vysoký a velmi vysoký počet bodů, což bývá viděno u jednoduchých kognitivních testů (Ratcliff, Dodge, Birzescu, & Ganguli, 2003). Zároveň jsme pozorovali, že pouze část kontrol dokázala splnit úkol zcela bez chyby (tj. s nejvyšším možným počtem bodů), zejména v případě dvou detailnějších skórovacích systémů. Konkrétně u Cohenova skórovacího systému dosáhlo plného počtu bodů 25 (6,4 %) kognitivně nepostižených osob z 390 a u Babinsova skórovacího systému pouze 2 (0,5 %) jedinci z 390. A na druhou stranu jsme také zaznamenali výskyt velmi nízkých skóru, konkrétně u Cohenova skórovacího systému 7–10 bodů (minimální zaznamenaný skór byl 7 bodů) z celkových 17 bodů dosáhlo 6,4 % kognitivně nepostižených osob a u Babinsova skórovacího systému 4–10 bodů z celkových 16 bodů (minimální zaznamenaný skór byl 4 body) získalo 16,7 % osob. Na základě těchto zjištění usuzujeme na poměrně vysokou variabilitu ve výkonu v testu hodin u starší populace, což připomíná důležitost využití normativních dat pro objektivní vyhodnocení výkonu v testu hodin.

V klinické části jsme replikovali nedávnou studii E. Rubinové a kol. (2014) a analyzovali diskriminační validitu testu hodin mezi skupinou pacientů s MKP a skupinou kognitivně nepostižených věkově a vzdělanostně vázaných osob. Klinický soubor tvořili pacienti s neamnestickou MKP (naMKP), na rozdíl od zmíněné původní studie, která zahrnuje pacienty s amnestickou MKP. Skupina naMKP byla do našich analýz zařazena, jelikož u tohoto subtypu MKP dominuje narušení v exekutivních a/nebo zrakově-konstruktivních a zrakově-prostorových funkcích, což jsou oblasti kognice zásadní pro dobrý výsledek v testu hodin. Ukázali jsme, že test hodin ve všech třech skórovacích systémech rozlišuje mezi naMKP a kontrolní skupinou, zatímco ve studii E. Rubinové a kol. (2014) rozlišovaly pouze detailnější skórovací systémy (Babins et al., 2008; Cohen et al., 2000). V komplexnějších systémech jsou části hodin podrobně a jednoznačně popsány a jejich použití je přitom časově téměř stejně náročné

jako krátký Shulmanův systém. Pro analýzu detekčního potenciálu testu hodin jsme stanovili dělicí skóry skórovacích systémů odpovídající screeningovému testu, tzn. minimálně 80 % senzitivity. Dle našich výsledků všechny zvolené dělicí skóry dosahovaly nízkých hodnot specifity, což v klinické praxi vede ke zvýšenému riziku chyby I. druhu. S podobnými výsledky se ve své studii E. Rubinova a kol. (2014) vypořádala tím, že popsala psychometricky podložené zvýšení diagnostické jistoty kombinovaného skóru přidáním MMSE k testu hodin skórovaném komplexními skórovacími systémy. Porovnání našich výsledků s dalšími studii je komplikované vzhledem k tomu, že existuje několik verzí testu hodin a mnoho odlišných skórovacích systémů napříč studii.

## 8 Závěry

### 8.1 Dosažené cíle vzhledem k hypotézám

Hypotéza<sub>1</sub>: Potvrdili jsme hypotézu o tom, že výkon v testu FAB u dospělých osob významně souvisí s věkem a vzděláním. Doporučujeme používat prezentovaná normativní data a psychometricky stanovené dělicí skóry pro objektivní detekci narušeného výkonu.

Hypotéza<sub>2</sub>: Přispěli jsme k validaci tří skórovacích systémů testu hodin (verze s předkresleným kruhem, čas 13:45) a potvrdili jsme velmi dobrou inter-rater reliabilitu dvou komplexních skórovacích systémů (Babins et al., 2008 a Cohen et al., 2000), u všech skupin participantů u obou systémů skórování  $r > 0,85$ . A potvrdili jsme dobrou shodu posuzovatelů u hodnocení jednoduchým skórovacím systémem (Shulman et al., 1993, 1986), u dvou ze tří skupin participantů  $r > 0,80$ .

Detailnější skórovací systémy dosahují v naší studii mírně vyšší inter-rater reliability, proto je doporučujeme v klinické praxi namísto jednoduchých skórovacích systémů, které mohou snáze podléhat subjektivnímu pohledu hodnotitele. Vzhledem k tomu, že hodnotiteli byli v naší studii neuropsychologové s klinickou zkušeností s administrací i hodnocením výkonu všemi uvedenými skórovacími systémy, doporučujeme pro zajištění objektivity zaškolení v používaném skórovacím systému.

Hypotéza<sub>3</sub>: Prokázali jsme, že výkon v testu hodin u starších osob významně souvisí s úrovní vzdělání a s věkem, ale nikoliv s pohlavím, a že variabilita ve výkonu kognitivně zdravých starších osob je vysoká. Předložili jsme proto normativní data a psychometricky stanovené dělicí skóry pro tři často užívané skórovací systémy [(Shulman et al. (1993, 1986), Babins et al. (2008) a Cohen et al. (2000)] s ohledem na věk a vzdělání. Jejich použití v klinické praxi přispěje k objektivnímu hodnocení výkonu starších osob v tomto testu.

Hypotéza<sub>4</sub>: Potvrdili jsme poměrně vysokou klasifikační přesnost MoCA na úrovni screeningu. Pro rozlišení PN-MKP od PN bez kognitivního deficitu, při dělicím skóru 25 bodů, byla senzitivita 84 % a specificita 67 %. Testy DRS-2 (dělicí skór 139 bodů) i FAB (dělicí skór 16 bodů) dosahovaly více než 80 % senzitivity, ale pouze méně než 60 % specificity.

Dále jsme potvrdili vysokou klasifikační přesnost MoCA (dělicí skór 25 bodů), DRS-2 (dělicí skór 139 bodů) i FAB (dělicí skór 16 bodů) na úrovni screeningu pro detekci PN-MKP od kognitivně zdravých kontrol. Mírně lepší výsledky jsme zaznamenali u FAB, který při dělicím skóru 16 bodů dosahoval 84 % senzitivity a 79 % specificity.

Potvrdili jsme slabší klasifikační schopnost testu MMSE v porovnání s ostatními analyzovanými screeningu. Navrhujeme zařazení testu FAB mezi testy celkové kognitivní výkonnosti pro diagnostiku PN-MKP na úrovni I, tj. úroveň orientačního vyšetření (kromě již zařazených MoCA a DRS-2).

Hypotéza<sub>5</sub>: Potvrdili jsme hypotézu, že test hodin ve třech vybraných skórovacích systémech [(Shulman et al. (1993, 1986), Babins et al. (2008) a Cohen et al. (2000)] rozliší mezi skupinou naMKP a věkově a vzdělanostně vázanou skupinou kognitivně zdravých kontrol. Ovšem stanovené dělicí skóry pro screeningové testy dosahovaly nízkých hodnot specificity, proto při pozitivních nálezech testu hodin doporučujeme ověřit komplexním neuropsychologickým vyšetřením.

## **8.2 Shrnutí závěrů studií**

V disertační práci jsme se zaměřili na analýzu detekčního potenciálu vybraných screeningových testů kognitivního výkonu. Ve studii 1 a 2 jsme validovali část metod doporučených pro orientační zhodnocení kognitivní výkonnosti u PN-MKP podle mezinárodních doporučení MDS (Litvan et al., 2012), tj. Montrealský kognitivní test (MoCA) a Mattisova škála demence, 2. vydání (DRS-2). Navíc jsme nabídli zařazení Škály frontálního chování (FAB) mezi tyto metody a poskytli normativní data pro tento test umožňující objektivní ohodnocení výkonu založené na vědeckých důkazech (evidence-based). Test FAB nabízí v porovnání s ostatními metodami výhodu – jedná se

o tzv. public domain test, a proto k jeho používání není potřeba nákup licence či kurzu k zaškolení (na rozdíl od MoCA i DRS-2), a navíc ani nákup pomůcek k jeho administraci (na rozdíl od DRS-2). Dále jsme zaznamenali slabou diskriminační validitu nejčastěji užívaného screeningového testu v České republice, Mini-Mental State Examination (MMSE), a to konkrétně pro detekci PN-MKP. Ve studii 3 jsme navíc validovali test hodin pro použití u pacientů s naMKP bez ohledu na etiologii onemocnění, které kognitivní poruchu způsobuje. Námi prezentované výsledky by mohly přispět klinikům do procesu stanovení diagnózy založené na důkazech a k diagnosticko-diferenciálnímu usuzování v prostředí běžné lékařské praxe českých nemocnic a psychiatrických či neurologických ambulancí.

## 9 Použitá literatura

- Aarsland, D., Brønnick, K., & Fladby, T. (2011). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 11(4), 371-378.
- Aarsland, D., Brønnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., . . . Allcock, L. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: A multicenter pooled analysis. *Neurology*, 75(12), 1062-1069.
- Aarsland, D., Creese, B., Politis, M., Chaudhuri, K. R., Weintraub, D., & Ballard, C. (2017). Cognitive decline in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, 13(4), 217-231.
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., . . . Petersen, R. C. (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 and Dementia*, 7(3), 270-279.
- Alvarez, J. A., & Emory, E. (2006). Executive function and the frontal lobes: A meta-analytic review. *Neuropsychology Review*, 16(1), 17-42.
- Anderson, P. J. (2008). Towards a developmental model of executive function. In V. Anderson, R. Jacobs, & P. J. Anderson (Eds.), *Executive Functions and the Frontal Lobes: A Lifespan Perspective* (pp. 3-21). New York, NY: Taylor & Francis.
- Appollonio, I., Leone, M., Isella, V., Piamarta, F., Consoli, T., Villa, M., . . . Nichelli, P. (2005). The Frontal Assessment Battery (FAB): Normative values in an Italian population sample. *Neurological Sciences*, 26(2), 108-116.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. *Psychology of Learning and Motivation*, 2(4), 89-195.
- Babins, L., Slater, M.-E., Whitehead, V., & Chertkow, H. (2008). Can an 18-point clock-drawing scoring system predict dementia in elderly individuals with mild cognitive impairment? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(2), 173-186.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 417-423.
- Bahrack, H. (1984). Memory of people. *Everyday Memory, Action and Absent-mindedness*, 19-34.
- Balota, D. A., Dolan, P. O., & Duchek, J. M. (2000). Memory changes in healthy young and older adults. *The Oxford handbook of memory*, 395-410.
- Barkley, R. A. (2012). *Executive functions: What they are, how they work, and why they evolved*. New York, NY: The Guilford Press.
- Bartos, A., & Fayette, D. (2018). Validation of the Czech Montreal cognitive assessment for mild cognitive impairment due to Alzheimer disease and Czech norms in 1,552 elderly persons. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 46(5-6), 335-345.
- Bartoš, A., Martínek, P., & Řířpová, D. (2010). Dotazník Bristolská škála aktivit denního života BADLS-CZ pro hodnocení pacientů s demencí. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 73(106), 673-677.

- Beato, R., Amaral-Carvalho, V., Guimarães, H. C., Tumas, V., Souza, C. P., Oliveira, G. N. d., & Caramelli, P. (2012). Frontal assessment battery in a Brazilian sample of healthy controls: Normative data. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 70(4), 278-280.
- Benke, T., Karner, E., & Delazer, M. (2013). FAB-D: German version of the frontal assessment battery. *Journal of Neurology*, 260(8), 2066-2072.
- Bernstein, I. H., Lacritz, L., Barlow, C. E., Weiner, M. F., & DeFina, L. F. (2011). Psychometric evaluation of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in three diverse samples. *Clinical Neuropsychologist*, 25(1), 119-126.
- Bezdicek, O., Michalec, J., Nikolai, T., Havránková, P., Roth, J., Jech, R., & Růžička, E. (2015). Clinical validity of the Mattis Dementia Rating Scale in differentiating mild cognitive impairment in Parkinson's disease and normative data. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 39(5-6), 303-311.
- Bezdicek, O., Motak, L., Axelrod, B. N., Preiss, M., Nikolai, T., Vyhnalek, M., . . . Ruzicka, E. (2012). Czech version of the Trail Making Test: Normative data and clinical utility. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 27(8), 906-914.
- Bezdicek, O., Nikolai, T., Michalec, J., Růžička, F., Havránková, P., Roth, J., . . . Růžička, E. (2017). The diagnostic accuracy of Parkinson's disease mild cognitive impairment battery using the movement disorder society task force criteria. *Movement Disorders Clinical Practice*, 4(2), 237-244.
- Bezdicek, O., Ruzička, F., Mazancova, A. F., Roth, J., Dusek, P., Mueller, K., . . . Jech, R. (2017). Frontal Assessment Battery in Parkinson's disease: Validity and morphological correlates. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(8), 675-684.
- Bezdicek, O., Stepankova, H., Moták, L., Axelrod, B. N., Woodard, J. L., Preiss, M., . . . Poreh, A. (2014). Czech version of Rey Auditory Verbal Learning test: Normative data. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 21(6), 693-721.
- Bezdicek, O., Stepankova, H., Novakova, L. M., & Kopecek, M. (2016). Toward the processing speed theory of activities of daily living in healthy aging: Normative data of the Functional Activities Questionnaire. *Aging Clinical and Experimental Research*, 28(2), 239-247.
- Bezdicek, O., Sulc, Z., Nikolai, T., Stepankova, H., Kopecek, M., Jech, R., & Růžička, E. (2017). A parsimonious scoring and normative calculator for the Parkinson's disease mild cognitive impairment battery. *Clinical Neuropsychologist*, 31(6-7), 1231-1247.
- Bezdiček, O. (2019). *Kognitivní porucha a funkční konektivita mozku u Parkinsonovy nemoci*. Praha, 2019. 114 s. Habilitační práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd.
- Bezdiček, O., Balabánová, P., Havránková, P., Štochl, J., Roth, J., & Růžička, E. (2010). Srovnání české verze Montrealského kognitivního testu s Mini- Mental State pro stanovení kognitivního deficitu u Parkinsonovy nemoci. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 73/106(2), 150-156.
- Bezdiček, O., Nikolai, T., Michalec, J., Harsa, P., & Kališová, L. (2015). Komplexní posouzení kognitivních funkcí u nemocných schizofrenií-česká verze standardizovaného nástroje MATRICS. *Česká a Slovenská Psychiatrie*, 111(2), 79-86.

- Biundo, R., Weis, L., Facchini, S., Formento-Dojot, P., Vallelunga, A., Pilleri, M., & Antonini, A. (2014). Cognitive profiling of Parkinson disease patients with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinsonism and Related Disorders, 20*(4), 394-399.
- Biundo, R., Weis, L., Pilleri, M., Facchini, S., Formento-Dojot, P., Vallelunga, A., & Antonini, A. (2013). Diagnostic and screening power of neuropsychological testing in detecting mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission, 120*(4), 627-633.
- Borland, E., Nägga, K., Nilsson, P. M., Minthon, L., Nilsson, E. D., & Palmqvist, S. (2017). The Montreal Cognitive Assessment: Normative data from a large Swedish population-based cohort. *Journal of Alzheimer's disease, 59*(3), 893-901.
- Bozikas, V., Giazkoulidou, A., Hatzigeorgiadou, M., Karavatos, A., & Kosmidis, M. (2008). Do age and education contribute to performance on the clock drawing test? Normative data for the Greek population. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 30*(2), 199-203.
- Braak, H., Del Tredici, K., Bratzke, H., Hamm-Clement, J., Sandmann-Keil, D., & Rüb, U. (2002). Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *Journal of Neurology, 249*(3), iii1-iii5.
- Bravo, G., & Hébert, R. (1997). Age-and education-specific reference values for the Mini-Mental and modified Mini-Mental State Examinations derived from a non-demented elderly population. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 12*(10), 1008-1018.
- Brazdil, M., Ruta, V., & Sobotka, M. (1995). Česká verze Mini-Mental State testu. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie, 58*, 244-245.
- Brennan, L., Siderowf, A., Rubright, J. D., Rick, J., Dahodwala, N., Duda, J. E., . . . Rennert, L. (2016). Development and initial testing of the Penn Parkinson's Daily Activities Questionnaire. *Movement Disorders, 31*(1), 126-134.
- Brodaty, H., & Moore, C. M. (1997). The Clock Drawing Test for dementia of the Alzheimer's type: A comparison of three scoring methods in a memory disorders clinic. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 12*(6), 619-627.
- Broeders, M., De Bie, R., Velseboer, D. C., Speelman, J. D., Muslimovic, D., & Schmand, B. (2013). Evolution of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology, 81*(4), 346-352.
- Bucks, R. S., Ashworth, D., Wilcock, G., & Siegfried, K. (1996). Assessment of activities of daily living in dementia: Development of the Bristol Activities of Daily Living Scale. *Age and Ageing, 25*(2), 113-120.
- Caffarra, P., Gardini, S., Zonato, F., Concari, L., Dieci, F., Copelli, S., . . . Venneri, A. (2011). Italian norms for the Freedman version of the Clock Drawing Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 33*(9), 982-988.
- Cacho, J., García-García, R., Fernández-Calvo, B., Gamazo, S., Rodríguez-Pérez, R., Almeida, A., & Contador, I. (2005). Improvement pattern in the clock drawing test in early Alzheimer's disease. *European Neurology, 53*(3), 140-145.



- Castiglioni, S., Pelati, O., Zuffi, M., Somalvico, F., Marino, L., Tentorio, T., & Franceschi, M. (2006). The frontal assessment battery does not differentiate frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22(2), 125-131.
- Climent-Martínez, G., Luna-Lario, P., Bombín-González, I., Cifuentes-Rodríguez, A., Tirapu-Ustárroz, J., & Díaz-Orueta, U. (2014). Evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas mediante realidad virtual. *Revue Neurologique*, 58(10), 465-475.
- Cohen, M. J., Ricci, C. A., Kibby, M. Y., & Edmonds, J. E. (2000). Developmental progression of clock face drawing in children. *Child Neuropsychology*, 6(1), 64-76.
- Critchley, M. (1953). *The Parietal Lobes*. New York, NY: The Hafner Press.
- Cullen, B., O'Neill, B., Evans, J. J., Coen, R. F., & Lawlor, B. A. (2007). A review of screening tests for cognitive impairment. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 78(8), 790-799.
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44(12), 2308-2308.
- Dalrymple-Alford, J., MacAskill, M., Nakas, C., Livingston, L., Graham, C., Crucian, G., . . . Wells, S. (2010). The MoCA: Well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 75(19), 1717-1725.
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135-168.
- Dubois, B., Burn, D., Goetz, C., Aarsland, D., Brown, R. G., Broe, G. A., . . . Gauthier, S. (2007). Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: Recommendations from the movement disorder society task force. *Movement Disorders*, 22(16), 2314-2324.
- Dubois, B., Padovani, A., Scheltens, P., Rossi, A., & Dell'Agnello, G. (2016). Timely diagnosis for Alzheimer's disease: A literature review on benefits and challenges. *Journal of Alzheimer's Disease*, 49(3), 617-631.
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, 55(11), 1621-1626.
- Dušek, L., Pavlík, T., Jarkovský, J., & Koptíková, J. (2011). Analýza dat v neurologii XXVIII. Hodnocení diagnostických testů–křivky ROC. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 74/107(4), 493-499.
- Ehreke, L., Luck, T., Luppá, M., König, H.-H., Villringer, A., & Riedel-Heller, S. G. (2011). Clock Drawing Test–screening utility for mild cognitive impairment according to different scoring systems: Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA 75+). *International Psychogeriatrics*, 23(10), 1592-1601.
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., . . . Gauthier, S. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(12), 1689-1707.
- Europe, A. (2019). Dementia in Europe Yearbook 2019: Estimating the prevalence of dementia in Europe. *Alzheimer Europe*.
- Eysenck, M. W., & Keane, M. T. (2010). *Cognitive Psychology: A Student's Handbook*. 6th. New York, NY: Psychology Press.

- Flicker, C., Ferris, S. H., & Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: Predictors of dementia. *Neurology*, *41*(7), 1006-1006.
- 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. *Journal of Psychiatric Research*, *12*(3), 189-198.
- Freedman, M., Leach, L., Kaplan, E., Shulman, K., & Delis, D. C. (1994). *Clock Drawing: A Neuropsychological Analysis*. New York, NY: Oxford University Press.
- Fuster, J. M. (2000). Executive frontal functions. *Experimental Brain Research*, *133*(1), 66-70.
- Fuzikawa, C., Lima-Costa, M. F., Uchoa, E., Barreto, S. M., & Shulman, K. (2003). A population based study on the intra and inter-rater reliability of the clock drawing test in Brazil: The Bambuí Health and Ageing Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *18*(5), 450-456.
- Galtier, I., Nieto, A., Lorenzo, J. N., & Barroso, J. (2019). Subjective cognitive decline and progression to dementia in Parkinson's disease: A long-term follow-up study. *Journal of Neurology*, *266*(3), 745-754.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., . . . Chertkow, H. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet*, *367*(9518), 1262-1270.
- Godefroy, O., Azouvi, P., Robert, P., Roussel, M., LeGall, D., Meulemans, T., & Behalf of the Groupe de Réflexion sur l'Evaluation des Fonctions Exécutives Study Group (2010). Dysexecutive syndrome: Diagnostic criteria and validation study. *Annals of Neurology*, *68*(6), 855-864.
- Goldman, J. G., Holden, S., Bernard, B., Ouyang, B., Goetz, C. G., & Stebbins, G. T. (2013). Defining optimal cutoff scores for cognitive impairment using Movement Disorder Society Task Force criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *28*(14), 1972-1979.
- Goodale, M. A., & Milner, A. D. (1992). Separate visual pathways for perception and action. *Trends in Neurosciences*, *15*(1), 20-25.
- Hely, M. A., Reid, W. G., Adena, M. A., Halliday, G. M., & Morris, J. G. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders*, *23*(6), 837-844.
- Honzák, M. V. (2014). Mírná kognitivní porucha – víme již více?. *Psychiatrie pro praxi*, *11*(2), 74-77.
- Hoops, S., Nazem, S., Siderowf, A., Duda, J., Xie, S., Stern, M., & Weintraub, D. (2009). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*, *73*(21), 1738-1745.
- Hubbard, E. J., Santini, V., Blankevoort, C. G., Volkens, K. M., Barrup, M. S., Byerly, L., . . . Green, R. C. (2008). Clock drawing performance in cognitively normal elderly. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *23*(3), 295-327.
- Hughes, A., Ben-Shlomo, Y., Daniel, S., & Lees, A. (1992). UK Parkinson's disease Society brain bank clinical diagnostic criteria. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *55*(181), e4.
- 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 and Psychiatry*, 55(3), 181-184.
- Hurtado-Pomares, M., Carmen Terol-Cantero, M., Sánchez-Pérez, A., Peral-Gómez, P., Valera-Gran, D., & Navarrete-Muñoz, E. M. (2018). The frontal assessment battery in clinical practice: A systematic review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 33(2), 237-251.
- Chan, R. C., Shum, D., Touloupoulou, T., & Chen, E. Y. (2008). Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(2), 201-216.
- Chelune, G. J. (2010). Evidence-based research and practice in clinical neuropsychology. *Clinical Neuropsychologist*, 24(3), 454-467.
- Isella, V., Mapelli, C., Morielli, N., De Gaspari, D., Siri, C., Pezzoli, G., . . . Picchi, L. (2013). Validity and metric of MiniMental Parkinson and MiniMental State Examination in Parkinson's disease. *Neurological Sciences*, 34(10), 1751-1758.
- Ismail, Z., Rajji, T. K., & Shulman, K. I. (2010). Brief cognitive screening instruments: An update. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(2), 111-120.
- Jak, A. J., Bondi, M. W., Delano-Wood, L., Wierenga, C., Corey-Bloom, J., Salmon, D. P., & Delis, D. C. (2009). Quantification of five neuropsychological approaches to defining mild cognitive impairment. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(5), 368-375.
- Janelidze, M., Mikeladze, N., Bochorishvili, N., Dzagnidze, A., Kapanidze, M., Mikava, N., . . . Shiukashvili, N. (2017). Validity of the Georgian Montreal cognitive assessment for the screening of mild cognitive impairment and dementia. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 32(1), 36-40.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 79(4), 368-376.
- Jessen, F., Amariglio, R. E., Van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., . . . Van Der Flier, W. M. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 10(6), 844-852.
- Jiráček, R., & Koukolík, F. (2004). *Dementia. Neurobiologie, klinický obraz, terapie*. Praha: Galén.
- Jones, R. N., & Gallo, J. J. (2000). Dimensions of the Mini-Mental State Examination among community dwelling older adults. *Psychological Medicine*, 30(3), 605-618.
- Jørgensen, K., Kristensen, M. K., Waldemar, G., & Vogel, A. (2015). The six-item Clock Drawing Test—reliability and validity in mild Alzheimer's disease. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 22(3), 301-311.
- Jungwirth, S., Zehetmayer, S., Hinterberger, M., Tragl, K., & Fischer, P. (2012). The validity of amnesic MCI and non-amnesic MCI at age 75 in the prediction of Alzheimer's dementia and vascular dementia. *International Psychogeriatrics*, 24(6), 959-966.
- Jurado, M. B., & Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: A review of our current understanding. *Neuropsychology Review*, 17(3), 213-233.

- Jurica, P. J., Leitten, C. L., & Mattis, S. (2001). Dementia Rating Scale-2 (DRS-2): Professional Manual. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *19*(1), 145-147.
- Katsarou, Z., Bostantjopoulou, S., Zikouli, A., Kazazi, E., Kafantari, A., Tsipropoulou, V., . . . Peitsidou, E. (2010). Performance of Greek demented and nondemented subjects on the Greek version of the Mattis Dementia Rating Scale. A validation study. *International Journal of Neuroscience*, *120*(11), 724-730.
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2010). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, *9*(12), 1200-1213.
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2013). Cognitive impairment in Parkinson's disease: The dual syndrome hypothesis. *Neurodegenerative Diseases*, *11*(2), 79-92.
- Kim, T. H., Huh, Y., Choe, J. Y., Jeong, J. W., Park, J. H., Lee, S. B., . . . Woo, J. I. (2010). Korean version of frontal assessment battery: Psychometric properties and normative data. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *29*(4), 363-370.
- Kopeček, 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.
- Kopeček, M., Štěpánková, H., & Lukavský, J. (2013). Montrealský kognitivní test (MOCA) a MMSE–české normy. *Psychiatrie*, *17*, 54-55.
- Kopp, B., Rösser, N., Tabeling, S., Stürenburg, H. J., de Haan, B., Karnath, H.-O., & Wessel, K. (2013). Performance on the Frontal Assessment Battery is sensitive to frontal lobe damage in stroke patients. *BMC Neurology*, *13*(179), 1-10.
- Kral, V. A. (1962). Senescent forgetfulness: Benign and malignant. *Canadian Medical Association Journal*, *86*(6), 257-260.
- Langa, K. M., & Levine, D. A. (2014). The diagnosis and management of mild cognitive impairment: A clinical review. *Journal of the American Medical Association*, *312*(23), 2551-2561.
- Larner, A. J. (2012). Mini-Mental Parkinson (MMP) as a dementia screening test: Comparison with the Mini-Mental State Examination (MMSE). *Current Aging Science*, *5*(2), 136-139.
- Larner, A. J. (2013a). Conclusion: Place of Cognitive Screening Instruments: Test Characteristics and Suspected Diagnosis. In A. J. Larner (Ed.), *Cognitive Screening Instruments* (pp. 219-238). London: Springer-Verlag.
- Larner, A. J. (2013b). Introduction to Cognitive Screening Instruments: Rationale, Desiderata, and Assessment of Utility. In A. J. Larner (Ed.), *Cognitive Screening Instruments* (pp. 1-14). London: Springer-Verlag.
- Lessig, M. C., Scanlan, J. M., Nazemi, H., & Borson, S. (2008). Time that tells: Critical clock-drawing errors for dementia screening. *International Psychogeriatrics*, *20*(3), 459-470.
- Levy, R. (1994). Aging-associated cognitive decline. *International Psychogeriatrics*, *6*(1), 63-68.
- Lezak, M., Howieson, D., & Loring, D. (2012). *Neuropsychological assessment* (5th ed). New York, NY: Oxford University Press.

- Lima, C. F., Meireles, L. P., Fonseca, R., Castro, S. L., & Garrett, C. (2008). The Frontal Assessment Battery (FAB) in Parkinson's disease and correlations with formal measures of executive functioning. *Journal of Neurology*, 255(11), 1756-1761.
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., . . . Williams-Gray, C. H. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders*, 27(3), 349-356.
- Lourenço, R. A., Ribeiro-Filho, S. T., Moreira, I. d. F. H., Paradela, E. M. P., & Miranda, A. S. d. (2008). The Clock Drawing Test: Performance among elderly with low educational level. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 30(4), 309-315.
- Luck, T., Lupp, M., Briel, S., & Riedel-Heller, S. G. (2010). Incidence of mild cognitive impairment: A systematic review. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 29(2), 164-175.
- Mainland, B. J., Amodeo, S., & Shulman, K. I. (2014). Multiple clock drawing scoring systems: Simpler is better. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 29(2), 127-136.
- Mainland, B. J., & Shulman, K. I. (2013). Clock drawing test. In A. J. Larner (Ed.), *Cognitive screening instruments: A practical Approach* (pp. 79-109). New York, NY: Springer.
- Malek-Ahmadi, M., Powell, J. J., Belden, C. M., O'Connor, K., Evans, L., Coon, D. W., & Nieri, W. (2015). Age-and education-adjusted normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in older adults age 70-99. *Aging, Neuropsychology and Cognition*, 22(6), 755-761.
- Mallory, P., Cummings, J., Coffey, C., Duffy, J., Fink, M., & Lauterbach, E. (1997). Cognitive Screening instruments in neuropsychiatry: A report of the committee on research in Neuropsychiatric Association. *Journal of Neuropsychiatry*, 9(2), 189-197.
- Malloy, P. F., Cummings, J. L., Coffey, C. E., Duffy, J., Fink, M., Lauterbach, E. C., . . . Salloway, S. (1997). Cognitive screening instruments in neuropsychiatry: A report of the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9(2), 189-197.
- Marinus, J., Visser, M., Verwey, N., Verhey, F., Middelkoop, H., Stiggelbout, A., & Van Hilten, J. (2003). Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology*, 61(9), 1222-1228.
- Marras, C., Armstrong, M. J., Meaney, C. A., Fox, S., Rothberg, B., Reginold, W., . . . Zadikoff, C. (2013). Measuring mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 28(5), 626-633.
- Matteau, E., Dupré, N., Langlois, M., Provencher, P., & Simard, M. (2012). Clinical validity of the Mattis Dementia Rating Scale-2 in Parkinson disease with MCI and dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 25(2), 100-106.
- Mattila, P., Rinne, J., Helenius, H., Dickson, D. W., & Røyttä, M. (2000). Alpha-synuclein-immunoreactive cortical Lewy bodies are associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica*, 100(3), 285-290.

- Mattis, S. (1976). Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patients. In L. Bellack & T. E. Karasu (Eds.), *Geriatric Psychiatry* (pp. 77-121). New York, NY: Grune and Stratton.
- Mazancova, A. F., Nikolai, T., Stepankova, H., Kopecek, M., & Bezdicek, O. (2017). The reliability of clock drawing test scoring systems modeled on the normative data in healthy aging and nonamnesic mild cognitive impairment. *Assessment, 24*(7), 945-957.
- Mazancova, A. F., Růžička, E., Jech, R., & Bezdicek, O. (2020). Test the best: Classification accuracies of four cognitive rating scales for Parkinson's disease mild cognitive impairment. *Archives of Clinical Neuropsychology, 35*(7), 1069-1077.
- Mellor, D., Lewis, M., McCabe, M., Byrne, L., Wang, T., Wang, J., . . . Dong, S. (2016). Determining appropriate screening tools and cut-points for cognitive impairment in an elderly Chinese sample. *Psychological Assessment, 28*(11), 1345-1353.
- Meulen, E., Schmand, B., Van Campen, J., De Koning, S., Ponds, d. R., Scheltens, P., & Verhey, F. (2004). The seven minute screen: A neurocognitive screening test highly sensitive to various types of dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 75*(5), 700-705.
- Michalec, J., Bezdicek, O., Nikolai, T., Harsa, P., Jech, R., Silhan, P., . . . Shallice, T. (2017). A comparative study of Tower of London scoring systems and normative data. *Archives of Clinical Neuropsychology, 32*(3), 328-338.
- Mitchell, A. J. (2009). A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Journal of Psychiatric Research, 43*(4), 411-431.
- Mitchell, A. J. (2013). The Mini-Mental State Examination (MMSE): An update on its diagnostic validity for cognitive disorders. In A. J. Larner (Ed.), *Cognitive screening instruments. A practical approach* (pp. 15-46). London, UK: Springer.
- Miyake, A., & Friedman, N. P. (2012). The nature and organization of individual differences in executive functions: Four general conclusions. *Current Directions in Psychological Science, 21*(1), 8-14.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology, 41*(1), 49-100.
- Muslimović, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology, 65*(8), 1239-1245.
- Mystakidou, K., Tsilika, E., Parpa, E., Galanos, A., & Vlahos, L. (2007). Brief cognitive assessment of cancer patients: Evaluation of the mini-mental state examination (MMSE) psychometric properties. *Psycho-Oncology: Journal of the Psychological, Social and Behavioral Dimensions of Cancer, 16*(4), 352-357.
- Nair, A. K., Gavett, B. E., Damman, M., Dekker, W., Green, R. C., Mandel, A., . . . Jefferson, A. (2010). Clock drawing test ratings by dementia specialists:

- Interrater reliability and diagnostic accuracy. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 22(1), 85-92.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., . . . Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699.
- Nasreddine, Z. S., Rossetti, H., Phillips, N., Chertkow, H., Lacritz, L., Cullum, M., & Weiner, M. (2012). Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a population-based sample. *Neurology*, 78(10), 765-766.
- Nikolai, T., Bezdíček, O., Vyhnálek, M., & Hort, J. (2012). Mírná kognitivní porucha: diagnostická jednotka nebo stadium předcházející demenci? *Československá Psychologie*, 56(4), 374-390.
- Nikolai, T., Štěpánková, H., & Bezdíček, O. (2014). Mírná kognitivní porucha a syndrom demence–vyšetření kognitivních funkcí. *Medicína pro Praxi*, 11(6), 275-277.
- Nikolai, T., Štěpánková, H., Michalec, J., Bezdíček, O., Horáková, K., Marková, H., . . . Kopeček, M. (2015). Testy verbální fluence, česká normativní studie pro osoby vyššího věku. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 78, 111(3), 292-299.
- Nyborn, J. A., Himali, J. J., Beiser, A. S., Devine, S. A., Du, Y., Kaplan, E., . . . Seshadri, S. (2013). The Framingham Heart Study clock drawing performance: Normative data from the offspring cohort. *Experimental Aging Research*, 39(1), 80-108.
- Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Llebaria, G., García-Sánchez, C., Pascual-Sedano, B., & Gironell, A. (2008). Parkinson's disease-cognitive rating scale: A new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23(7), 998-1005.
- Pedersen, K. F., Larsen, J. P., Tysnes, O.-B., & Alves, G. (2013). Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: The Norwegian ParkWest study. *Journal of the American Medical Association*, 70(5), 580-586.
- Pessoa, R. M. P., Bomfim, A. J. L., Ferreira, B. L. C., & Chagas, M. H. N. (2019). Diagnostic criteria and prevalence of mild cognitive impairment in older adults living in the community: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Clinical Psychiatry*, 46(3), 72-79.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183-194.
- Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Geda, Y. E., Ivnik, R. J., . . . Jack, C. R. (2009). Mild cognitive impairment: Ten years later. *Archives of Neurology*, 66(12), 1447-1455.
- 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.
- Pfeffer, R. I., Kurosaki, T. T., Harrah Jr, C., Chance, J. M., & Filos, S. (1982). Measurement of functional activities in older adults in the community. *Journal of Gerontology*, 37(3), 323-329.

- Pinto, E., & Peters, R. (2009). Literature review of the Clock Drawing Test as a tool for cognitive screening. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 27(3), 201-213.
- Pinto, T. C., Machado, L., Bulgacov, T. M., Rodrigues-Júnior, A. L., Costa, M. L., Ximenes, R. C., & Sougey, E. B. (2019). Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD) in the elderly? *International Psychogeriatrics*, 31(4), 491-504.
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., . . . Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 1-21.
- Purri, R., Brennan, L., Rick, J., Xie, S. X., Deck, B. L., Chahine, L. M., ... & Weintraub, D. (2020). Subjective cognitive complaint in Parkinson's disease patients with normal cognition: Canary in the coal mine?. *Movement Disorders*, 35(9), 1618-1625.
- Ratcliff, G., Dodge, H., Birzescu, M., & Ganguli, M. (2003). Tracking cognitive functioning over time: Ten-year longitudinal data from a community-based study. *Applied Neuropsychology*, 10(2), 76-88.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., Kluger, A., Franssen, E., Wegiel, J., & De Leon, M. J. (2008). Mild cognitive impairment (MCI): A historical perspective. *International Psychogeriatrics*, 20(1), 18-31.
- Robbins, T. W., & Cools, R. (2014). Cognitive deficits in Parkinson's disease: A cognitive neuroscience perspective. *Movement Disorders*, 29(5), 597-607.
- Rodrigues, G. R., Souza, C. P., Cetlin, R. S., de Oliveira, D. S., Pena-Pereira, M., Ujikawa, L. T., . . . Tumas, V. (2009). Use of the frontal assessment battery in evaluating executive dysfunction in patients with Huntington's disease. *Journal of Neurology*, 256(11), 1809-1815.
- Rohan, Z. (2014). Patofyziologie neurodegenerativních nemocí. In R. Rusina, R. Matěj, & kolektiv (Eds.), *Neurodegenerativní onemocnění* (pp. 19-23). Praha: Mladá fronta a.s.
- Ronga, B., Pellegrino, L., Loré, E., Vitaliano, S., Galeone, F., & Carlomagno, S. (2004). The Frontal Assessment Battery (FAB): Normative data from an Italian sample and performances of patients with Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Functional Neurology*, 19(3), 191-195.
- Rossetti, H. C., Lacritz, L. H., Cullum, C. M., & Weiner, M. F. (2011). Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a population-based sample. *Neurology*, 77(13), 1272-1275.
- Royall, D. R., Cordes, J. A., & Polk, M. (1998). CLOX: an executive clock drawing task. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 64(5), 588-594.
- Rubínová, E., Nikolai, T., Marková, H., Šiffelová, K., Laczó, J., Hort, J., & Vyhnálek, M. (2014). Clock Drawing Test and the diagnosis of amnesic mild cognitive impairment: Can more detailed scoring systems do the work? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 36(10), 1076-1083.
- Rusina, M. R., Sheardová, M. K., & Vališ, M. M. (2011). Diagnostikujeme a léčíme demence správně a včas? Výsledky průzkumu ve světle nových doporučení. *Neurologie pro Praxi*, 12(5), 352-358.



- Růžička, E., & Roth, J. (1998). *Parkinsonova nemoc: diagnostický a léčebný standard*. Praha: Psychiatrické centrum Praha.
- Saleh, A. A., Alkholi, R. S. A. E. H. A., Khalaf, O. O., Sabry, N. A., Amer, H., El-Jaafary, S., & Khalil, M. A. E. F. (2019). Validation of Montreal cognitive assessment-basis in a sample of elderly Egyptians with neurocognitive disorders. *Aging and Mental Health, 23*(5), 551-557.
- Santana, I., Duro, D., Freitas, S., Alves, L., & Simoes, M. R. (2013). The Clock Drawing Test: Portuguese norms, by age and education, for three different scoring systems. *Archives of Clinical Neuropsychology, 28*(4), 375-387.
- Santangelo, G., Siciliano, M., Pedone, R., Vitale, C., Falco, F., Bisogno, R., . . . Santangelo, F. (2015). Normative data for the Montreal Cognitive Assessment in an Italian population sample. *Neurological Sciences, 36*(4), 585-591.
- Santangelo, G., Vitale, C., Picillo, M., Moccia, M., Cuoco, S., Longo, K., . . . Pellicchia, M. T. (2015). Mild cognitive impairment in newly diagnosed Parkinson's disease: A longitudinal prospective study. *Parkinsonism and Related Disorders, 21*(10), 1219-1226.
- Seigerschmidt, E., Mösch, E., Siemen, M., Förstl, H., & Bickel, H. (2002). The clock drawing test and questionable dementia: Reliability and validity. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 17*(11), 1048-1054.
- Shulman, K. I., Pushkar Gold, D., Cohen, C. A., & Zuccherro, C. A. (1993). Clock-drawing and dementia in the community: A longitudinal study. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 8*(6), 487-496.
- Shulman, K. I., Shedletsky, R., & Silver, I. L. (1986). The challenge of time: Clock-drawing and cognitive function in the elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 1*(2), 135-140.
- Schinka, J. A., Loewenstein, D. A., Raj, A., Schoenberg, M. R., Banko, J. L., Potter, H., & Duara, R. (2010). Defining mild cognitive impairment: Impact of varying decision criteria on neuropsychological diagnostic frequencies and correlates. *American Journal of Geriatric Psychiatry, 18*(8), 684-691.
- Schmidt, K. S., Mattis, P. J., Adams, J., & Nestor, P. (2005). Test-retest reliability of the dementia rating scale-2: Alternate form. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 20*(1), 42-44.
- Schneider, J. A., Arvanitakis, Z., Leurgans, S. E., & Bennett, D. A. (2009). The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Annals of Neurology, 66*(2), 200-208.
- Schultz-Larsen, K., Kreiner, S., & Lomholt, R. K. (2007). Mini-Mental Status Examination: Mixed Rasch model item analysis derived two different cognitive dimensions of the MMSE. *Journal of Clinical Epidemiology, 60*(3), 268-279.
- Skorvanek, M., Goldman, J. G., Jahanshahi, M., Marras, C., Rektorova, I., Schmand, B., . . . Stebbins, G. T. (2018). Global scales for cognitive screening in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Movement Disorders, 33*(2), 208-218.
- Slachevsky, A., Villalpando, J. M., Sarazin, M., Hahn-Barma, V., Pillon, B., & Dubois, B. (2004). Frontal assessment battery and differential diagnosis of

- frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 61(7), 1104-1107.
- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82(3), 171-177.
- Stepankova, H., Nikolai, T., Lukavsky, J., Bezdicek, O., Vrajova, M., & Kopecek, M. (2015). Mini-mental state examination-Czech normative study. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 78(1), 57-63.
- Stewart, R., Richards, M., Brayne, C., & Mann, A. (2001). Cognitive function in UK community-dwelling African Caribbean elders: Normative data for a test battery. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(5), 518-527.
- Storey, J. E., Rowland, J. T., Basic, D., & Conforti, D. A. (2001). A comparison of five clock scoring methods using ROC (receiver operating characteristic) curve analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(4), 394-399.
- Stuss, D. T., & Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: A conceptual view. *Psychological Research*, 63(3-4), 289-298.
- Sugawara, N., Yasui-Furukori, N., Umeda, T., Sato, Y., Kaneda, A., Tsuchimine, S., . . . Kaneko, S. (2010). Clock drawing performance in a community-dwelling population: Normative data for Japanese subjects. *Aging and Mental Health*, 14(5), 587-592.
- Svenningsson, P., Westman, E., Ballard, C., & Aarsland, D. (2012). Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: Diagnosis, biomarkers, and treatment. *Lancet Neurology*, 11(8), 697-707.
- Štěpánková, H., Bezdíček, O., Nikolai, T., Horáková, K., Lukavský, J., Kopeček, M., & Stáhnout, P. (2015). Zpráva o projektu Národní normativní studie kognitivních determinant zdravého stárnutí. *E-psychologie*, 9(1), 43-64.
- Štěpánková, H., & Kopeček, M. (2014). Neuropsychologický screening kognitivních poruch u starší populace. In H. Štěpánková, C. Höschl, L. Vidovicová (Eds), *Gerontologie: Současné otázky z pohledu biomedicíny a společenských věd* (pp. 117-139). Praha: Karolinum.
- Toglia, J., Fitzgerald, K. A., O'Dell, M. W., Mastrogiovanni, A. R., & Lin, C. D. (2011). The Mini-Mental State Examination and Montreal Cognitive Assessment in persons with mild subacute stroke: relationship to functional outcome. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 92(5), 792-798.
- Tong, T., Thokala, P., McMillan, B., Ghosh, R., & Brazier, J. (2017). Cost effectiveness of using cognitive screening tests for detecting dementia and mild cognitive impairment in primary care. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 32(12), 1392-1400.
- Tošnerová, T., & Bahbouh, R. (1998). Mini-mental state—rychlé orientační vyšetření kognitivního stavu. *Československá Psychologie*, 42(4), 328-333.
- Tsai, J.-C., Chen, C.-W., Chu, H., Yang, H.-L., Chung, M.-H., Liao, Y.-M., & Chou, K.-R. (2016). Comparing the sensitivity, specificity, and predictive values of the Montreal Cognitive Assessment and Mini-Mental State Examination when screening people for mild cognitive impairment and dementia in Chinese population. *Archives of Psychiatric Nursing*, 30(4), 486-491.
- Tulving, E. (1993). What is episodic memory? *Current Directions in Psychological Science*, 2(3), 67-70.

- Tuokko, H. A., & Hultsch, D. F. (2013). *Mild Cognitive Impairment: International Perspectives*. New York, NY: Psychology Press.
- Turner, G. R., & Spreng, R. N. (2012). Executive functions and neurocognitive aging: Dissociable patterns of brain activity. *Neurobiology of Aging*, *33*(4), 826.e1-826.e13.
- Vallar, G., & Papagno, C. (2002). In A. Baddeley, M. Kopelman & B. Wilson (Eds.), *Handbook of Memory Disorders (2nd ed.)* (pp. 249-270). New Jersey, USA: Wiley.
- Villeneuve, S., Rodrigues-Brazète, J., Joncas, S., Postuma, R. B., Latreille, V., & Gagnon, J.-F. (2011). Validity of the Mattis Dementia Rating Scale to detect mild cognitive impairment in Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *31*(3), 210-217.
- Wardill, T., & Anderson, V. (2008). Assessment of executive functioning in older adults. In V. Anderson, R. Jacobs, & P. J. Anderson (Eds.), *Executive Functions and the Frontal Lobes: A Lifespan Perspective* (155-179). New York, NY: Taylor & Francis.
- Weintraub, S., Salmon, D., Mercaldo, N., Ferris, S., Graff-Radford, N. R., Chui, H., . . . Galasko, D. (2009). The Alzheimer's disease centers' uniform data set (UDS): The neuropsychological test battery. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *23*(2), 91-101.
- Whittington, C. J., Podd, J., & Stewart-Williams, S. (2006). Memory deficits in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *28*(5), 738-754.
- Williams-Gray, C. H., Mason, S. L., Evans, J. R., Foltynie, T., Brayne, C., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2013). The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *84*(11), 1258-1264.
- Yarnall, A. J., Breen, D. P., Duncan, G. W., Khoo, T. K., Coleman, S. Y., Firbank, M. J., . . . Rowe, J. B. (2014). Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease: the ICICLE-PD study. *Neurology*, *82*(4), 308-316.
- Zamišková, G., Ressler, P., Dlouhá, J., & Šigutová, D. (2010). Poruchy řeči u Parkinsonovy nemoci. *Neurologie pro Praxi*, *11*(2), 112-116.
- Zemanová, N., Bezdíček, O., Michalec, J., Nikolai, T., Roth, J., Jech, R., & Růžička, E. (2016). Validací studie české verze Bostonského testu pojmenování. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, *79/112*(3), 307-316.

## Seznam publikací

Publikace použité v disertační práci

- **Fendrych Mazancova, A.**, Nikolai, T., Stepankova, H., Kopecek, M., & Bezdicek, O. (2017). The reliability of clock drawing test scoring systems modeled on the normative data in healthy aging and nonamnestic mild cognitive impairment. *Assessment, 24*(7), 945-957.
- Bezdicek, O., Růžička, F., **Fendrych Mazancova, A.**, Roth, J., Dušek, P., Mueller, K., ... & Jech, R. (2017). Frontal Assessment Battery in Parkinson's disease: Validity and morphological correlates. *Journal of the International Neuropsychological Society, 23*(8), 675-684.
- **Fendrych Mazancova, A.**, Růžička, E., Jech, R., & Bezdicek, O. (2020). Test the Best: Classification Accuracies of Four Cognitive Rating Scales for Parkinson's Disease Mild Cognitive Impairment. *Archives of Clinical Neuropsychology*.

Publikace podpůrné – ve vztahu k tématu disertační práce

Knižní – populárně-naučná literatura pro laickou veřejnost:

- Čechová, K., **Fendrych Mazancová, A.**, & Marková, H. (Eds.), & kolektiv (2019). V bludišti jménem Alzheimer aneb na co v ordinaci nezbývá čas. Praha: Albatros media a.s.

Publikace bez vztahu k tématu disertační práce

- Parizkova, M., Lerch, O., Moffat, S. D., Andel, R., **Fendrych Mazancova, A.**, Nedelska, Z., ... & Laczó, J. (2018). The effect of Alzheimer's disease on spatial navigation strategies. *Neurobiology of aging, 64*, 107-115.
- Markova, H., Nikolai, T., **Fendrych Mazancova, A.**, 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.
- Nikolai, T., Cechova, K., Bukacova, K., **Fendrych Mazancova, A.**, Markova, H., Bezdicek, O., ... & Vyhnalek, M. (2020). Delayed matching to sample task 48:

Assessment of malingering with simulating design. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 1-15.

## **Přílohy**

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