

UNIVERZITA KARLOVA

2. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



**Neuropsychiatrické a kognitivní aspekty časných stádií
Alzheimerovy choroby a ostatních neurodegenerativních
onemocnění ve stáří**

Neuropsychiatric and cognitive aspects of early stages of Alzheimer's
disease and other neurodegenerative disorders in late-life

Veronika Matušková

Praha, 2022

Disertační práce byla vypracována v rámci prezenčního studia doktorského studijního programu Neurovědy na Neurologické klinice 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a FN v Motole.

Školitel: doc. MUDr. Martin Vyhnálek, Ph.D., Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, Praha 5, 150 06

Konzultant: prof. MUDr. Jan Laczó, Ph.D., Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, Praha 5, 150 06

Oponenti:

Obhajoba se bude konat před komisí pro obhajoby oborové rady Neurovědy dne v odhod.

Předsedou komise pro obhajobu disertační práce byl jmenován:

Předseda oborové rady a garant doktorského studijního programu:
prof. MUDr. Jan Laczó, Ph.D., Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol,
V Úvalu 84, Praha 5, 150 06

Děkan fakulty: prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc.

Tato práce vznikla za podpory grantu LQ1605 z Národního programu udržitelnosti II (MŠMT), MZ ČR – RVO, FN v Motole 00064203, IPE 2. LF UK No. 699012 a 6990332, projektem GA UK 301121 a projektem EAA-Norské fondy 2014-2021 a TAČR TO01000215.

S disertační prací je možno se seznámit na Oddělení Ph.D. studia děkanátu 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 (tel. 224 435 836).

Obsah

Abstrakt	4
Abstract	5
1. Úvod	6
1.1. Alzheimerova nemoc	6
1.2. Hodnocení paměti u Alzheimerovy nemoci	7
1.3. Neuropsychiatrické symptomy u Alzheimerovy nemoci	9
1.4. Metody měření neuropsychiatrických symptomů	10
1.5. Mírná behaviorální porucha.....	10
2. Hypotézy a cíle disertační práce.....	11
3. Materiál a metodika.....	14
3.1. Účastníci	14
3.2. Neuropsychologické vyšetření	15
3.3. Hodnocení neuropsychiatrických symptomů	16
3.4. Magnetická rezonance	17
4. Výsledky.....	17
4.1. Výsledky 1. studie	17
4.2. Výsledky 2. studie	19
4.3. Výsledky 3. studie	21
5. Diskuze	22
5.1. Diskuze k 1. cíli	22
5.2. Diskuze k 2. cíli	23
5.3. Diskuze k 3. cíli	25
6. Závěr.....	26
7. Souhrn.....	27
8. Summary.....	28
9. Literatura	29
10. Přehled publikační činnosti.....	35
10.1. Publikace, které jsou podkladem disertační práce	35
10.2. Další publikace ve vztahu k tématu disertační práce	35
10.3. Přednášky a plakátová sdělení na odborných setkáních	37

Neuropsychiatrické a kognitivní aspekty časných stádií Alzheimerovy choroby a ostatních neurodegenerativních onemocnění ve stáří

Abstrakt

Časná diagnostika Alzheimerovy nemoci (AN) je v současnosti zaměřena na stádia předcházející syndrom demence, tedy na stádium preklinické, a stádium mírné kognitivní poruchy (MCI). Průkaz AN pomocí specifických biomarkerů přítomnosti beta amyloidu a tau proteinu je však v klinické praxi omezeně dostupný a mnohdy nákladný či invazivní. Zjišťování časných klinických známek AN má tedy nadále své nezastupitelné místo. Cílem této disertační práce je přispět k časně diagnostice AN zkoumáním specifických kognitivních markerů a neuropsychiatrických symptomů (NPS), kterým se dosud nevěnovala dostatečná výzkumná i klinická pozornost. První studie představuje kritéria pro tzv. mírnou behaviorální poruchu (MBI), syndrom analogický mírné kognitivní poruše (MCI) popisující nově vzniklé a přetrvávající NPS ve starším věku, a mapuje příznaky MBI napříč kognitivním spektrem prostřednictvím dotazníku mírné behaviorální poruchy (MBI-C), přeloženého a adaptovaného v rámci studie. Druhá studie ukazuje, že závažnost příznaků dle MBI-C, zejména poruch kontroly impulzů a motivace u nedementních starších osob, souvisí s nižším objemem či tloušťkou struktur v mediálním temporálním laloku (tj. struktur postižených v časných stádiích AN). Třetí studie srovnává potenciál čtyř tradičně používaných paměťových testů a dalších kognitivních testů pro predikci rozvoje demence u osob s MCI a prokazuje, že nejlepším prediktorem jsou testy obsahující vybavení z paměti po časovém oddálení. Využití paměťových testů s oddáleným vybavením a zaměření i na změny v chování a náladě je tedy užitečné v časně diagnostice AN.

Klíčová slova

Alzheimerova nemoc, neuropsychiatrické symptomy, mírná behaviorální porucha, kognitivní funkce, paměť

Neuropsychiatric and cognitive aspects of early stages of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders in late-life

Abstract

The early diagnosis of Alzheimer's disease (AD) is currently focused on the stages preceding the dementia syndrome, i.e. the preclinical stage and the mild cognitive impairment (MCI) stage. However, the detection of AD using specific biomarkers of beta amyloid and tau protein is limited in clinical practice and often costly or invasive. Therefore, the detection of early clinical signs of AD continues to be invaluable. The aim of this dissertation is to contribute to the early diagnosis of AD by examining specific cognitive markers as well as neuropsychiatric symptoms (NPS), which have so far received little research and clinical attention. The first study introduces criteria for what is termed mild behavioral impairment (MBI), a syndrome analogous to mild cognitive impairment (MCI) describing new-onset and persistent NPS in older adults, and maps MBI symptoms across the cognitive spectrum with the Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C), translated and adapted in this study. The second study shows that the severity of MBI-C symptoms, particularly impulse dyscontrol and decreased motivation in non-demented older adults, is associated with lower volume or thickness of structures in the medial temporal lobe, i.e., structures affected in the early stages of AD. The third study compares the potential of four traditionally used memory tests and other cognitive tests to predict the conversion of dementia in individuals with MCI and demonstrates that memory tests containing delayed recall are the best predictors. Thus, the use of memory tests with delayed recall and focusing also on changes in behavior and mood is useful in the early diagnosis of AD.

Keywords

Alzheimer's disease, neuropsychiatric symptoms, mild behavioral impairment, cognitive functions, memory

1. Úvod

Celosvětově přibývá každým rokem téměř 10 milionů lidí trpících demencí. Nejčastější příčinou demence je Alzheimerova nemoc (AN). Diagnostika AN se v současnosti posouvá do stádií předcházejících demenci, kde by spolu s vyvinutím kauzální léčby mohl být největší potenciál zastavení kognitivního poklesu a tím zachování soběstačnosti pacienta. Díky specializovaným metodám jsme nyní schopni detekovat patofyziologické známky AN léta před rozvojem klinických příznaků, což je klíčové pro výzkum efektivity potenciálních nových léčiv. Tyto metody jsou však mnohdy finančně nákladné či invazivní, a často dostupné pouze ve výzkumných centrech. Zaměření na detekci časných klinických známek AN má tedy nadále své nezastupitelné místo. S cílem zlepšit tuto detekci je důraz kladen na rozvoj senzitivnějších testů a měřítek kognitivních funkcí, vzrůstá však zájem i o nekognitivní příznaky, jako změny v náladě či chování, tzv. neuropsychiatrické symptomy (NPS), které jsou rovněž nezanedbatelnou součástí klinického obrazu AN a častokrát zatěžují pacienty i jejich blízké mnohem víc než samotný kognitivní deficit. Vedle kognitivních funkcí jsou tedy neuropsychiatrické symptomy v časných stádiích AN hlavním tématem mé disertační práce.

1.1. Alzheimerova nemoc

Alzheimerova nemoc je progredující neurodegenerativní onemocnění charakterizované patologicky ukládáním beta amyloidu do neuritických plaků depozit hyperfosforylované formy tau proteinu do neurofibrilárních klubek. Důsledkem těchto dějů je zánik neuronů vedoucí k mozkové atrofii, nejdříve zasahující struktury mediálního temporálního laloku (MTL). Klinickou manifestací těchto neuropatologických změn je pozvolný rozvoj kognitivního deficitu, postupně progredující do stádia demence (tj. ztráty soběstačnosti).

Neuropatologické změny u AN začínají několik let před rozvojem klinických příznaků (Jack et al., 2013). Toto dlouhé stádium, kdy jsou již patofyziologické

změny v mozku (beta amyloidové plaky a neurofibrilární klubka) přítomné, nicméně ještě bez průkazu objektivního kognitivního deficitu, se nazývá tzv. **preklinické stádium** (Sperling et al., 2011). S postupnou progresí onemocnění se později rozvinou objektivní známky kognitivního deficitu, nicméně soběstačnost je zpočátku zachována, což charakterizuje tzv. **prodromální stádium**, z hlediska kognice reprezentované stádiem **mírné kognitivní poruchy** (Albert et al., 2011). U osob s MCI je spolu se subjektivními stížnostmi na kognici dle samotného pacienta či jeho blízkých již objektivně prokázán kognitivní deficit (obvykle mezi 1-1,5 standardní odchylky pod věkově a vzdělanostně vázanou normou), ale nejsou narušeny aktivity denního života, tedy soběstačnost je zachována. Jakmile je kognitivní deficit natolik závažný, že interferuje se samostatným fungováním v aktivitách denního života (tudíž se naruší soběstačnost), mluvíme o syndromu **demence** (McKhann et al., 2011).

U starších osob bez objektivního kognitivního deficitu se mohou objevovat stížnosti na změny v kognici oproti předešlé úrovni fungování. Tyto stížnosti nejsou specifické, u části osob však mohou reflektovat preklinickou AN. Snaha o jejich identifikaci vedla k vytvoření konsenzuálních diagnostických kritérií pro tzv. **subjektivní kognitivní pokles** (angl. subjective cognitive decline, SCD) (Jessen et al., 2014). Ten charakterizují přetrvávající stížnosti na zhoršení kognice oproti předešlé normální úrovni, spolu s normálním výkonem v standardizovaných kognitivních testech vzhledem k věku, vzdělání a pohlaví.

1.2. Hodnocení paměti u Alzheimerovy nemoci

Při neuropsychologické diagnostice syndromu MCI při AN se dle mezinárodních doporučení (Albert et al., 2011) zaměřujeme na hodnocení pěti základních domén: pozornost a pracovní paměť, exekutivní funkce, fatické funkce, vizuálně-prostorové funkce a paměť. Testování paměti a specifikace typu paměťového deficitu jsou klíčové pro diagnostiku časných stádií AN. Nejčastější, typická varianta AN se časně projevuje právě poruchou epizodické paměti, a osoby

s amnestickou MCI jsou ve zvýšeném riziku progresu do demence při AN (Albert et al., 2011). Specificky u nich pozorujeme narušení procesů ukládání a uchování nových informací (při zachování vybavnosti dávno naučených informací), což je odrazem časného postižení struktur MTL.

Existuje množství testů paměti, přičemž specifická diagnostická doporučení se napříč krajinami i pracovišti různí. Dle typu stimulů je můžeme dělit na verbální a neverbální testy, z verbálních jsou to např. testy na seznam slov či reprodukce příběhu. Dle mechanismu ukládání můžeme odlišit testy s kontrolovaným ukládáním nebo bez, dle mechanismu vybavování zase testy s volným vybavením či vybavením s vodítky (nápovědou), a testy využívající rekognici (tedy posouzení, zda se již s prezentovaným podnětem člověk dříve setkal, nebo ne) (Vyhnálek et al., 2019).

Ve snaze minimalizovat vliv pozornosti, pracovní paměti a strategie při ukládání byly vytvořeny testy paměti používající paradigma kontrolovaného ukládání a vybavení s vodítky. Bylo navrženo, že typ paměťové poruchy, při které výkon není zlepšen nápovědou či rekognicí v případě testů, kdy byl materiál ukládán kontrolovaně (např. prostřednictvím kategorické nápovědy), je specifický pro hipokampální postižení (Dubois & Albert, 2004). Nejpoužívanějším testem s tímto paradigmatem je *Free and Cued Selective Reminding Test* (FCSRT) (Buschke, 1984), v českém prostředí je často užíván *Enhanced Cued Recall* (ECR, subtest ze Sedmiminutového screeningového testu pro diagnostiku demence) (Topinková et al., 2002). Dosud však není jasné, zda testy s tímto paradigmatem predikují konverzi do demence lépe než jiné paměťové testy bez tohoto paradigmatu. Z jiných testů bývá v zahraničí často používán např. test Logické paměti (modifikace z Wechslerovy paměťové škály), který je součástí doporučených testových baterií pro časnou diagnostiku AN v USA (Donohue et al., 2014). Srovnání těchto testů pro predikci rozvoje syndromu demence by tedy bylo velmi užitečné.

1.3. Neuropsychiatrické symptomy u Alzheimerovy nemoci

Klinická manifestace neurodegenerativních onemocnění není omezena pouze na kognitivní poruchy. V průběhu onemocnění se objevují i neuropsychiatrické symptomy (NPS). NPS jsou heterogenní skupinou změn v náladě, chování a osobnosti, které jsou spojené s vyšším rizikem institucionalizace, vyššími náklady na léčbu, rychlejší progresí do pozdějších stádií a se zhoršením fungování a kvality života pacientů i jejich blízkých. Ve **stádiu demence** při AN jsou NPS velmi časté, minimálně jeden příznak se objevuje až u 90% osob (Cerejeira et al., 2012).

V predementních stádiích se NPS až donedávna věnovalo poměrně málo pozornosti; koncept MCI tyto příznaky opomíjí. Ve stádiu MCI se však minimálně jeden NPS vyskytuje až u 35-85 % osob, z toho nejčastěji depresivní nálada, anxieta, apatie nebo iritabilita; jejich prevalence je mnohem vyšší u pacientů sledovaných lékařem oproti běžné populaci (Apostolova & Cummings, 2008). NPS mohou navíc kognitivní deficit i předcházet a zvyšovat riziko jeho rozvoje. Na rozsáhlé kohortě nedementních osob sledovaných v rámci Výzkumných center Alzheimerovy nemoci ve Spojených státech (sdružovaných v databázi *National Alzheimer's Coordinating Center*, NACC) bylo zjištěno, že 55% kognitivně zdravých jedinců nad 60 let, kteří progredovali do MCI, mělo alespoň jeden NPS ještě před rozvojem kognitivního deficitu a dalších 24% MCI rozvinulo NPS před rozvojem demence (Wise et al., 2019). Pacienti s MCI a přítomností NPS měli 1,35-1,45x vyšší riziko rozvoje demence při AN oproti pacientům s MCI bez NPS (Rosenberg et al., 2013).

V současnosti je již zřejmé, že ve většině případů nevznikají NPS u AN pouze jako reakce pacientů na zhoršování kognice, ale jsou jednou ze základních manifestací neuropatologických změn v mozku. Mohou se objevit v důsledku narušení fronto-subkortikálních okruhů, kortiko-kortikálních sítí, či monoaminergních systémů, nebo jejich kombinací (Geda et al., 2013). Asociace mezi NPS a biomarkery AN není konzistentně prokázána, což vedlo některé autory k úvaze, že zejména afektivní symptomy lze lépe vysvětlit jinými biologickými faktory (aktivace HPA

osy, zánětlivými či vaskulárními změnami), psychosociálními nebo environmetálními faktory (např. vztah mezi pacientem a jeho blízkými, stres blízkých osob, nenaplněné potřeby). Důvodem však může být i obrovská heterogenita v metodologii napříč studiemi, včetně metod měření NPS. V preklinických a prodromálních stádiích AN jsou NPS většinou mírné intenzity, užitečné by tedy mohlo být použití škál s větším množstvím symptomů a citlivějšími měřítky jejich závažnosti.

1.4. Metody měření neuropsychiatrických symptomů

Nejpoužívanější obecnou metodou měření NPS v kontextu AN je Neuropsychiatrický inventář (NPI) (Cummings, 1997). Ze specifických škál se v české praxi často používá 15-položková verze Geriatrické škály deprese (angl. the Geriatric Depression Scale-15, GDS-15) (J. I. Sheikh & Yesavage, 1986). Ani jeden z výše zmíněných široce užívaných dotazníků však nebyl specificky vytvořen pro detekci NPS v predementních stádiích. Ve snaze o co nejčasnější diagnostiku AN tak vzrůstá obava, že nemusí plně zachytit rozsah či závažnost NPS vyskytujících se u pacientů před rozvojem syndromu demence.

1.5. Mírná behaviorální porucha

Koncept mírné behaviorální poruchy (angl. mild behavioral impairment, MBI) byl původně navržen v roce 2003 jako syndrom rizikový zejména pro rozvoj frontotemporální demence (FTD) (Taragano et al., 2009). Původní kritéria však neměla jasně vymezenou hranici mezi MBI a MCI, a proto byla MBI kritéria revidována v roce 2012 pracovní skupinou Neuropsychiatrické sekce Světové alzheimerovské společnosti a publikována v roce 2016 (Ismail et al., 2016). MBI je nově charakterizována jako neurobehaviorální syndrom zastřešující NPS nově vzniklé ve stáří a přetrvávající alespoň 6 měsíců, které negativně ovlivňují sociální či pracovní fungování pacienta, u nichž se předpokládá neurodegenerativní

etiologie a nejsou vysvětlitelné jinou psychiatrickou poruchou. NPS byli rozčleněné do pěti domén, které byly podpořené literaturou jako časná manifestace prodromálních stádií neurodegenerativních onemocnění, včetně AN: snížená motivace, afektivní dysregulace, poruchy kontroly impulzů, nevhodné sociální chování a poruchy percepce a obsahu myšlení. Symptomy afektivní dysregulace a poruchy kontroly impulzů se ukázaly jako nejčastější u MCI a SCD v běžné i klinické populaci, ale v menší míře i u kognitivně zdravých starších osob, naopak nevhodné sociální chování a poruchy percepce a obsahu myšlení byly vzácné (Mortby et al., 2018; F. Sheikh et al., 2018). Zátěž blízkých osob u pacientů s MBI byla více než 3x vyšší, a to bez ohledu na přítomnost MCI (F. Sheikh et al., 2018). Dalším krokem byl vznik **Dotazníku mírné behaviorální poruchy (angl. the Mild behavioral impairment – checklist, MBI-C)**, zaměřeného na detekci syndromu MBI a mapování závažnosti příznaků (Ismail et al., 2017), což umožnilo masivní rozvoj výzkumu v této oblasti. Na rozdíl od nejpoužívanějšího NPI (zlatého standardu měření NPS) byl MBI-C vytvořen specificky pro nedementní populaci a posuzuje delší časový úsek trvání symptomů (6 měsíců vs. 1 měsíc), což umožňuje vyloučit přechodné poruchy, a tedy s větší pravděpodobností zvažovat neurodegenerativní podklad NPS.

2. Hypotézy a cíle disertační práce

Hlavními cíli této disertační práce je přispět ke zpřesnění časná diagnostiky AN ve dvou směrech: 1) Zmapovat prevalenci a závažnost NPS napříč kognitivním kontinuem kognitivně zdravých starších osob, osob s MCI a osob s demencí při AN s využitím dotazníku MBI-C, a v návaznosti na to prozkoumat strukturální koreláty MBI-C symptomů u klinické skupiny pacientů s SCD a MCI; a 2) porovnat potenciál čtyř paměťových testů a testů jiných kognitivních domén predikovat rozvoj syndromu demence u osob s MCI a ověřit, zda je test s paradigmatem kontrolovaného ukládání a vybavení s vodítky užitečnější ve srovnání s paměťovými testy bez tohoto paradigmatu.

1. cíl práce: Za použití nově vyvinutého dotazníku mírné behaviorální poruchy MBI-C ozřejmit prevalenci neuropsychiatrických symptomů v časných stádiích kognitivních poruch s předpokladem neurodegenerativní etiologie na klinické populaci pacientů České studie stárnutí mozku.

Ke splnění tohoto cíle jsme v první fázi přeložili výzkumná kritéria pro syndrom MBI do češtiny, a provedli zpětný překlad dotazníku MBI-C ve spolupráci s Dr. Ismailem, hlavním autorem originální verze. Zajímala nás prevalence NPS dle MBI-C u skupiny kognitivně zdravých starších osob a osob se syndromem MCI, prevalence postižení jednotlivých domén MBI a schopnost dotazníku detekovat rozdíly v míře symptomů mezi těmito skupinami. Dále jsme chtěli prozkoumat souvislost MBI-C domény poruch nálady s tradičně užívanými sebeposuzujícími dotazníky depresivity a úzkosti (GDS-15 a BAI). Tato studie obsahovala rozsáhlejší edukační část vzhledem k tomu, že se jednalo o nový koncept, a měření NPS dosud nebylo běžnou součástí časně diagnostiky neurodegenerací bez ohledu na etiologii.

Hypotézy:

- NPS detekované pomocí dotazníku MBI-C budou časté již v predementních stádiích.
- MBI-C bude schopen zachytit rozdíly mezi těmito příznaky u kognitivně zdravých starších osob a osob ve stádiu MCI. Nejvýraznější rozdíly předpokládáme v doménách motivace a poruch nálady.
MBI-C doména poruch nálady bude korelovat se sebeposuzujícími dotazníky depresivity a úzkosti.

2. cíl práce: Prozkoumat strukturální koreláty mírné behaviorální poruchy u nedementních starších osob z České studie stárnutí mozku.

V rámci tohoto cíle jsme srovnali výsledky dotazníku mírné behaviorální poruchy MBI-C s výsledky zobrazovacích metod. Podívali jsme se na vztah mezi příznaky hodnocenými MBI-C a atrofií pěti vybraných mozkových struktur, u kterých byl dříve prokázán vztah s NPS (přední cingulární kůra, orbitofrontální kůra) a struktur časně zasažených úbytkem mozkové tkáně při typické variantě AN (hipokampus, entorinální kůra, zadní cingulární kůra).

Hypotézy:

- Osoby s SCD a MCI s vyšší mírou NPS dle MBI-C budou mít výraznější atrofii i nad rámec jejich globální kognitivní výkonnosti.
- Výraznější regionální atrofie bude spojená zejména s poruchami nálady, motivace a kontroly impulzů, jako nejčastějšími MBI příznaky u této skupiny starších osob.

3. cíl práce: Porovnat potenciál čtyř paměťových testů a jiných nepaměťových testů pro predikci rozvoje syndromu demence u pacientů s amnestickou mírnou kognitivní poruchou.

V rámci časně neuropsychologické diagnostiky AN jsme se zaměřili na srovnání schopnosti čtyř paměťových testů postavených na různých paradigmatech a dalších nepaměťových testů predikovat rozvoj demence u pacientů se syndromem MCI. Specificky nás zajímalo, zda má paměťový test postaven na paradigmatu kontrolovaného ukládání a vybavení s vodítky (ECR) vyšší prediktivní hodnotu pro rozvoj syndromu demence ve srovnání s ostatními široce užívanými paměťovými testy a testy jiných kognitivních domén.

Hypotéza:

- Test ECR bude mít lepší prediktivní hodnotu pro rozvoj syndromu demence oproti jiným paměťovým i nepaměťovým testům.

3. Materiál a metodika

3.1. Účastníci

Účastníci všech studií v této disertační práci byli vyšetřeni v rámci České studie stárnutí mozku (CBAS) (Sheardova et al., 2019). Do studií nebyly zařazeny osoby s přítomností jiného neurologického nebo psychiatrického onemocnění způsobujícího poruchy kognice či neuropsychiatrické příznaky.

Do první studie bylo zahrnuto 188 osob vyšetřených v rámci České studie stárnutí mozku (CBAS):

a) Skupina s pravděpodobnou demencí při AN, či možnou demencí při AN (smíšená prezentace s podílem vaskulárních změn) (AD; 32 osob) byla definována dle publikovaných kritérií (McKhann et al., 2011).

b) Skupina s MCI byla definována dle publikovaných kritérií (Albert et al., 2011) a zahrnovala osoby se subjektivními stížnostmi na kognici referovanými pacientem, blízkou osobou nebo klinikem, které měly objektivní postižení kognice ve standardním neuropsychologickém vyšetření, avšak v aktivitách denního života byly soběstačné. Postižení kognitivní domény znamenalo výkon v daném testu více než 1,5 SD pod věkově a vzdělanostně vázanou normou. Zahrnuti byli pouze pacienti s amnestickým podtypem MCI, tj. s postižením paměti samostatně, nebo v kombinaci s postižením jiné kognitivní domény (aMCI; 87 osob).

c) Skupina se subjektivním kognitivním poklesem (SCD, 45 osob) na základě publikovaných kritérií (Jessen et al., 2014) zahrnovala osoby se subjektivními stížnostmi na kognici, které v neuropsychologickém vyšetření skórovaly v rámci normy. Dále bylo do studie zahrnuto 24 kognitivně zdravých dobrovolníků z Univerzity třetího věku nebo blízkých osob sledovaných pacientů neudávajících významnější subjektivní stížnosti na kognici, jejichž výkon v neuropsychologickém vyšetření byl v rámci normy. Skupiny kognitivně zdravých dobrovolníků a SCD sloučeny do jedné skupiny „kognitivně zdraví (KZ; 69 osob).

Do druhé studie bylo zahrnuto 116 účastníků se subjektivními stížnostmi na kognici bez syndromu demence. Na základě neuropsychologického vyšetření byli klasifikováni jako SCD (n = 37) (Jessen et al., 2014) nebo MCI (n = 79) (Albert et al., 2011) dle výše zmíněných publikovaných kritérií. Zařadili jsme oba podtypy MCI, amnestický (n = 66, aMCI) i neamnestický podtyp (n = 13, naMCI).

Do třetí studie bylo zařazeno 270 osob s aMCI vyšetřených a každoročně sledovaných v rámci CBAS. Na počátku zařazení účastníci splňovali Petersenova kritéria pro aMCI (Petersen, 2004), tedy přítomnost stížností na paměť, průkaz narušení paměti při neuropsychologickém vyšetření, zachování aktivity denního života a nepřítomnost syndromu demence. Skupina zahrnovala účastníky s jednodoménovou (izolovaná porucha paměti) i vícedoménovou aMCI (porucha paměti plus porucha alespoň jedné další kognitivní domény). Porucha paměti byla stanovena při dosažení skóre více než 1,5 směrodatné odchylky pod průměrem věkově a vzdělanostně vázaných norem v jakémkoli paměťovém testu.

Účastníci každoročně podstoupili klinické, neuropsychologické vyšetření, pohovory s blízkou osobou a MRI každé dva roky pro detekci konverze do demence. Diagnóza byla stanovena konsenzuálně na společných setkáních neuropsychologů a neurologů. Kromě výše zmíněných vylučujících kritérií byli vyloučeni i pacienti s depresivní symptomatikou >8 bodů dle GDS-15.

Diagnóza demence byla konsenzuálně stanovena na základě klinické anamnézy, kterou uvedl pacient a pečovatel, neurologického vyšetření, neuropsychologického vyšetření a MRI. Hlavní kritérium pro stanovení diagnózy demence vycházelo ze zhoršení aktivit denního života dle blízké osoby pacienta. Výsledky neuropsychologických testů sloužily k posouzení kognitivního profilu, který pomohl upřesnit etiologii demence.

3.2. Neuropsychologické vyšetření

Všichni účastníci podstoupili vyšetření fixní neuropsychologickou baterií používanou v rámci CBAS. Baterie byla sestavená v souladu s obecnými

doporučenými postupy pro diagnostiku MCI (Petersen, 2004) a pro MCI při AN (Albert et al., 2011). Obsahovala skrínigový test Mini Mental State Examination (MMSE) a českou verzi testové baterie Uniform Data Set (UDS) sestávající z následujících testů: Logická paměť z WMS-R – oddálené vybavení příběhu A (LP), Opakování čísel WAIS-III (Wechslerova inteligenční škála pro dospělé), Test cesty A (Trail Making Test; TMT A) a Test cesty B (TMT B), Bostonský test pojmenování (BNT, zkrácená 30-položková verze), sémantická verbální fluence (SVF; zvířata a zelenina) (Nikolai et al., 2018). Baterie UDS byla doplněna testy: fonemická verbální fluence (FVF s využitím písmen N, K, P) [45], Paměťový test učení (Auditory Verbal Learning Test; RAVLT) a Rey-Osterriethova komplexní figura (ROCF, kopie a reprodukce po 3 min). **Byly použity 4 paměťové testy:** 1) ECR, postaven na paradigmatu kontrolovaného ukládání a vybavením s vodítky (Topinková et al., 2002); 2) RAVLT, test seznamu slov bez kontrolovaného ukládání a s volným vybavením (Bezdicek et al., 2014); 3) LP, test zapamatování příběhu (Nikolai et al., 2018); a 4) ROCF - reprodukce, test vizuálně-prostorové paměti (Drozdová et al., 2015).

3.3. Hodnocení neuropsychiatrických symptomů

Všichni účastníci vyplnili 2 sebesuzovací škály ke zhodnocení depresivní a úzkostné symptomatiky: GDS-15 (J. I. Sheikh & Yesavage, 1986) a BAI (Beck et al., 1988). Do výzkumného protokolu CBAS jsme nově zavedli dotazník MBI-C.

Dotazník mírné behaviorální poruchy (MBI-C) byl vytvořen pro detekci syndromu MBI a hodnocení přítomnosti a závažnosti NPS specifických pro predementní stádia. Obsahuje celkem 34 otázek, u kterých se hodnotí přítomnost symptomů jednoduchou formou ano/ne a jejich závažnost na třístupňové škále 1 – mírná změna, 2 – střední změna a 3 – výrazná změna. V souladu s kritérii MBI sleduje projevy pěti domén neuropsychiatrických symptomů – poruchy motivace nálady, kontroly impulzů, nevhodné sociální chování a poruchy percepce a obsahu myšlení. Hodnotící osobou je primárně blízká osoba pacienta, přičemž přítomnost

klinika není nutná; může však být vyplněn i pacientem či klinikem (Ismail et al., 2017). Výstupem dotazníku je celkové skóre v rozsahu 0-102 bodů, získané prostým součtem všech odpovědí. Dále lze vypočítat 5 samostatných skóre dle jednotlivých hodnocených domén. Česká verze MBI-C byla zpětně přeložena z anglického originálu a je aktuálně volně dostupná ke stažení na oficiální stránce dotazníku www.mbitest.org. MBI-C byl administrován blízkým osobám všech účastníků v 1. a 3. studii.

3.4. Magnetická rezonance

Vyšetření MRI bylo provedeno na přístroji 1,5 Tesla standardním protokolem v rámci studie CBAS. Kortikální tloušťky ve čtyřech oblastech (pro účely 2. studie) byly vybrány na základě dříve popsaných asociací s NPS (orbitofrontální kůra, OFC; přední cingulární kůra, ACC) (Rosenberg et al., 2015) nebo s časnou atrofií u typické AN (zadní cingulární kůra, PCC; entorhinální kůra, ERC (Braak et al., 2006)). Tloušťky z levé a pravé hemisféry byly zprůměrovány. Zahrnuli jsme také objemy hipokampů (HIP) a objemy amygdaly, které jsme adjustovali pro celkový odhadovaný intrakraniální objem (eTIV). Pro účely studie byly hodnoty z pravé a levé hemisféry zprůměrovány.

4. Výsledky

4.1. Výsledky 1. studie

Alespoň 1 NPS (tj. alespoň 1 bod v dotazníku MBI-C) jsme pozorovali u 50,7 % KZ osob, u 78,2 % osob s aMCI a u 97 % osob s AD. Nejčastějšími MBI doménami u skupiny KZ byly poruchy nálady (37,7 %) a kontroly impulzů (37,7 %). U skupiny aMCI byly nejčastější poruchy kontroly impulzů (61,4 %), nálady (60,7 %) a motivace (51,2 %). U skupiny AD byly rovněž nejčastěji uváděny poruchy kontroly impulzů (89,3%), nálady (71,9 %) a motivace (71,9 %). Poruchy

sociálního chování a percepce a obsahu myšlení byly u KZ vzácné (13 % a 6 %) a objevovaly se častěji u aMCI (24 % a 16 %) a AD (29 % a 30 %).

V analýze kovariance (ANCOVA) kontrolované pro věk a pohlaví se skupiny výrazně lišily v celkovém skóre MBI-C ($F(2,181) = 23,85$; $p < 0,001$; partial $\eta^2 = 0,21$), bez významného ovlivnění této variability věkem ($F(1,181) = 1,69$; $p = 0,20$) nebo pohlavím účastníků ($F(1,181) = 1,02$; $p = 0,31$). V souladu s naším očekáváním dosahovala skupina KZ průměrného nejnižšího MBI-C skóre, skupina AD nejvyššího skóre a skupina aMCI skórovala mezi těmito dvěma skupinami. V jednotlivých doménách jsme napříč diagnostickými skupinami našli statisticky významné rozdíly v poruchách motivace ($\chi^2(2) = 33,59$, $< 0,001$) nálady ($\chi^2(2) = 19,98$, $< 0,001$), kontroly impulzů ($\chi^2(2) = 32,14$, $p < 0,001$) a percepce a obsahu myšlení ($\chi^2(2) = 11,39$, $< 0,01$). KZ a aMCI se lišily v poruchách motivace ($U = 1912,5$; $p < 0,001$), nálady ($U = 2076$, $p = 0,001$) a kontroly impulzů ($U = 1946,5$; $p = 0,001$). U skupiny aMCI bylo oproti KZ naznačeno vyšší skóre i v poruchách percepce a obsahu myšlení ($p = 0,046$), po korekci pro vícenásobná srovnání ale tento rozdíl zanikl. Skupiny aMCI a AD se rovněž signifikantně lišily v poruchách motivace ($U = 1004,5$; $p = 0,019$), nálady ($U = 1030,5$; $p = 0,046$) a kontroly impulzů ($U = 677,5$; $p = 0,001$). Skupiny KZ a AD se signifikantně lišily v poruchách motivace ($U = 453$; $p < 0,001$), nálady ($U = 579$; $p < 0,001$), kontroly impulzů ($U = 308,5$; $p < 0,001$) a také percepce a obsahu myšlení ($U = 774,5$; $p = 0,001$). V doméně nevhodného sociálního chování jsme nenašli žádné významné rozdíly, což je důsledkem nízkého skóre ve všech skupinách.

Skóre v doméně poruch nálady pozitivně korelovalo se sebeposuzujícím dotazníkem depresivní symptomatologie GDS-15 ve skupině KZ ($Rho = 0,41$; $p = 0,001$), aMCI ($Rho = 0,41$; $p < 0,001$) i ve skupině AD ($Rho = 0,36$; $p = 0,047$). Pozitivní korelace tohoto MBI-C skóre s dotazníkem úzkosti BAI jsme rovněž pozorovali ve skupinách KZ ($Rho = 0,32$; $p = 0,007$), a aMCI ($Rho = 0,44$; $p < 0,001$), ale ne ve skupině AD ($Rho = 0,27$; $p = 0,17$).

4.2. Výsledky 2. studie

Většina blízkých osob, kteří vyplnili MBI-C, byli manželé/partneři účastníků (70 %) nebo jejich děti (22 %). Celkově mělo v dotazníku MBI-C alespoň 1 příznak (skóre ≥ 1) 70 % účastníků (54 % SCD a 78,5 % MCI). Nejčastější v celé skupině byly poruchy nálady ($M = 1,50$, $SD = 2,00$) a poruchy kontroly impulzů ($M = 1,53$, $SD = 2,26$), následované poruchami motivace ($M = 1,16$, $SD = 1,83$), zatímco poruchy percepce a obsahu myšlení se vyskytovaly nejméně ($M = 0,09$, $SD 0,34$).

V celém souboru bylo celkové skóre MBI-C asociováno s tloušťkou ERC při kontrole pro věk, pohlaví a vzdělání. V rámci MBI-C domén jsme pozorovali asociace skóre poruch kontroly impulzů s tloušťkou ERC a objemem hipokampů. Asociace s tloušťkou ERC zůstala signifikantní i po dodatečné kontrole pro globální kognici (MMSE). Skóre poruch motivace bylo asociováno s objemem hipokampů, avšak tato asociace již nebyla signifikantní po dodatečné kontrole pro MMSE. Kromě toho bylo celkové skóre MBI-C asociováno s objemem hipokampů a tloušťkou OFC. Skóre poruch kontroly impulzů a motivace byly asociovány s tloušťkou OFC. Po korekci pro vícenásobná srovnání ale nezůstala žádná z těchto asociací signifikantní. Jiné asociace jsme nepozorovali. Výsledky jsou uvedeny v tab. 1. a 2.

Tab. 1. Asociace objemu a tloušťky mozkových struktur s celkovým a doménovými MBI-C skóry

	Spearmanovo r_s, p hodnota kontrolováno pro věk, pohlaví a vzdělání					
	MBI-C celkově	MOT	NAL	IMP	SOC	POM
ERC†	-0.284, 0.002*	-0.138, 0.146	-0.154, 0.103	-0.368, <0.001*	-0.130, 0.169	-0.125, 0.187
HIP††	-0.225, 0.016	-0.248, 0.008*	-0.060, 0.527	-0.240, 0.011*	-0.182, 0.053	0.031, 0.744
ACC†	-0.018, 0.851	0.065, 0.497	-0.011, 0.907	-0.051, 0.589	-0.171, 0.070	-0.123, 0.196
PCC†	-0.058, 0.544	-0.013, 0.889	-0.014, 0.887	-0.150, 0.113	-0.078, 0.409	-0.122, 0.197
OFC†	-0.214, 0.023	-0.201, 0.033	-0,127, 0.182	-0.206, 0.028	-0.125, 0.186	-0.099, 0.295

Tab. 2. Asociace objemu a tloušťky mozkových struktur s celkovým a doménovými MBI-C skóry po kontrole pro MMSE

Spearmanovo r_s, p hodnota Kontrolováno pro věk, pohlaví, vzdělání a MMSE						
MBI-C celkově	MOT	NAL	IMP	SOC	POM	
-0.238, 0.012	-0.087, 0.361	-0.110, 0.248	-0.337, <0.001*	-0.137, 0.151	-0.132, 0.165	
-0.168, 0.077	-0.199, 0.035	-0.002, 0.985	-0.196, 0.038	-0.195, 0.040	0.033, 0.731	
-0.023, 0.813	0.062, 0.518	-0.015, 0.877	-0.056, 0.560	-0.171, 0.071	-0.123, 0.198	
-0.051, 0.590	-0.007, 0.942	-0.008, 0.935	-0.146, 0.125	-0.078, 0.411	-0.122, 0.199	
-0.197, 0.038	-0.185, 0.051	-0.110, 0.247	-0.191, 0.043	-0.126, 0.186	-0.100, 0.294	

†kortikální tloušťka (průměr mezi pravou a levou hemisférou)

††objem (průměr mezi pravou a levou hemisférou) adjustován pro celkový intrakraniální objem (proporční metoda)

*signifikantní po Holm-Bonferroniho korekci pro vícenásobná srovnání;

Zkratky: MBI-C, dotazník mírné behaviorální poruchy (mild behavioral impairment checklist); ERC, entorinální kůra; HIP, objem hipokampu; ACC, přední cingulární kůra (anterior cingulate cortex); PCC, zadní cingulární kůra (posterior cingulate cortex); OFC, orbitofrontální kůra (orbitofrontal cortex); Celk., celkový skór; MOT, poruchy motivace; NAL, poruchy nálady; IMP, poruchy kontroly impulzů; SOC, nevhodné sociální chování; POM, poruchy percepce a obsahu myšlení.

V návaznosti na naše zjištění asociací MBI-C skóre především se strukturami MTL jsme se rozhodli prozkoumat také vztah MBI-C s amygdalou, klíčovou strukturou podílející se na emoční regulaci a reakci na emočně významné podněty. Objem amygdaly však nebyl asociován s žádným ze skóre MBI-C.

4.3. Výsledky 3. studie

Celkem jsme zařadili 270 pacientů s aMCI, ze kterých 144 (53 %) konvertovalo během doby sledování do demence. Většina pacientů rozvinula demenci při AN nebo smíšenou (AN + vaskulární) demenci (72 % a 17 %). Průměrná doba sledování byla pro celou skupinu 2,80 let (SD = 2,02; rozsah 0,23-13,85) a medián 2,19 let. Průměrný počet let do konverze byl 2,44 roku (SD = 1,65 roku, rozsah 0,23-10,41) a medián 2,12 let. Průměrná doba sledování pacientů, kteří nekonvertovali, byla 3,20 let (SD = 2,32, rozsah 0,99-13,85) a medián 2,45 let.

V Coxových modelech proporcionálního rizika kontrolovaných pro věk, pohlaví a vzdělání riziko konverze nejlépe predikovalo oddálené vybavení ve třech paměťových testech (LP, RAVLT a ROCF reprodukce), následovaným MMSE, okamžitým vybavením z paměti, a testy dalších kognitivních domén. Mezi paměťovými testy odrážel relativně největší efekt HR pro oddálené vybavení LP (HR = 2,43) a oddálené vybavení RAVLT (HR = 2,25) a ROCF reprodukce (HR = 2,10). U všech uvedených to znamenalo více než dvakrát vyšší riziko konverze do demence při poklesu skóre v daném testu o jednu standardní odchylku. Okamžité vybavení v paměťových testech (RAVLT, LM) a volné vybavení v testu ECR měly HR v rozmezí 1,68-1,78, podobně jako testy SVF - zvířata a zelenina (HR = 1,68 a 1,78) a TMT B (HR = 1,70). HR pro skóre v opakování čísel a TMT A nedosáhly statistické významnosti.

Šest neuropsychologických testů mělo velmi dobrou diskriminační schopnost dle plochy pod křivkou (area under the curve, AUC) ($\geq 0,80$). Byly to testy: oddálené vybavení LP (AUC= 0,839), RAVLT (AUC= 0,826), okamžité vybavení LP

(AUC= 0,819), SVF - zvířata (AUC= 0,811), RAVLT celková kapacita paměti (AUC= 0,803) a ROCF - reprodukce (AUC= 0,801).

V dalších analýzách jsme zkoumali, jak významnou informaci o konverzi přináší jednotlivé testy nad rámec globální kognice (po kontrole pro MMSE) a zda některý z nepaměťových testů s sebou nese aditivní informaci o riziku konverze nad rámec globální kognice a paměti (při kontrole pro MMSE a logickou paměť). Kontrola pro MMSE mírně snížila HR všech paměťových testů, ačkoli skóry oddáleného vybavení LP, RAVLT a ROCF-reprodukce zůstaly s konverzí asociovány nejsilněji. Mezi nepaměťovými testy, které byly statisticky významné i po kontrole pro MMSE (TMT B, Symboly - kódování a SVF zvířata a zelenina) pouze SVF zelenina (HR = 1,49) a Symboly - kódování (HR = 1,38) zůstaly významnými prediktory konverze i po kontrole pro oddálené vybavení LP.

5. Diskuze

5.1. Diskuze k 1. cíli

Výsledky ukazují, že závažnost NPS se zvyšuje s rostoucím kognitivním deficitem. V predementních stádiích jsou NPS časté, i když jejich závažnost je nízká, a jsou dobře zachytitelné pomocí dotazníku MBI-C. Rozdíly mezi kognitivně zdravými osobami a osobami s MCI byly patrné nejenom v doméně poruch motivace a nálady, ale i v doméně kontroly impulzů.

Námi zjištěná přítomnost a závažnost neuropsychiatrických příznaků hodnocena MBI-C u aMCI konzistentní s minulými zjištěními (Mallo et al., 2018). Ve skupině KZ jsme pozorovali velký rozsah MBI-C celkového skóru, což lze vysvětlit heterogenitou skupiny vyplývající ze sloučení zdravých dobrovolníků a osob s SCD. I když u SCD není přítomný objektivní kognitivní deficit, oproti kognitivně zdravým osobám bez stížností mívají příznaky úzkosti a deprese častěji. Celkové skóre v dotazníku zvyšovalo s prohlubujícím se kognitivním deficitem, což je konzistentní se zjištěním klinické (F. Sheikh et al., 2018) i populační studie

(Mortby et al., 2018), používající Neuropsychiatrický inventář (NPI) jako zlatý standard měření NPS. Pacienti s aMCI měli oproti KZ vyšší skóre v oblastech poruch motivace, nálady a kontroly impulzů, obdobně, jako se ukázalo při použití NPI v běžné i klinické populaci (Mortby et al., 2018; F. Sheikh et al., 2018). V doménách nevhodného sociálního chování a poruchách percepce a obsahu myšlení se skóre mezi KZ a aMCI nelišilo. Poruchy sociálního chování jsou časným příznakem zejména frontotemporální demence, která byla v naší studii vylučujícím kritériem. U časných stádií AN jsou tyto příznaky vzácné. Časně přítomné bludy a halucinace bývají častěji spojovány s prodromálními stádii onemocnění s Lewyho tělísky. U AN se obvykle vyskytují zejména v pozdějších stádiích demence, přičemž bludy často předchází halucinace. Poruchy percepce a obsahu myšlení byly u naší skupiny AD častější než u KZ, a to zejména v položkách popisujících bludy, mezi skupinami aMCI a AD jsme naopak rozdílů nezaznamenali. Jedním z vysvětlení může být zahrnutí pouze pacientů ve stádiu lehké demence do naší studie, pacienti ve stádiu středně těžké a těžké demence zařazeni nebyli. Doména poruch nálady v MBI-C středně silně korelovala se sebeposuzujícími škálami depresivní (GDS-15) a úzkostné symptomatiky (BAI) u KZ a aMCI, což podporuje souběžnou validitu u této MBI-C domény.

5.2. Diskuze k 2. cíli

S použitím dotazníku MBI-C jsme prozkoumali strukturální koreláty NPS v dobře definované skupině osob s SCD a MCI. Zaměřili jsme se na prozkoumání vztahu mezi tloušťkou či objemem pěti a priori vybraných struktur mozku a závažností MBI příznaků. Zjistili jsme, že celkový MBI-C skór a specificky doménové skóre poruch motivace a kontroly impulzů byly asociovány s nižší tloušťkou ERC a nižším objemem hipokampu, tedy dvou struktur MTL časně zasažených u typické AN. Oblasti MTL jsou tradičně spojovány zejména s epizodickou pamětí a prostorovou navigací. Zdá se však, že jejich přední části patří do odlišného funkčního subsystému, který se podílí na regulaci motivačního a emočního

chování (Fanselow & Dong, 2010). Narušení této integrity se proto může manifestovat jako NPS.

S atrofií MTL byla nejsilněji asociovaná doména poruch kontroly impulzů, a to i po kontrole pro globální kognici. V jiné studii byly poruchy kontroly impulzů asociovány s ukládáním tau v ERC a hipokampu u preklinické AN (Johansson et al., 2021). Nižší objem hipokampů byl v naší studii asociován s poruchami motivace, i když v menší míře, což je v souladu s předchozí studií (Johansson et al., 2020). Naše zjištění tedy podporují hypotézu, že MBI je manifestací neurodegenerace (Ismail et al., 2016), a u části lidí může reprezentovat časné stádium AN.

Další strukturou MTL je amygdala, klíčovou struktura, která reguluje emoční chování (zejména strachovou odpověď). Zdá se, že při časné AN je atrofie amygdaly srovnatelná s atrofií hipokampu (Poulin et al., 2011). Žádné ze skóre však nebylo asociováno s objemem amygdaly, což naznačuje, že MBI příznaky jsou ze zkoumaných struktur MTL specifické pro ERC a hipokampální atrofii. Hypoteticky, právě při relativně zachované amygdale v kontextu kognitivního deficitu mohou mít pacienti s AN zesílené a méně diferencované emoční reakce, které mohou blízcí interpretovat jako úzkost a iritabilitu (Poulin et al., 2011).

Nezaznamenali jsme žádné asociace mezi tloušťkou ACC nebo OFC a skóre MBI-C, což kontrastuje s předchozími výzkumy, které při NPS identifikovaly konzistentní abnormality především v ACC a frontálních oblastech (Rosenberg et al., 2015). Naše studie však zahrnovala osoby bez syndromu demence na rozdíl od předchozích výzkumů zaměřených převážně na osoby s demencí při AN. Navíc, tloušťka ACC a OFC se mezi našimi skupinami SCD a MCI významně nelišila. Podobně i předchozí studie zkoumající strukturální koreláty apatie u kognitivně zdravých osob a MCI rovněž nezaznamenaly žádné (Guercio et al., 2015) nebo slabší (Johansson et al., 2020) asociace s atrofií ACC nebo frontálních oblastí ve srovnání s temporálními oblastmi a dospěly k závěru, že tyto asociace mohou být patrné až v pozdějších stádiích AN. Naše zjištění jsou v souladu s touto hypotézou.

5.3. Diskuze k 3. cíli

Ve studii zaměřené na analýzu prediktivní hodnoty specifických paměťových a nepaměťových testů pro rozvoj syndromu demence u osob s aMCI jsme zjistili, že oddálené vybavení ve třech paměťových testech (RAVLT, LP a ROCF) bylo nejlepším prediktorem konverze do demence. Nepotvrdili jsme tedy hypotézu, že test ECR, využívající kontrolované ukládání a vybavování s nápovědou, je lepším prediktorem konverze do demence ve srovnání s verbálními paměťovými testy nevyužívající tento princip, a s testem neverbální paměti. Je zajímavé, že prediktivní hodnota skóre okamžitého vybavení byla srovnatelná se skórem SVF. Navíc, SVF v kategorii zelenina predikovala konverzi do demence nad rámec oddálené výbavnosti paměti, globální kognice a demografických charakteristik.

Naše zjištění jsou konzistentní s několika longitudinálními studii ukazujícími, že paměťové testy jsou lepším prediktorem konverze do demence oproti testům jiných kognitivních domén (Auriacombe et al., 2010; Sarazin et al., 2007). Volné oddálené vybavení se léta považuje za skóre s největší senzitivitou pro odhalení časného stádia AN (Welsh et al., 1991). Problematická však může být jeho specificita, protože na horším výkonu se kromě narušení paměti mohou podílet i těžkosti s pozorností či strategií vyhledávání informace z paměti. Snaha minimalizovat tyto vlivy byla hlavním důvodem vytvoření testů s kontrolovaným ukládáním a vybavením s vodítky. I když testy s tímto paradigmatem jsou efektivní v predikci rozvoje demence (Auriacombe et al., 2010; Sarazin et al., 2007), nebylo dosud prokázáno, že jsou lepší ve srovnání s paměťovými testy bez tohoto paradigmatu. Naše výsledky naznačují, že paměťové testy s kontrolovaným ukládáním a vybavením s vodítky jsou méně přesné v predikci rozvoje demence než standardní paměťové testy bez tohoto paradigmatu, které jsou náročné také na pozornost a strategii ukládání materiálu.

Z nepaměťových testů se ukázalo, že narušení SVF představovalo stejně velké riziko rozvoje demence jako skóre okamžitého vybavení z paměti, a také predikovalo konverzi do demence i po kontrole pro skór v testu globální kognitivní

výkonnosti a oddáleném vybavení paměti. SVF je narušená již v časných stádiích AN (Papp et al., 2017). Z funkčního hlediska se může jednat zejména o projev rozpadu sémantických znalostí a narušení asociací mezi koncepty. Protože většina osob v naší studii konvertovala do demence při AN, tyto výsledky jsou v souladu s předchozími studiemi.

6. Závěr

Časná neuropsychologická diagnostika Alzheimerovy nemoci i jiných neurodegenerativních onemocnění je doposud zaměřená na zjišťování kognitivního deficitu, zejména v oblasti epizodické paměti, a poklesu kognitivní výkonnosti v čase. Z hlediska neuropsychologických testů jsou to zejména testy paměti postavené na kontrolovaném ukládání a vybavení s nápovědou, které jsou považované za senzitivní i specifické pro predikci konverze do demence. Výsledky této disertační práce přispívají k rozšíření stávajícího pohledu ve dvou směrech:

1) Přinášejí další argument pro to, že součástí klinického obrazu časných stádiích neurodegenerativních onemocnění jsou i neuropsychiatrické symptomy, operacionalizované jako syndrom mírné behaviorální poruchy, a spolehlivě měřitelné nově vzniklým dotazníkem mírné behaviorální poruchy, MBI-C. Ze specifických MBI domén byly zejména poruchy kontroly impulzů a motivace u klinické skupiny nedementních starších osob spojené s větší atrofií struktur MTL.

2) Srovnání různých standardně užívaných neuropsychologických testů ukazuje, že testy obsahující vybavení z paměti po časovém oddálení (Paměťový test učení, LP, ROCF) jsou lepším prediktorem konverze do demence než test postavený na kontrolovaném ukládání a vybavení s nápovědou (ECR), i než testy jiných kognitivních domén.

Věřím, že tyto výsledky budou odrazovým můstkem dalšího výzkumu a v klinické praxi napomohou lépe odhalovat osoby v riziku rozvoje syndromu demence s cílem časně intervence a zlepšení kvality života pacientů i jejich blízkých.

7. Souhrn

Vzhledem k vzrůstajícímu počtu lidí žijících s AN či jiným neurodegenerativním onemocněním nabývá na důležitosti jejich časná a přesná diagnostika. Klinická manifestace AN zahrnuje široké spektrum příznaků, které není omezené pouze na kognitivní poruchy, ale zahrnuje i změny v chování, náladě či osobnosti, souhrnně nazvané neuropsychiatrické symptomy (NPS). V této disertační práci jsem představila syndrom MBI, který zastřešuje nově vzniklé a přetrvávající NPS u nedementních starších osob s předpokladem neurodegenerativní etiologie, a námi přeloženou a adaptovanou českou verzi dotazníku MBI-C, která je volně k dispozici pro klinické i výzkumné účely. V návaznosti na to výsledky první studie ukázaly, že NPS lze zachytit pomocí MBI-C ještě před rozvojem demence a jejich závažnost se zvyšuje s rostoucím kognitivním deficitem. Rozdíly mezi kognitivně zdravými osobami a osobami s aMCI byly patrné v poruchách motivace, nálady a kontroly impulzů, ale ne v nevhodném sociálním chování či psychotických symptomech. Ve druhé studii u skupiny osob s SCD a MCI se závažnost NPS dle MBI-C ukázala být spojená s nižším objemem hipokampů a tloušťkou ERC, což jsou struktury časně atrofující u typické AN. I když naše skupiny nebyly definovány pomocí specifických biomarkerů AN, výsledky jsou v souladu s literaturou naznačující, že MBI je časnou manifestací AN. Třetí studie srovnala prediktivní hodnotu standardně užívaných neuropsychologických testů pro rozvoj syndromu demence u aMCI a ukázala, že testy obsahující vybavení z paměti po časovém oddálení byly nejlepším prediktorem konverze do demence. Z nepaměťových testů se ukázal být užitečným také skóre v SVF, který predikoval konverzi do demence i nad rámec poruchy paměti. Využití paměťových testů s oddáleným vybavením a rozšíření zaměření i na neuropsychiatrické aspekty může tedy zpřesnit a obohatit časnou diagnostiku AN.

8. Summary

Given the increasing number of people living with AD or other neurodegenerative diseases, early and accurate diagnosis is becoming increasingly important. The clinical manifestation of AN includes a wide range of symptoms that is not limited to cognitive impairment but also includes changes in behavior, mood or personality, collectively termed neuropsychiatric symptoms (NPS). In this dissertation, I introduced the MBI syndrome, which represents new-onset and persistent NPS in non-demented older adults with presumed neurodegenerative etiology, and our translated and adapted Czech version of the MBI-C questionnaire, which is freely available for clinical and research purposes. Following this, the results of the first study showed that NPS can be captured by the MBI-C before the dementia stage and their severity increases with increasing cognitive deficit. Differences between cognitively healthy individuals and those with aMCI were evident in motivation, affective and impulse control domains, but not in social inappropriateness or psychotic symptoms. In a second study of a group of persons with SCD and aMCI, the severity of NPS according to the MBI-C was associated with lower hippocampal volume and ERC thickness, structures with early evidence of atrophy in typical AD. Although our groups were not defined by specific AD biomarkers, our results are consistent with the literature suggesting that MBI is an early manifestation of AD. The third study compared the predictive value of traditionally used neuropsychological tests for the conversion to dementia in aMCI and showed that memory tests with delayed recall were the best predictors of conversion to dementia. Of the non-memory tests, the SVF score also proved useful, predicting conversion to dementia beyond memory impairment. Thus, the use of delayed memory tests and the extension of the focus to neuropsychiatric aspects may refine and enrich the early diagnosis of AD.

9. Literatura

1. Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 270–279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
2. Apostolova, L. G., & Cummings, J. L. (2008). Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: A systematic review of the literature. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 25(2), 115–126. <https://doi.org/10.1159/000112509>
3. Auriacombe, S., Helmer, C., Amieva, H., Berr, C., Dubois, B., & Dartigues, J.-F. (2010). Validity of the free and cued selective reminding test in predicting dementia: The 3C study. *Neurology*, 74(22), 1760–1767. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181df0959>
4. Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56(6), 893–897.
5. Bezdicek, O., Stepankova, H., Moták, L., Axelrod, B. N., Woodard, J. L., Preiss, M., Nikolai, T., Růžička, E., & Poreh, A. (2014). Czech version of Rey Auditory Verbal Learning test: Normative data. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, 21(6), 693–721. <https://doi.org/10.1080/13825585.2013.865699>
6. Braak, H., Alafuzoff, I., Arzberger, T., Kretschmar, H., & Del Tredici, K. (2006). Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathologica*, 112(4), 389–404. <https://doi.org/10.1007/s00401-006-0127-z>
7. Buschke, H. (1984). Cued recall in amnesia. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 6(4), 433–440. <https://doi.org/10.1080/01688638408401233>
8. Cerejeira, J., Lagarto, L., & Mukaetova-Ladinska, E. B. (2012). Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Frontiers in Neurology*, 3, 73. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00073>

9. Cummings, J. L. (1997). The Neuropsychiatric Inventory: Assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*, 48(5 Suppl 6), S10-16. https://doi.org/10.1212/wnl.48.5_suppl_6.10s
10. Donohue, M. C., Sperling, R. A., Salmon, D. P., Rentz, D. M., Raman, R., Thomas, R. G., Weiner, M., Aisen, P. S., Australian Imaging, Biomarkers, and Lifestyle Flagship Study of Ageing, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, & Alzheimer's Disease Cooperative Study. (2014). The preclinical Alzheimer cognitive composite: Measuring amyloid-related decline. *JAMA Neurology*, 71(8), 961–970. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.803>
11. Drozdová, K., Štěpánková, H., Lukavský, J., Bezdíček, O., & Kopeček, M. (2015). Normativní studie testu Reyovy-Osterriethovy komplexní figury v populaci českých seniorů. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 78(111(5)), 542–549.
12. Dubois, B., & Albert, M. L. (2004). Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *The Lancet. Neurology*, 3(4), 246–248. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00710-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00710-0)
13. Fanselow, M. S., & Dong, H.-W. (2010). Are The Dorsal and Ventral Hippocampus functionally distinct structures? *Neuron*, 65(1), 7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.11.031>
14. Geda, Y. E., Schneider, L. S., Gitlin, L. N., Miller, D. S., Smith, G. S., Bell, J., Evans, J., Lee, M., Porsteinsson, A., Lanctôt, K. L., Rosenberg, P. B., Sultzer, D. L., Francis, P. T., Brodaty, H., Padala, P. P., Onyike, C. U., Ortiz, L. A., Ancoli-Israel, S., Bliwise, D. L., ... Lyketsos, C. G. (2013). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Past progress and anticipation of the future. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 9(5), 602–608. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.12.001>
15. Guercio, B. J., Donovan, N. J., Ward, A., Schultz, A., Lorus, N., Amariglio, R. E., Rentz, D. M., Johnson, K. A., Sperling, R. A., & Marshall, G. A. (2015). Apathy is associated with lower inferior temporal cortical thickness in mild cognitive impairment and normal elderly individuals. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 27(1), e22-27. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.13060141>
16. Ismail, Z., Agüera-Ortiz, L., Brodaty, H., Cieslak, A., Cummings, J., Fischer, C. E., Gauthier, S., Geda, Y. E., Herrmann, N., Kanji, J., Lanctôt, K. L., Miller, D. S., Mortby, M. E., Onyike, C. U., Rosenberg, P. B., Smith, E. E., Smith, G. S., Sultzer, D. L., Lyketsos, C., & NPS Professional Interest Area of the International Society of to Advance Alzheimer's Research and Treatment (NPS-PIA of ISTAART). (2017). The Mild Behavioral Impairment

- Checklist (MBI-C): A Rating Scale for Neuropsychiatric Symptoms in Pre-Dementia Populations. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 56(3), 929–938. <https://doi.org/10.3233/JAD-160979>
17. Ismail, Z., Smith, E. E., Geda, Y., Sultzer, D., Brodaty, H., Smith, G., Agüera-Ortiz, L., Sweet, R., Miller, D., & Lyketsos, C. G. (2016). Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 12(2), 195–202. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.017>
 18. Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., Shaw, L. M., Vemuri, P., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Lesnick, T. G., Pankratz, V. S., Donohue, M. C., & Trojanowski, J. Q. (2013). Update on hypothetical model of Alzheimer's disease biomarkers. *Lancet Neurology*, 12(2), 207–216. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70291-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70291-0)
 19. Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., Dubois, B., Dufouil, C., Ellis, K. A., van der Flier, W. M., Glodzik, L., van Harten, A. C., de Leon, M. J., McHugh, P., Mielke, M. M., Molinuevo, J. L., Mosconi, L., Osorio, R. S., Perrotin, A., ... Wagner, M. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 10(6), 844–852. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>
 20. Johansson, M., Stomrud, E., Insel, P. S., Leuzy, A., Johansson, P. M., Smith, R., Ismail, Z., Janelidze, S., Palmqvist, S., van Westen, D., Mattsson-Carlsson, N., & Hansson, O. (2021). Mild behavioral impairment and its relation to tau pathology in preclinical Alzheimer's disease. *Translational Psychiatry*, 11(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01206-z>
 21. Johansson, M., Stomrud, E., Lindberg, O., Westman, E., Johansson, P. M., van Westen, D., Mattsson, N., & Hansson, O. (2020). Apathy and anxiety are early markers of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 85, 74–82. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.10.008>
 22. Mallo, S. C., Ismail, Z., Pereiro, A. X., Facal, D., Lojo-Seoane, C., Campos-Magdaleno, M., & Juncos-Rabadán, O. (2018). Assessing Mild Behavioral Impairment with the Mild Behavioral Impairment-Checklist in People with Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 66(1), 83–95. <https://doi.org/10.3233/JAD-180131>
 23. McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs,

- R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
24. Mortby, M. E., Ismail, Z., & Anstey, K. J. (2018). Prevalence estimates of mild behavioral impairment in a population-based sample of pre-dementia states and cognitively healthy older adults. *International Psychogeriatrics*, 30(2), 221–232. <https://doi.org/10.1017/S1041610217001909>
25. Nikolai, T., Stepankova, H., Kopecek, M., Sulc, Z., Vyhnalek, M., & Bezdicek, O. (2018). The Uniform Data Set, Czech Version: Normative Data in Older Adults from an International Perspective. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 61(3), 1233–1240. <https://doi.org/10.3233/JAD-170595>
26. Papp, K. V., Rentz, D. M., Orlovsky, I., Sperling, R. A., & Mormino, E. C. (2017). Optimizing the preclinical Alzheimer's cognitive composite with semantic processing: The PACC5. *Alzheimer's & Dementia (New York, N. Y.)*, 3(4), 668–677. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.10.004>
27. Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183–194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
28. Poulin, S. P., Dautoff, R., Morris, J. C., Barrett, L. F., & Dickerson, B. C. (2011). Amygdala atrophy is prominent in early Alzheimer's disease and relates to symptom severity. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 194(1), 7–13. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2011.06.014>
29. Rosenberg, P. B., Mielke, M. M., Appleby, B. S., Oh, E. S., Geda, Y. E., & Lyketsos, C. G. (2013). The association of neuropsychiatric symptoms in MCI with incident dementia and Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 21(7), 685–695. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.01.006>
30. Rosenberg, P. B., Nowrangi, M. A., & Lyketsos, C. G. (2015). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: What might be associated brain circuits? *Molecular Aspects of Medicine*, 43–44, 25–37. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2015.05.005>
31. Sarazin, M., Berr, C., De Rotrou, J., Fabrigoule, C., Pasquier, F., Legrain, S., Michel, B., Puel, M., Volteau, M., Touchon, J., Verny, M., & Dubois, B. (2007). Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal

- AD: A longitudinal study. *Neurology*, 69(19), 1859–1867. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000279336.36610.f7>
32. Sheardova, K., Vyhnalek, M., Nedelska, Z., Laczó, J., Andel, R., Marciniak, R., Cerman, J., Lerch, O., & Hort, J. (2019). Czech Brain Aging Study (CBAS): Prospective multicentre cohort study on risk and protective factors for dementia in the Czech Republic. *BMJ Open*, 9(12), e030379. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-030379>
33. Sheikh, F., Ismail, Z., Mortby, M. E., Barber, P., Cieslak, A., Fischer, K., Granger, R., Hogan, D. B., Mackie, A., Maxwell, C. J., Menon, B., Mueller, P., Patry, D., Pearson, D., Quickfall, J., Sajobi, T., Tse, E., Wang, M., Smith, E. E., & PROMPT registry investigators. (2018). Prevalence of mild behavioral impairment in mild cognitive impairment and subjective cognitive decline, and its association with caregiver burden. *International Psychogeriatrics*, 30(2), 233–244. <https://doi.org/10.1017/S104161021700151X>
34. Sheikh, J. I., & Yesavage, J. A. (1986). Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontologist: The Journal of Aging and Mental Health*, 5(1–2), 165–173. https://doi.org/10.1300/J018v05n01_09
35. Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C. R., Kaye, J., Montine, T. J., Park, D. C., Reiman, E. M., Rowe, C. C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M. C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 280–292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
36. Taragano, F. E., Allegri, R., Krupitzki, H., Sarasola, D., Serrano, C., Loñ, L., & Lyketsos, C. (2009). Mild behavioral impairment and risk of dementia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(4), 584–592.
37. Topinková, E., Jiráček, R., & Kožený, J. (2002). Krátká neurokognitivní baterie pro screening demence v klinické praxi: Sedmiminutový screeningový test. *Neurologie pro Praxi*, 3(6), 323–328.
38. Vyhnalek, M., Marková, H., Laczó, J., De Beni, R., & Di Nuovo, S. (2019). Assessment of Memory Impairment in Early Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, 16(11), 975–985. <https://doi.org/10.2174/1567205016666191113125303>

39. Welsh, K., Butters, N., Hughes, J., Mohs, R., & Heyman, A. (1991). Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Archives of Neurology*, *48*(3), 278–281. <https://doi.org/10.1001/archneur.1991.00530150046016>
40. Wise, E. A., Rosenberg, P. B., Lyketsos, C. G., & Leoutsakos, J.-M. (2019). Time course of neuropsychiatric symptoms and cognitive diagnosis in National Alzheimer's Coordinating Centers volunteers. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, *11*, 333–339. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.02.006>

10. Přehled publikační činnosti

Kumulativní IF = 36,73; H index 4; celkový počet citací (dle WoS) 46, bez autocitací 45

10.1. Publikace, které jsou podkladem disertační práce

Matušková, V., Nikolai, T., Marková, H., Čechová, K., Laczó, J., Hort, J., & Vyhnálek, M. (2020). Neuropsychiatrické symptomy jako časná manifestace Alzheimerovy nemoci. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 83(1), 64–72. <https://doi.org/10.14735/amcsnn202064>. IF₂₀₂₀ **0,350**

Matuskova, V., Ismail, Z., Nikolai, T., Markova, H., Cechova, K., Nedelska, Z., Laczó, J., Wang, M., Hort, J., & Vyhnalek, M. (2021). Mild Behavioral Impairment Is Associated With Atrophy of Entorhinal Cortex and Hippocampus in a Memory Clinic Cohort. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 643271. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.643271>. IF₂₀₂₁ **5,702**

Vyhnalek, M., Jester, D. J., Andel, R., Horakova, H., Nikolai, T., Laczó, J., **Matuskova, V.**, Cechova, K., Sheardova, K., & Hort, J. (2022). Contribution of Memory Tests to Early Identification of Conversion from Amnesic Mild Cognitive Impairment to Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 88(4), 1397–1409. <https://doi.org/10.3233/JAD-215364>. IF₂₀₂₁ **4,160**

10.2. Další publikace ve vztahu k tématu disertační práce

a) s Impakt faktorem (IF)

Čechová, K., Chmátalová, Z., **Matušková, V.**, Maťoška, V., & Hort, J. (2020). APOE a BDNF jako rizikové genetické markery pro predikci nástupu a rozvoje kognitivního deficitu při Alzheimerově nemoci. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 83(116(3)), 257–262. <https://doi.org/10.14735/amcsnn2020257>. IF₂₀₂₀ **0,350**

Jester, D. J., Vyhnálek, M., Anđel, R., Marková, H., Nikolai, T., Laczó, J., **Matusková, V.**, Cechová, K., Sheardova, K., & Hort, J. (2022). Progression from Subjective Cognitive Decline to Mild Cognitive Impairment or Dementia: The Role of Baseline Cognitive Performance. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 86(4), 1763–1774. <https://doi.org/10.3233/JAD-215291>. IF₂₀₂₁ **4,160**

Laczó, J., Cechova, K., Parizkova, M., Lerch, O., Anđel, R., Matoska, V., Kaplan, V., **Matuskova, V.**, Nedelska, Z., Vyhnalek, M., & Hort, J. (2020). The Combined Effect of APOE and BDNF Val66Met Polymorphisms on Spatial Navigation in Older Adults. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 78(4), 1473–1492. <https://doi.org/10.3233/JAD-200615>. IF₂₀₂₀ **4,472**

Laczó, M., Martinkovic, L., Lerch, O., Wiener, J. M., Kalinova, J., **Matuskova, V.**, Nedelska, Z., Vyhnalek, M., Hort, J., & Laczó, J. (2022). Different Profiles of Spatial Navigation Deficits In Alzheimer's Disease Biomarker-Positive Versus Biomarker-Negative Older Adults With Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 886778. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.886778>. IF₂₀₂₁ **5,702**

Laczó, M., Wiener, J. M., Kalinova, J., **Matuskova, V.**, Vyhnalek, M., Hort, J., & Laczó, J. (2021). Spatial Navigation and Visuospatial Strategies in Typical and Atypical Aging. *Brain Sciences*, 11(11), 1421. <https://doi.org/10.3390/brainsci11111421>. IF₂₀₂₀ **3,394**

Markova, H., Fendrych Mazancova, A., Jester, D. J., Cechova, K., **Matuskova, V.**, Nikolai, T., Nedelska, Z., Uller, M., Anđel, R., Laczó, J., Hort, J., & Vyhnalek, M. (2022). Memory Binding Test and Its Associations With Hippocampal Volume Across the Cognitive Continuum Preceding Dementia. *Assessment*, 10731911211069676. <https://doi.org/10.1177/10731911211069676>. IF₂₀₂₁ **4,282**

Nelson, M. E., Andel, R., Nedelska, Z., Martinkova, J., Cechova, K., Markova, H., **Matuskova, V.**, Nikolai, T., Lerch, O., Parizkova, M., Laczo, J., Vyhnalek, M., & Hort, J. (2021). The Association Between Homocysteine and Memory in Older Adults. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 81(1), 413–426. <https://doi.org/10.3233/JAD-201558>. IF₂₀₂₁ **4,160**

b) bez IF

Bateman, D. R., Gill, S., Hu, S., Foster, E. D., Ruthirakuhan, M. T., Sellek, A. F., Mortby, M. E., **Matušková, V.**, Ng, K. P., Tarawneh, R. M., Freund-Levi, Y., Kumar, S., Gauthier, S., Rosenberg, P. B., Ferreira de Oliveira, F., Devanand, D. P., Ballard, C., Ismail, Z., & International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment (ISTAART), Neuropsychiatric Syndromes Professional Interest Area (NPS-PIA). (2020). Agitation and impulsivity in mid and late life as possible risk markers for incident dementia. *Alzheimer's & Dementia (New York, N. Y.)*, 6(1), e12016. <https://doi.org/10.1002/trc2.12016>.

Matušková, V., & Vyhnalek, M. (2022). Mírná behaviorální porucha jako prodromální stadium neurodegenerativních onemocnění. *Psychiatrie pro Praxi*, 23(1), 13–16. <https://doi.org/10.36290/psy.2022.002>

10.3. Přednášky a plakátová sdělení na odborných setkáních

Celkově 9 jako první autor nebo spoluautor, prvoautorské přednášky:

Matušková, V., Nikolai, T., Marková, H., Fendrych Mazancová, A., Čechová, K., Laczó, J., Hort, J., Vyhnalek, M. (2018). Neuropsychiatrické symptomy jako časné markery patologického stárnutí. Mezioborová konference Stárnutí, Praha, Česká republika.

Matušková, V., Nikolai, T., Marková, H., Fendrych Mazancová, A., Čechová, K., Laczó, J., Hort, J., Vyhnálek, M. (2019). Poruchy chování ANEB když Alzheimerova nemoc nezačíná poruchou paměti. IX. konference Neuropsychiatrického fóra, Praha, Česká republika

Matušková, V., Nikolai, T., Marková, H., Čechová, K., Nedelská, Z., Lerch, O., Ismail, Z., Laczó, J., Hort, J., Vyhnálek, M. (2020). Mírná behaviorální porucha a její asociace s atrofií mozkových struktur u pacientů s kognitivními stížnostmi bez syndromu demence. Vědecká konference 2. LF UK, Praha, Česká republika

Matušková, V., Vyhnálek, M., Horáková, H., Veverová, K., Nikolai, T. (2022). Není to jen o kognici: Neuropsychiatrické příznaky v časných stádiích Alzheimerovy nemoci. Psychologické dny, Olomouc, Česká republika

Matušková, V. (2022). Neuropsychiatrické symptomy ako včasná manifestácia Alzheimerovej choroby. Alzheimer Fórum – Jako funguje spolupráca v multidisciplinárním tíme, online

Matušková, V. (2022). Neuropsychiatrické symptomy v časném stádiu Alzheimerovy nemoci – za hranicí „C“ u MCI, Mladá věda žije, online

Plakátová sdělení

Celkově 7 jako první autor nebo spoluautor, prvoautorská:

Matušková, V., Nikolai, T., Marková, H., Čechová, K., Laczó, J., Hort, J., Vyhnálek, M. (2019). Examining neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment, dementia and cognitively healthy older adults - a pilot study using the Mild Behavioral Impairment Checklist. Alzheimer's Association International Conference 2019, Los Angeles, USA

Matušková, V., Ismail, Z., Nikolai, T., Marková, H., Čechová, K., Lerch, O., Nedelská, Z., Laczó, J., Hort, J., Vyhnalek, M. (2020). Mild behavioral impairment is associated with atrophy in Alzheimer's disease-related regions in non-demented older adults. Alzheimer's Association International Conference 2020, online

Matušková, V., Veverová, K., Mařoška, V., Ismail, Z. Sheardova, K., Horáková, H., Laczó, J., Hort, J., Vyhnálek, M. (2022). Mírná behaviorální porucha v časném stádiu Alzheimerovy nemoci a role vaskulárních změn a rizikových genetických polymorfismů v její prezentaci. Vědecká konference 2. LF UK, Praha, Česká republika