

UNIVERZITA KARLOVA

Filozofická fakulta

Katedra psychologie

Diplomová práce



Bc. Šárka Borovská

**Testování vizuální krátkodobé paměťové vazby a její
užitečnost v identifikaci mírného paměťového poklesu**

Assessment of visual short-term memory binding and its role in the
identification of subtle memory decline

Vedoucí diplomové práce: Mgr. Hana Horáková, Ph.D.

2024

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala především vedoucí své práce Mgr. Haně Horákové, Ph.D., a to nejen za její laskavé vedení, důkladné posouzení všech aspektů práce a za veškerý čas, který mi při psaní věnovala, ale hlavně za to, jakou je mi inspirací a podporou ve světě klinické psychologie a vědy.

Poděkování patří i celému neuropsychologickému týmu Kognitivního centra 2. LF a FN Motol. Cením si toho, že mohu být jeho součástí a stále zde se učit novým poznatkům a dovednostem. Všem jeho členům děkuji za podnětné diskuze a rady, obzvlášť pak děkuji doc. MUDr. Martinovi Vyhnálkovi, Ph.D. za klasifikaci pacientů s využitím biomarkerů, dále také Mgr. Terezii Zuntychové a Bc. Natálii Švecové, které se podílely na administraci a sběru dat v rámci experimentálního protokolu. Tato práce by zároveň nemohla vzniknout bez angažované účasti všech participantů, kterým jsem vděčná za čas, který si pro výzkum vyhradili, a za všechny podněty, které se mnou sdíleli. I díky nim pro mě bylo psaní této práce obohacující a naplňující.

V neposlední řadě pak děkuji také své rodině a přátelům za jejich bezmeznou podporu, trpělivost a povzbuzování. Děkuji také knihovně FF UK za laskavé vypůjčení notebooku pro statistickou analýzu dat.

Tato práce byla finančně podpořena projektem Grantové agentury České republiky (GA ČR), registrační číslo 22-33968S.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracovala samostatně, že jsem řádně citovala všechny použité prameny a literaturu a že práce nebyla využita v rámci jiného vysokoškolského studia či k získání jiného nebo stejného titulu.

Borovská

.....
Bc. Šárka Borovská

V Praze dne 10. 4. 2024

Abstrakt

Koncept paměťové vazby se jeví nadějný pro identifikaci mírného paměťového poklesu v časných stádiích Alzheimerovy nemoci (AN). Visual Short-Term Memory Binding Test (VSTMBT) je experimentální test krátkodobé vizuální paměťové vazby, který hodnotí podmínku paměťové vazby (tvar+barva) společně s kontrolní podmínkou vizuální krátkodobé paměti (pouze tvar). Ačkoli dosavadní studie přináší slibné výsledky, objevuje se v nich řada limitů (různé verze testu, malá velikost vzorku, familiární vs. sporadická forma AN,...). V této práci byl VSTMBT administrován u podrobně definovaného vzorku osob bez syndromu demence z České studie stárnutí mozku (N=161). Při porovnání skupin pomocí analýzy rozptylů s následnými Post hoc testy bylo zjištěno, že skupina s amnestickou mírnou kognitivní poruchou (aMCI, n=56) dosahovala nejnižších výkonů v porovnání se skupinou se subjektivním kognitivním poklesem (SCD, n=60) a s kognitivně normálními dobrovolníky (KN, n=45). Při kontrole vlivu věku a pohlaví přetrvaly tyto rozdíly (aMCI < KN; aMCI < SCD) v podmínce paměťové vazby (u dvoutvarové verze). Výkony skupiny SCD se neodlišovaly od KN. U části pacientů s dostupnými biomarkery byly porovnány výkony mezi skupinami s vysokou pravděpodobností AN (aMCI-AN, SCD-AN) a s nepravděpodobnou AN (aMCI-nonAN, SCD-nonAN), Mann-Whitneyho U test mezi nimi však neodhalil rozdíly. Celkově výsledky naznačují, že testování paměťové vazby pomocí VSTMBT má potenciál k odlišení paměťového poklesu na úrovni aMCI. Dle preliminárních výsledků se však nezdá, že by narušení vizuální krátkodobé paměti bylo specifické pro paměťový deficit alzheimerovské etiologie.

Klíčová slova: Alzheimerova nemoc; mírná kognitivní porucha; paměťová vazba; počítačové testování paměti; subjektivní kognitivní pokles

Abstract

The concept of memory binding appears to be auspicious for identification of subtle memory decline in early stages of Alzheimer's disease (AD). Visual Short-Term Memory Binding Test (VSTMBT) is an experimental test of short-term visual memory binding, it assesses the binding condition (shape+colour) along with the control condition of short-term memory (shape only). Although the results of the current studies seem promising, a number of limitations are present (different versions of the test, small sample size, familial vs. sporadic form of AD, etc.). In this thesis, the VSTMBT was administered to a comprehensively defined sample of people without dementia from the Czech Brain Aging Study (N=161). When comparing the groups using analysis of variance with subsequent post hoc tests, it was found that the group with amnesic mild cognitive impairment (aMCI, n=56) performed the lowest compared to the group with subjective cognitive decline (SCD, n=60) and to the cognitively normal volunteers (CN, n=45). When controlling for the effect of age and gender, these differences persisted (aMCI < KN; aMCI < SCD) in the memory binding condition (for the two-item version). The performance of the SCD group did not differ from the KN. In the subset of patients with available biomarkers, performances were compared between the groups with high probability of AD (aMCI-AD, SCD-AD) and groups unlikely AD (aMCI-nonAD, SCD-nonAD), but the Mann-Whitney U test did not reveal any differences between them. Overall, these results suggest that memory binding testing using the VSTMBT has the potential to differentiate memory decline at the level of aMCI. However, according to the preliminary results, it does not seem that the impairment of visual short-term memory is specific to the memory deficit of AD etiology.

Key words: Alzheimer's disease; computerized memory assessment; memory binding; mild cognitive impairment; subjective cognitive decline

Obsah

Úvod.....	10
I. LITERÁRNĚ-PŘEHLEDOVÁ ČÁST	12
1. Alzheimerova nemoc	12
1.1 Patofyziologie	12
1.2 Klinické projevy.....	15
1.3 Stádia Alzheimerovy nemoci	15
1.3.1 Preklinické stádium.....	16
1.3.2 Stádium mírné kognitivní poruchy	17
1.3.3 Stádium demence	19
2. Standardní přístup k neuropsychologické diagnostice AN.....	21
2.1 Vyšetření kognitivních funkcí u AN	22
2.1.1 Hodnocení subjektivních kognitivních obtíží.....	23
2.1.2 Testové hodnocení kognitivních funkcí.....	24
2.1.3 Testování paměti.....	25
2.2 Možnosti a limity neuropsychologické diagnostiky v časných stádiích AN	30
3. Nové přístupy v neuropsychologické diagnostice AN	32
3.1 Počítačové testování.....	32
3.1.1 Přínosy a kritické aspekty počítačového testování	33
3.2 Paměťová vazba a možnosti jejího testování.....	35
3.2.1 Neuroanatomický podklad a dělení paměťové vazby.....	35
3.2.2 Testování paměťové vazby u AN	38
3.2.3 Visual Short-Term Memory Binding Test.....	40
Shrnutí teoretických východisek pro empirickou část.....	44
II. EMPIRICKÁ ČÁST	47
4. Cíl výzkumu.....	47
4.1. Výzkumné otázky a hypotézy	48
5. Metodika	50

5.1	Výzkumný soubor	50
5.2	Měřicí nástroje	53
5.1.1	Neuropsychologická baterie	53
5.1.2	Visual Short-Term Memory Binding Test.....	55
5.3	Procedura.....	57
5.4	Statistická analýza.....	58
5.5	Etika výzkumu	59
6.	Výsledky	61
6.1	Cíl 1: Diskriminační potenciál VSTMBT pro odlišení skupin KN, SCD a aMCI.....	61
6.2	Cíl 2: Specifičnost narušení výkonu ve VSTMBT pro AN	69
6.3	Cíl 3: Souvislost výkonu v indexech VSTMBT se standardními kognitivními doménami.....	73
7.	Diskuse.....	75
	Závěr	85
	Reference	87
	Seznam grafů	105
	Seznam obrázků	106
	Seznam tabulek	107
	Seznam příloh	108
	Přílohy.....	i

Seznam zkratek

A β , beta amyloid

aMCI, anamnestická mírná kognitivní porucha

aMCI-AN, anamnestická mírná kognitivní porucha s vysokou pravděpodobností při Alzheimerově nemoci

aMCI-nonAN, anamnestická mírná kognitivní porucha nepravděpodobně při Alzheimerově nemoci

AN, Alzheimerova nemoc

ANCOVA, analýza kovariance (ang. *Analysis of Covariance*)

ANOVA, analýza rozptylu (ang. *Analysis of Variance*)

ApoE, apolipoprotein E

BAI, Beckův inventář úzkosti (ang. *Beck Anxiety Inventory*)

BNT, Boston Naming Test

BVMT-R, Krátký revidovaný test zrakově-prostorové paměti (ang. *Brief Visuospatial Memory Test - Revised*)

CBAS, Česká studie stárnutí mozku (ang. *Czech Brain Aging Study*)

ERC, entorhinální kůra (ang. *Entorhinal Cortex*)

FCSRT-IR, Test kontrolovaného ukládání s bezprostředním vybavením (ang. *Free and Cued Selective Reminding Test with Immediate Recall*)

FNAME, Face-Name Associative Memory Exam

GDS-15, Geriatrická škála deprese - patnácti položková verze (ang. *Geriatric Depression Scale*)

KN, kognitivně normální

M, průměr (ang. *Mean*)

MBT, Memory Binding Test

MCI, mírná kognitivní porucha (ang. *Mild Cognitive Impairment*)

MMSE, Mini-Mental State Examination

MoCA, Montrealský kognitivní test (ang. *Montreal Cognitive Assessment*)

MRI, magnetická rezonance (ang. *Magnetic Resonance Imaging*)

MTL, mediotemporální lalok

naMCI, neamnestická mírná kognitivní porucha

PEC, perirhinální kůra (ang. *Perirhinal Cortex*)

PET, pozitronová emisní tomografie

PHC, parahipokampální kůra (ang. *Parahippocampal Cortex*)

PST, Pražská verze Stroopova testu

RAVLT, Reyův auditorně-verbální test učení (ang. *Rey Auditory Verbal Learning Test*)

ROCF, Rey-Osterriethova komplexní figura (ang. *Rey–Osterrieth Complex Figure*)

SCD, subjektivní kognitivní pokles (ang. *Subjective Cognitive Decline*)

SCD-AN, subjektivní kognitivní pokles s vysokou pravděpodobností při Alzheimerově nemoci

SCD-nonAN, subjektivní kognitivní pokles nepravděpodobně při Alzheimerově nemoci

SD, směrodatná odchylka (ang. *Standard Deviation*)

TMT, Test cesty (ang. *Trail Making Test*)

UDS, Uniform Data Set

V2, dvoutvarová verze Visual Short-Term Memory Binding Testu

V3, třítvárová verze Visual Short-Term Memory Binding Testu

VSTMBT, Visual Short-Term Memory Binding Test

Úvod

Alzheimerova nemoc (AN) je nejčastější neurodegenerativní příčinou syndromu demence ve vyšším věku. I v souvislosti se stárnutím populace toto onemocnění připravuje zvyšující se počet lidí o jejich vzpomínky, orientaci ve světě a o schopnost samostatného fungování. Celosvětové výzkumné snahy se nyní upínají k nalezení co nejúčinnější léčby, která by rozvoj tohoto neurodegenerativního onemocnění zastavila nebo alespoň výrazně zpomalila. Výsledky dosavadních klinických studií, přestože přináší jisté pokroky, nejsou zcela uspokojivé. Řada autorů argumentuje tím, že nižší účinnost je způsobena nevhodným načasováním podávání léčby, nadějným postupem by tak mohlo být zahájení intervence v raných fázích onemocnění, pro jejichž identifikaci jsou však nutné dostatečně citlivé nástroje.

V důsledku časného zasažení struktur mediotemporálního laloku je u AN nejčasněji zasaženou kognitivní doménou právě paměť. V diagnostice AN tak hraje klíčovou roli neuropsychologické vyšetření, které je schopné odlišit narušení jednotlivých paměťových procesů. Standardně užívané neuropsychologické testy však začínají narážet na své limity a je třeba hledat i nové přístupy k testování (nejen) v oblasti paměti. V tomto ohledu se pro časnou diagnostiku AN jeví jako potenciálně přínosný koncept paměťové vazby. Cílem této práce je přiblížit téma testování paměti v kontextu časných stádií AN a zároveň prozkoumat experimentální test vizuální krátkodobé paměťové vazby Visual Short-Term Memory Binding Test (VSTMBT).

V literárně-přehledové části je nejprve blíže představena AN, její patofyziologie a klinické projevy, a především pak jednotlivá stadia onemocnění. Je zde představen koncept subjektivního kognitivního poklesu (SCD) a syndromy mírné kognitivní poruchy (MCI) a demence. V druhé kapitole je pak představen standardní přístup k neuropsychologické diagnostice AN, s důrazem na posouzení jednotlivých paměťových procesů. Třetí kapitola se již specificky věnuje novým přístupům v neuropsychologické diagnostice AN, jsou zde zmíněny přínosy počítačového testování a do uvedených poznatků je zasazen koncept paměťové vazby společně s teoretickým popisem VSTMBT.

Empirická část je rozdělena do tří cílů – hlavním cílem je prozkoumání diskriminačního potenciálu VSTMBT pro odlišení mírného paměťového poklesu u pacientů s SCD a s amnestickou MCI v porovnání s kognitivně normálními staršími dobrovolníky; druhým cílem je předběžně zmapovat, zda je narušení ve VSTMBT specificky spjato s etiologií AN;

třetím cílem je explorace vztahu VSTMBT k tradičním kognitivním doménám na základě výkonů ve standardně užívaných neuropsychologických testech. Výsledky jsou diskutovány v kontextu dosavadních studií VSTMBT, popsány jsou přínosy i limity této práce a jsou nastíněny možnosti pro budoucí výzkum.

V práci je citováno podle normy APA 7 (American Psychological Association, 2020).

I. LITERÁRNĚ-PŘEHLEDOVÁ ČÁST

1. Alzheimerova nemoc

Alzheimerova nemoc (AN) se řadí mezi neurodegenerativní onemocnění. Pro tuto skupinu onemocnění je charakteristický úbytek neuronů ve specifických oblastech. V konečném důsledku se tento úbytek, společně s dalšími změnami v mozkové tkáni, klinicky projevuje syndromem demence (Matěj & Rusina, 2012; Vyhnálek et al. 2012)¹. Alzheimerova nemoc je velmi komplexním onemocněním zahrnující řadu propojených patologických procesů, nicméně i přes rozsáhlý výzkum nadále není jasný přesný princip jejího vzniku (Polis & Samson, 2019). Onemocnění progreduje v průběhu času a jednotlivým stádiím tohoto kontinua je věnována pozornost dále v této kapitole.

K rozvoji onemocnění přispívá řada rizikových faktorů, z nichž nejvýznamnější podíl mají věk (Niu et al., 2017) a výskyt Alzheimerovy nemoci v blízké rodině (Fratiglioni et al., 1993; Rigman et al., 2014). Zásadní je pak vliv věku, kdy je pravděpodobnost výskytu AN výrazně vyšší u osob nad 65 let a s dalším postupem věku se ještě zvyšuje (Niu et al., 2017). Míra vlivu genetiky může být různá. Existují sice vzácné *familiární* formy AN způsobené přímo genetickou mutací, které jsou často spojené s dřívějším nástupem onemocnění (Rigman et al., 2014). Ve většině případů jsou ale genetické vlivy pouze rizikovým, nikoliv kauzálním, faktorem - konkrétně např. alela $\epsilon 4$ v genu pro Apolipoprotein E (ApoE $\epsilon 4$) je pro rozvoj AN výrazně rizikovější v porovnání s běžnější alelou ApoE $\epsilon 3$ (Matěj & Rusina, 2012).

1.1 Patofyziologie

Za primární patologický proces, který vede k rozvoji příznaků AN, je považováno abnormální ukládání proteinu beta amyloidu (A β). Patologicky konformovaný A β se v mozkové tkáni pacientů s AN kumuluje do tzv. *senilních plaků* (Braak & Braak 1991a; Carrillo-Mora et al., 2014). V návaznosti na toxické působení A β se uvnitř neuronů začnou shlukovat patologické formy tau proteinu, které postupně tvoří tzv. *neurofibrilární klubka* /ang. *tangles*/. Jejich kumulace postupně spouští kaskádu dějů vedoucí k zániku neuronů. Zánik neuronů se na makroskopické úrovni projevuje jako atrofie mozkové tkáně (Gorevic et al., 1986; Jack et al., 2013).

¹ Syndrom demence se projevuje jen u části neurodegenerativních onemocnění, existují i neurodegenerativní onemocnění, u nichž dochází spíše k hybným poruchám, kdy kognice nemusí být narušena vůbec nebo jen mírněji než by odpovídalo syndromu demence.

Současné snahy směřují k výraznějšímu biologickému zakotvení definice AN. Uvedené patologické změny tak dominují v jedné z nejrecentnějších kritérií AN autorů Jack et al. (2018), kteří představují tzv. *AT(N) rámec* /ang. *AT(N) framework*/. Patologické změny jsou zde definovány měřitelnými biologickými ukazateli – *biomarkery*. Jednotlivá písmena pak zastupují tři obecné skupiny biomarkerů charakteristických pro AN /*A* = biomarkery Aβ, *T* = biomarkery tau proteinu, (*N*) = biomarkery neurodegenerace – viz dále/. Dle přítomnosti či nepřítomnosti pozitivitu těchto biomarkerů je následně možné vytvářet biomarkerové profily jednotlivých pacientů.²

Další známou patologií, která doprovází rozvoj AN, je narušení *cholinergního systému*, kdy dochází ke ztrátě neuronů produkující neurotransmiter acetylcholin. Cholinergní systém je důležitý pro fungování paměti, učení i dalších kognitivních procesů (Hampel et al., 2018). Léky na podporu cholinergního systému jsou schváleny pouze jako symptomatická léčba, nicméně se jeví přínosné pro zlepšení kognice i v pozdní fázi nemoci a v časných stádiích by mohly mít i pozitivní efekt na průběh onemocnění (Hampel et al., 2019).

Alzheimerova nemoc je provázána i dalšími souvisejícími biochemickými změnami, především v podobě zánětlivých procesů nervové soustavy v souvislosti s aktivací mikroglíí, dále pak poškozením DNA, mitochondriální dysfunkcí nebo chronickým oxidativním stresem (Matěj & Rusina, 2012; Polis & Samson, 2019). Hampel et al. (2019) v této souvislosti poukazují na potřebu vhodného modelu onemocnění, který by lépe zachycoval komplexitu onemocnění, interakci jednotlivých faktorů a patologických procesů, se zohledněním různých drah progresu onemocnění.

Popsané patologické procesy souhrnně způsobují poškození a zánik neuronů a vedou tak k morfologickým změnám mozkové tkáně v podobě neurodegenerace. Neurodegenerace je makroskopicky patrná jako atrofie, jejíž rozsah odráží stupeň závažnosti onemocnění, avšak není specifickým biomarkerem pouze pro AN (Jack et al., 2018). Pro klasickou amnestickou variantu AN je typický počátek atrofie v mediotemporální oblasti (především v oblasti hipokampu a entorhinálního kortexu), která je klíčová pro učení a paměť na nedávné události; v návaznosti pak mohou být zasaženy struktury parietálního laloku, zadního cingula a frontálního laloku (Lezak, 2012, s. 252–256; Nikolai et al., 2013).

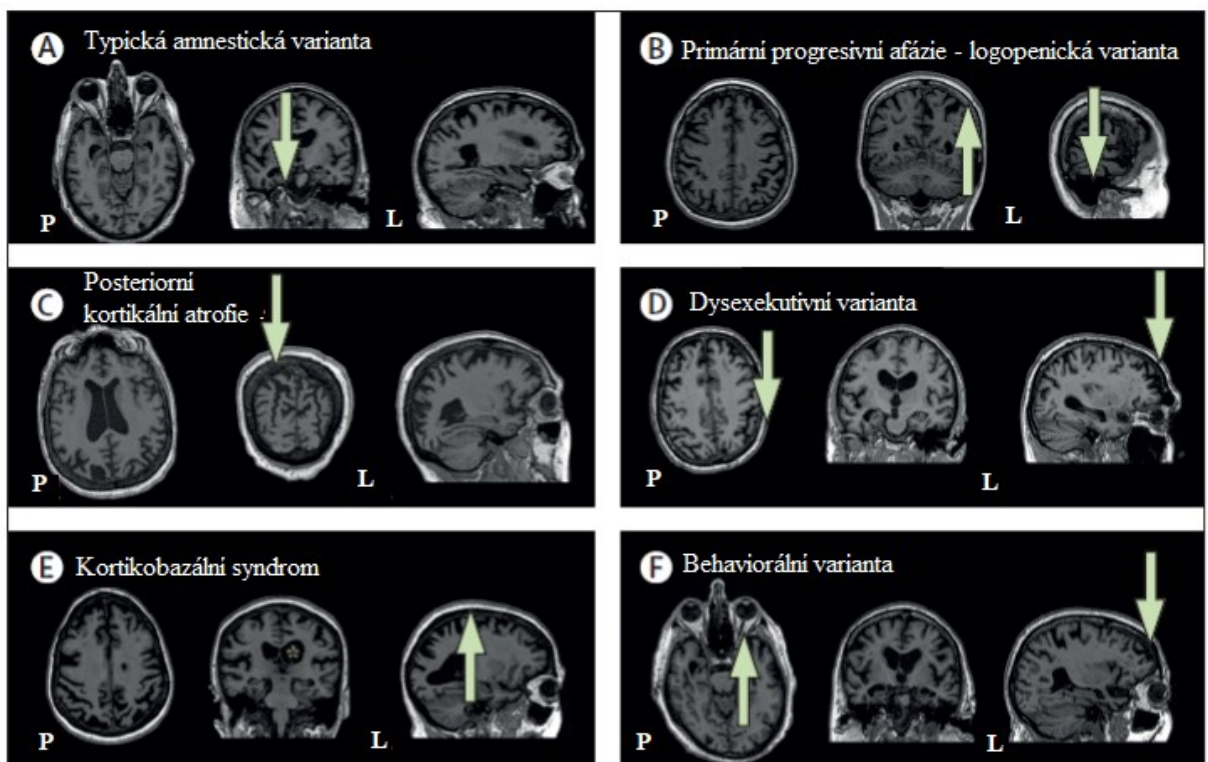
Dále se vyskytuje několik méně častých neamnestických variant AN, u kterých dominuje neurodegenerace mimo mediotemporální oblasti. Graff-Radford et al. (2021) popisují celkem

² Jack et al. (2018) však sestavili AT(N) rámec výslovně pro výzkumné účely, není tedy součástí rutinní diagnostiky, a to i z důvodu omezené dostupnosti vyšetřovací techniky.

pět atypických variant AN, u kterých jsou primárně zasaženy: (1) asymetricky temporo-parietální oblast dominantní hemisféry /klinický obraz primární progresivní afázie – logopenická varianta/; (2) okcipito-parietální či okcipito-temporální oblast /klinický obraz posteriorní kortikální atrofie/; (3) fronto-parietální oblast /klinický obraz dysexekutivní varianty AN/; (4) oblasti v okolí motorického kortexu výrazněji v levé hemisféře /klinický obraz kortikobazálního syndromu/; (5) zadní cingulum, precuneus a temporální lalok, eventuálně temporo-parietální pomezí /klinický obraz behaviorální varianty AN/. Zasažené oblasti u jednotlivých variant v zobrazení magnetické rezonance (MRI) jsou označeny na Obrázku 1.

Obrázek 1

Magnetická rezonance jednotlivých variant Alzheimerovy nemoci



Poznámka. Šipky označují: A – atrofii hipokampu, B – temporo-parietální atrofii vlevo, C – parieto-okcipitální atrofii, D – fronto-parietální atrofii, E – atrofii v okolí motorického kortexu, F – výraznější temporální než frontální atrofii. P = pravá, L = levá. Převzato a upraveno dle Graff-Radforda et al. (2021).

Atypické varianty jsou výrazněji zastoupené u pacientů s časným nástupem onemocnění, tedy před 65. rokem života. Oblast hipokampu bývá v těchto případech - oproti typické variantě AN - ušetřena, což může vést i k tomu, že je diagnóza stanovena chybně nebo až později v průběhu onemocnění (Graff-Radford et al., 2021).

1.2 Klinické projevy

V souvislosti s atrofií mediotemporální oblasti je charakteristickým projevem AN narušení *recentní paměti a procesu učení* (Jahn, 2013). U velké části pacientů jsou tak jedním z prvních klinických příznaků obtíže v oblasti paměti, které v průběhu času pozvolna progredují (Vyhnálek et al., 2019). Pro tuto typickou podobu AN se také používá označení „amnestická varianta AN“. S navazující atrofií dalších struktur se pak rozvíjí obtíže s hledáním slov a orientací v prostoru (Nikolai et al., 2013).

U atypických variant, kdy neurodegenerace začíná mimo mediotemporální oblasti, dominuje narušení jiných než paměťových funkcí a používá se tak pro ně i označení „neamnestické varianty AN“. Ve vztahu s lokalizací převládající atrofie pak lze identifikovat deficit v odlišných oblastech kognice. Může se jednat o narušení řeči /logopenická varianta primární progresivní afázie/; zrakově-prostorových funkcí /u posteriorní kortikální atrofie/; či exekutivních funkcí, popř. v kombinaci se změnami v chování /dysexekutivní a behaviorální varianta AN/. Objevit se mohou také motorické a senzorické symptomy /kortikobazální syndrom/ (podrobněji k diferenciální diagnostice jednotlivých variant viz Graff-Radford et al., 2021).

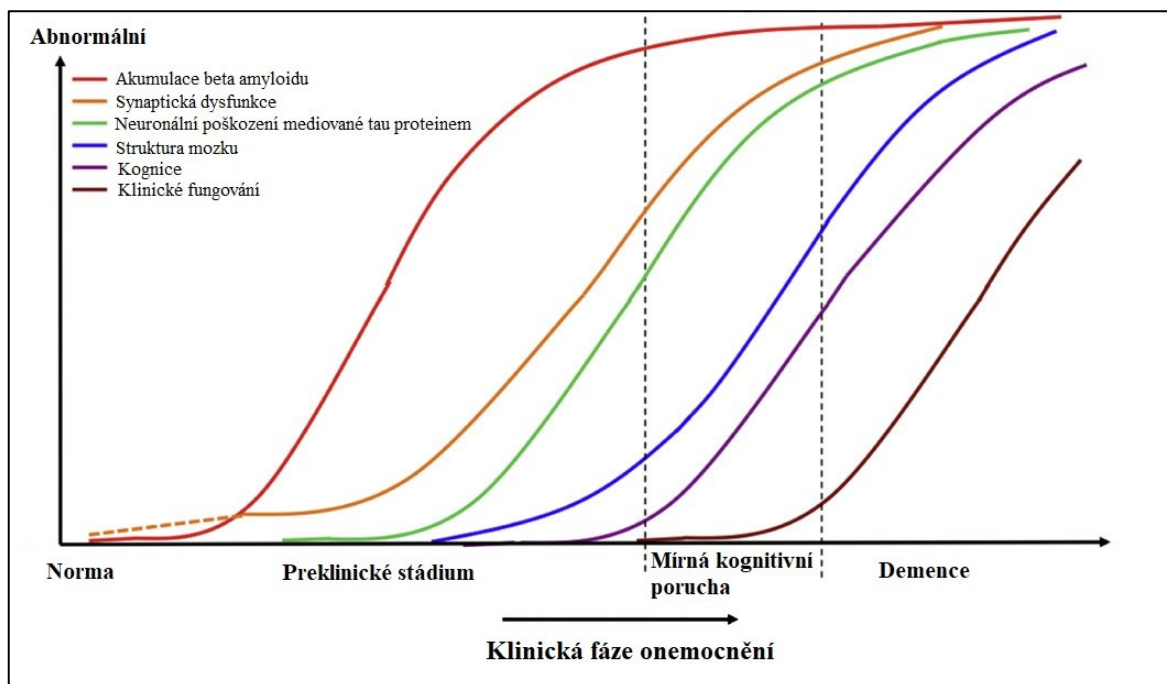
Zhoršování kognitivních funkcí postupně vede i k prohlubujícím se obtížím v každodenním fungování omezující soběstačnost pacienta (Rusina & Matěj, 2019, s. 138; Tabira et al., 2017). V průběhu onemocnění se často vyskytují i neuropsychiatrické příznaky, především v podobě úzkostných stavů, deprese a apatie (Leung, 2020; Rusina & Matěj, 2019, s. 137). V průběhu onemocnění se rovněž rozvíjí potíže uvědomit si vlastní chorobu – tzv. *anosognosie* (Starkstein, 2014).

1.3 Stádia Alzheimerovy nemoci

Popsané biologické změny v mozku probíhají i desítky let před tím, než se objeví první symptomy. Onemocnění časem postupně progreduje a jeho vývoj lze dle rozsahu obtíží rozdělit do tří fází: (1) preklinické stádium (Sperling, Aisen et al., 2011), (2) stádium mírné kognitivní poruchy (Albert et al., 2011), (3) stádium demence (McKhann, 2011). Postup patologických změn v průběhu jednotlivých fází onemocnění je zachycen na Obrázku 2. Současnou snahou je diagnostikovat Alzheimerovu nemoc ve stádiích předcházejících syndromu demence, ve kterých je i větší potenciál pro léčbu (Vyhnálek et al., 2019).

Obrázek 2

Hypotetický model dynamiky biomarkerů Alzheimerovy nemoci



Poznámka. Převzato a upraveno dle Sperlingové, Aisena et al. (2011).

1.3.1 Preklinické stádium

Preklinické stádium je počáteční fáze AN, kdy se u pacientů ještě neprojevují žádné klinické příznaky. V mozku je již možné identifikovat biomarkery patologicky konformovaného A β , synaptické dysfunkce, neuronálního poškození a pozdějších fázích také markery neurodegenerace (Sperling, Aisen et al., 2011). Jak poznamenávají Jack et al. (2013), toto stádium může tvořit i více než polovinu doby trvání onemocnění.

Preklinické stádium bylo vymezeno primárně jako výzkumný koncept (Vyhnálek et al., 2012). Vzhledem k tomu, že na konci tohoto stádia někteří jedinci u sebe zaznamenávají drobné změny v kognici, které však nelze standardními neuropsychologickými testy zachytit, byl také zaveden koncept tzv. *subjektivního kognitivního poklesu* /SCD, z ang. *Subjective Cognitive Decline*/ (Jessen et al., 2014). SCD označuje subjektivně vnímané zhoršení kognitivní kapacity v porovnání s dřívější výkonností, které není spojené s žádným akutním stavem a identifikovatelným kognitivním deficitem. Takový subjektivní pokles však může být velmi nespecifický a spojený i s přirozeným stárnutím, osobnostními rysy, medikací či psychiatrickým onemocněním (Jessen et al., 2020). Z toho důvodu nelze říci, že jsou všichni jedinci splňující kritéria SCD v preklinickém stádiu AN (Eckerström et al., 2016).

Dostupná data přesto ukazují, že u starších osob s SCD je oproti jejich vrstevníkům bez SCD vyšší pravděpodobnost přítomnosti alzheimerovských patologických změn a vyšší riziko progresu do syndromu mírné kognitivní poruchy, popř. demence (Jessen et al., 2010). Ve snaze o zvýšení pravděpodobnosti, že by SCD mohl být odrazem preklinické fáze AN, byla zavedena tzv. SCD+ kritéria (Jessen et al., 2014; Jessen et al., 2020). Tato kritéria zdůrazňují, že se jedná především o subjektivní pokles v oblasti paměti (spíše než v ostatních kognitivních doménách) s počátkem v posledních pěti letech a ve věku vyšším než 60 let. Dále kladou důraz na pacientovy obavy spojené s SCD a na pocit horší kognitivní výkonnosti v porovnání s vrstevníky. Dále je zde doporučeno doplnit potvrzení kognitivního poklesu i od blízké osoby, genetické vyšetření s ohledem na přítomnost ApoE ϵ 4 a vyšetření biomarkerů AN. Koncept SCD+ by takto mohl potenciálně sloužit jako doplňující ukazatel pro identifikaci osob v preklinickém stádiu AN.

Kritéria pro stanovení AN v preklinickém stádiu jsou nadále důležitá zejména pro výzkumné účely, např. pro klinické studie hodnotící nové léky, jejichž efekt se předpokládá pouze tehdy, když budou nasazeny co nejdříve (Hampel et al., 2019; Makin, 2018; Vyhnálek et al., 2012). Vzhledem k tomu, že kauzální terapie dosud neexistuje, pro klinické účely se tato kritéria zatím nevyužívají (Vyhnálek et al., 2012). Jak upozorňuje Albertová s kolektivem, u AN nejsou žádné pevné či jasné události, které by značily počátek onemocnění (Albert et al., 2011). Navíc časnější stádia s sebou nesou větší diagnostickou nejistotu a pro kliniky je náročné přesně oddělit přechod z jednoho stádia do dalšího.

1.3.2 Stádium mírné kognitivní poruchy

Plnému rozvinutí syndromu demence předchází období, kdy jsou u pacientů již patrné a objektivizovatelné známky zhoršení kognice, které však výrazně nezasahují do schopnosti vykonávání každodenních aktivit. Pro diagnostické účely definoval toto stádium Petersen (2004) v podobě konstruktu *mírné kognitivní poruchy* /MCI, z ang. *Mild Cognitive Impairment*/.

Cílem Petersenovy práce bylo vymezit toto přechodné období, které již není projevem přirozeného stárnutí, ale zároveň plně neodpovídá syndromu demence. Za MCI označil stav, kdy je u daného jedince přítomné narušení kognitivních funkcí, které však nedosahuje hloubky obtíží u demence – orientačně se jedná o testový výkon pod -1,5 směrodatnou odchylku (SD) v porovnání s vrstevníky. Zásadním rozdílem oproti stádiu demence je pak minimální narušení běžného fungování, ve kterém není zjevná změna oproti dřívějšímu. Odlišení MCI od přirozeného stárnutí může být obtížnější než odlišení MCI od stádia

demence. Osoby s MCI pak mají podstatně vyšší pravděpodobnost, že zkonvertují do stádia demence v průběhu několika let (Petersen, 2004).

Petersen (2004) dále rozlišil několik subtypů MCI. Důraz klade především na přítomnost narušení paměti a tento typ označuje jako „amnestickou MCI“ (aMCI). Amnestickou MCI uvádí jako nejtypičtější variantu a z dostupných poznatků usuzuje, že při neurodegenerativním původu jde o prodromální stádium Alzheimerovy nemoci. V případě, kde paměť narušena není, ale je přítomné narušení jiné kognitivní domény (exekutivních, fatických či vizuoprostorových funkcí), se jedná o tzv. „neamnestickou MCI“ (naMCI). V dalším kroku diagnostického procesu je třeba posoudit množství zasažených kognitivních domén. Dle Petersena je pak možné dojít k jednodoménové a-MCI, kdy je zasažena pouze paměť, při zasažení některé další domény se pak jedná o vícedoménovou aMCI. Podobně, pokud je zasažena pouze jedna nepaměťová doména, jedná se o jednodoménovou naMCI, v případě více domén o vícedoménovou naMCI (Petersen, 2004).

Hlavním přínosem zavedení MCI jako samostatné klinické jednotky bylo otevření možnosti pro dřívější intervence do rozvoje patologických změn u AN (Dubois et al., 2007). Petersonovo dělení různých subtypů bylo původně zavedeno i s cílem odhadu dalších příčin MCI. Jak ale zdůrazňují Dubois et al. (2007), pouhá identifikace narušení odlišných kognitivních domén není dostatečně průkazná. Především pro účely klinických studií je pro přesnější výsledky nutné zapojení objektivních ukazatelů – v případě AN se jedná o kumulaci beta amyloidu a tau proteinu a/nebo o temporální atrofii v oblasti hipokampu, entorhinálního kortexu a amygdaly.

Přesnějšímu vymezení MCI specificky při AN se dále věnovala pracovní skupina pod vedením Albertové (2011). Nejprve detailněji definovala základní klinická kritéria pro MCI jako:

- (1) stížnosti na zhoršenou kognitivní výkonnost v porovnání s dřívějším (od pacienta či blízké osoby)
- (2) narušení jedné nebo více kognitivních domén, u kterého je:
 - Evidence vzhledem k věku a vzdělání
 - Při opakovaném vyšetření patrný pokles v čase
- (3) zachování samostatnosti v každodenním fungování
- (4) nepřítomnost demence.

V porovnání s Petersonovými kritérii tedy přibylo srovnání kognitivní výkonnosti nejen se stejnou věkovou kategorií, ale i s ohledem na dosažené vzdělání. Dále bylo zohledněno, že se i u AN mohou objevit neamnestické varianty, avšak nejčastější prezentací zůstává narušení epizodické paměti. Pro splnění základních klinických kritérií MCI je také nutné vyloučit jiné systémové nebo neurologické příčiny kognitivního poklesu.

Nově pak Albertová et al. (2011) zavedla určení pravděpodobnosti, že syndrom MCI je v důsledku AN. Na základě dostupnosti biomarkerů byly popsány kategorie ve čtyřech úrovních diagnostické jistoty jako:

- „MCI při AN splňující základní klinická kritéria“
- „MCI při AN – střední pravděpodobnost“
- „MCI při AN – vysoká pravděpodobnost“
- „MCI nepravděpodobně při AN“

Při střední pravděpodobnosti jsou splněna základní diagnostická kritéria a navíc je pozitivní jedna ze skupin biomarkerů při nedostupnosti údajů o druhé skupině – buď jsou pozitivní markery ukládání A β v mozkové tkáni při nedostupnosti markerů neuronálního poškození³, nebo jsou pozitivní markery neuronálního poškození a neurodegenerace při nedostupnosti markerů ukládání A β . U vysoké pravděpodobnosti jsou splněna základní diagnostická kritéria a pozitivní jsou obě skupiny biomarkerů. U MCI nepravděpodobně při AN jsou obě skupiny biomarkerů negativní (Albert et al., 2011).

Ve stádiu MCI nalézají široké uplatnění komplexní neuropsychologické baterie, které umožňují identifikovat a objektivizovat narušení v jednotlivých kognitivních doménách (Nikolai et al., 2013).

1.3.3 Stádium demence

Konečnou fází uvedených změn a postupu onemocnění je syndrom demence. Kritéria pro diagnostiku syndromu demence aktualizovali McKhann et al. (2011)⁴. Nejprve stanovili základní klinická kritéria pro demenci, nehledě na její příčinu. Demence je diagnostikována při kognitivních či behaviorálních symptomech, které (1) narušují plnění aktivit denního života, (2) představují zhoršení oproti předchozí úrovni fungování, (3) nejsou vysvětlitelné

³ Markery neuronálního poškození jsou definovány jako: (a) zvýšení tau a fosfo tau v mozkomíšním moku, (b) hypometabolismus v temporálním a parietálním kortexu na fludeoxyglukózové pozitronové emisní tomografii, (c) temporální a parietální atrofie na MRI mozku. Stačí, aby byl dostupný pozitivní alespoň jeden z těchto markerů.

⁴ Byla publikována i další samostatná kritéria demence (viz např. Mezinárodní klasifikaci nemocí), kritéria autorů McKhann et al. (2011) byla ovšem definována v přímé souvislosti s výzkumem AN.

deliriem či psychiatrickým onemocněním, (4) vedou ke kognitivnímu deficitu (diagnostikovanému kombinací anamnézy a neuropsychologického vyšetření). Deficit je v tomto stádiu mnohdy patrný již z pozorování či rozhovoru s pacientem, přesto může mít neuropsychologické vyšetření své uplatnění v popisu podoby kognitivního deficitu (Nikolai et al., 2013). U syndromu demence jsou v oblasti kognice či chování zasaženy minimálně dvě z následujících domén: schopnost vstřípení a zapamatování nových informací; schopnost usuzování a zvládání komplexních úkolů; vizuoprostorové schopnosti; řečové funkce a změny v osobnosti, chování či jejich komponent (McKhann et al., 2011).

McKhann et al. (2011) dále nově zavádí čtyřstupňový proces, který vede k upřesnění a odlišení různé míry pravděpodobnosti demence přímo u AN. Prvním krokem je stanovení přítomnosti demence dle výše uvedených kritérií. Následuje určení AN jako příčiny demence běžnými klinickými metodami. Ve třetím kroku je určení eventuální zvýšené pravděpodobnosti přítomnosti AN a ve čtvrtém kroku následuje zpřesnění na základě biomarkerů. Pro české čtenáře tento článek i s nově zavedenými názvy diagnostických kategorií shrnují Vyhnálek et al. (2012), celý postup je pro přehlednost uveden v tabulce v Příloze 1.

Hloubku demence lze dále odstupňovat na lehkou, středně těžkou a těžkou dle hloubky narušení soběstačnosti v aktivitách denního života (Benoit et al., 2020). Postupně se totiž zvyšuje rozsah narušení aktivit denního života od obtíží v komplexních, kognitivně náročnějších aktivitách (nejčastěji spravování financí a správné užívání medikace), po celkové narušení fungování včetně základně péče o sebe (Tabira et al., 2017).

2. Standardní přístup k neuropsychologické diagnostice AN

Při diagnostice AN má neuropsychologické vyšetření prokazatelný přínos pro zachycení a objektivizaci jejích klinických projevů (Donders, 2020). Předchozí kapitola zároveň představuje, jak komplexní onemocnění AN je - spolehlivé zachycení projevů dynamicky se rozvíjejících patofyziologických procesů se tak v současné době stává doménou multidisciplinárních týmů (Donders, 2020; Vyhnálek & Nikolai, 2023).

V kontextu běžné praxe se v českém prostředí diagnostickému postupu AN věnují Vyhnálek et al. (2012). Na základě mezinárodně platných doporučení navrhují pro rutinní diagnostiku zahrnutí následujících kroků: (1) anamnéza; (2) neurologické vyšetření; (3) kognitivní vyšetření; (4) zobrazení mozku; (5) základní laboratorní vyšetření včetně hormonů štítné žlázy, v indikovaných případech hladina B12, sérologie infekcí /lues, lyme/. Za stanovení diagnózy nese zodpovědnost lékař, který integruje závěry všech vyšetřovacích metod a vyloučí jiné případné příčiny kognitivních obtíží. Neuropsychologické vyšetření do tohoto procesu přináší informaci o rozsahu kognitivního postižení, popis kognitivního profilu a zhodnocení jeho slučitelnosti s diagnózou AN (Vyhnálek & Nikolai, 2023; Uhrová, 2020, s. 285).

Neuropsycholog pro své závěry shromažďuje podklady z více zdrojů. Vakil (2012) definuje celkem čtyři dostupné zdroje informací: (1) sebeposouzení a posouzení rodinným příslušníkem; (2) dřívější záznamy a dokumentace; (3) pozorování a (4) výsledků neuropsychologických testů. Rozhovor s pacientem, popř. s jeho rodinným příslušníkem, se zaměřuje na popis vnímaných kognitivních obtíží, ale také na pacientův životní styl a míru běžného fungování, a to jak v současné době, tak i v období před výskytem obtíží. Informace o období před výskytem obtíží slouží zejména k odhadu premorbidní úrovně fungování (Overman et al., 2021). Srovnání s aktuálním stavem pak umožňuje lépe zhodnotit změnu způsobenou onemocněním (Vakil, 2012). Posouzení rodinným příslušníkem či jinou pečující osobou je vhodné také z důvodu případné anosognosie, kdy samotný pacient může již pod vlivem nemoci své obtíže zlehčovat nebo zcela popírat (Albert et al., 2011; Starkstein, 2014).

Pozorování během vyšetření přináší řadu významných informací, ať už o dynamice pacientova prožívání a schopnosti se vyrovnat s testovou situací (která často přináší určitou míru frustrace) nebo o případných nápadnostech v chování, např. v podobě apatie či naopak poruchy kontroly impulzů (Apostolova & Cummings, 2008). Dominantní část pro hodnocení kognice zastává administrace neuropsychologických testů (Vakil, 2012). Mimo oblast kognice by výstupem z neuropsychologického vyšetření mělo být i zhodnocení

neuropsychiatrických symptomů a míry soběstačnosti (Rusina & Matěj, 2019, s. 36; Uhrová et al., 2020, s. 285).

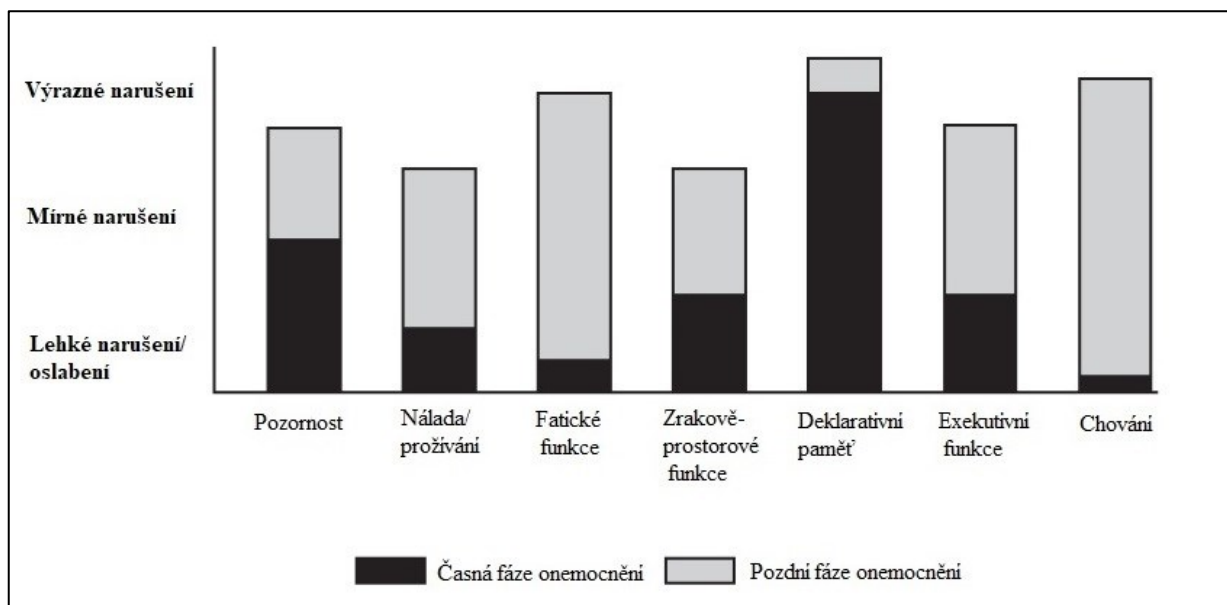
2.1 Vyšetření kognitivních funkcí u AN

V současnosti obecně rozšířený přístup ke kognitivním funkcím popisují Lezaková et al. (2012, s. 20). *Kognice společně s emocionalitou a exekutivními funkcemi* vymezuje jako tři základní funkční aspekty chování. Kognice v tomto modelu zastává oblast nakládání s informacemi a funguje analogicky k počítačovým operacím vstupu, ukládání, zpracování a výstupu informací. V literatuře však existuje řada dalších způsobů třídění kognitivních funkcí. Specificky na poli diagnostiky a monitorování vývoje AN je standardně doporučeno hodnotit kognitivní funkce dle následujícího dělení: (a) pozornost a pracovní paměť; (b) paměť; (c) exekutivní funkce, (d) fatické funkce a (e) zrakově-prostorové funkce (Albert et al., 2011). Nově je diskutováno také zařazení domény sociální kognice (American Psychiatric Association, 2013; Boccardi et al., 2022), která dosud u pacientů s podezřením na AN či s již diagnostikovanou AN rutinně vyšetřována nebyla.

Pro nejčastější amnestickou variantu AN je typické dominující časné narušení v oblasti paměti vzhledem k tomu, že onemocnění v nejčasnějších stádiích zasahuje struktury zodpovídající za tvorbu nové paměťové stopy (Kramer et al., 2004; viz dále). Dominující obtíže i rychlost progresu kognitivního deficitu se i přesto mohou individuálně lišit (Jack et al., 2013; Lezak et al., 2012, s. 259) a obtíže spojené s časnými neurodegenerativními změnami mohou dominovat i v jiných kognitivních doménách (viz kapitoly 1.1 a 1.2). Komplexní zhodnocení kognitivních funkcí je tak přínosné nejen pro diferenciální diagnostiku, ale i v rámci monitorování progresu onemocnění. I u nejčastější amnestické varianty AN lze s postupem onemocnění očekávat narušení v dalších kognitivních doménách. Objevují se obtíže s hledáním slov (tzv. anomie), s orientací v prostoru i v čase a s distribucí a přesouváním pozornosti. Následuje narušení exekutivních funkcí, pracovní paměti a zrakově-prostorových funkcí; v pozdních fázích onemocnění pak dochází k rozvoji globálního kognitivního deficitu (Lezak et al., 2012, s. 260–264; Nikolai et al., 2013; Vyhnálek et al., 2012). Typický neuropsychologický profil v časně a pozdní fázi demence u AN je zachycen na Obrázku 3.

Obrázek 3

Typický neuropsychologický profil pro časnou a pozdní fázi AN



Poznámka. Výška sloupců reprezentuje míru narušení od oslabení či lehkého narušení, přes mírné narušení až po významné narušení. V pozdních fázích syndromu demence jsou kognitivní funkce výrazně narušeny (reprezentováno šedou částí sloupce), narušení jednotlivých domén jsou od sebe těžko odlišitelná a je složité vyzdvihnout jednu doménu, která by syndrom charakterizovala. V časně fázi onemocnění (reprezentována černou částí sloupce) je možné lépe odlišit, které domény zůstávají relativně ušetřené, které jsou narušené jen mírně a které výrazně. Převzato a upraveno dle Weintraubové et al. (2012) – v původní publikaci i v porovnání s profily jiné etiologie než AN.

2.1.1 Hodnocení subjektivních kognitivních obtíží

Kognitivní obtíže (jejich podobu, dobu vzniku a průběh) je během neuropsychologického vyšetření vhodné zmapovat již v části rozhovoru (Nikolai & Bezdíček, 2018). Pro AN pak svědčí kontinuální pomalé zhoršování bez výrazných fluktuací, v některých případech může být progresse urychlena významnými událostmi, jako je celková anestezie nebo změna bydliště (Albert et al., 2011; Nikolai & Vyhnálek, 2023).

Informace o vývoji obtíží, a to jak od pacienta samotného, tak pokud možno i od jeho blízké osoby, jsou nezbytným základem pro posouzení původu a závažnosti kognitivních stížností (Nosheny et al., 2022). Určité stížnosti na kognici se však ve starším věku objevují poměrně často a pouze některé z nich představují skutečné riziko rozvíjejícího se kognitivního deficitu (Horáková & Veverová, 2023; Marková et al., 2017, 2019). Hodnocení subjektivních kognitivních obtíží se tedy ukazuje jako nápomocné při hodnocení rizika kognitivního

deficitu, anebo jeho rozvoje v blízké době, zároveň je však současnou výzkumnou snahou lépe popsat ty subjektivní kognitivní stížnosti, které jsou specifické pro počínající neurodegenerativní onemocnění (více viz také kritéria SCD+ v kapitole 1.3.1). Stěžejní část vyšetření kognitivních funkcí pak dále tvoří standardizované testy (Vakil, 2012).

2.1.2 Testové hodnocení kognitivních funkcí

Na začátku komplexního neuropsychologického vyšetření⁵ je obvyklé administrovat screeningový test kognice, který umožňuje cíleněji zvolit testovou baterii vzhledem ke globální úrovni kognitivní výkonnosti konkrétního pacienta (Uhrová et al., 2020, s. 284). Příklady screeningových testů rozšířených v českém prostředí jsou Mini-Mental State Examination (MMSE; Štěpánková et al., 2015) nebo Montrealský kognitivní test (MoCA; Kopeček et al., 2015). Albertová et al. (2011) v kontextu neuropsychologické diagnostiky AN doporučují dále administrovat testy hodnotící:

- pozornost a pracovní paměť
- epizodickou paměť (s důrazem na okamžité a oddálené vybavení)
- exekutivní funkce, tj. schopnosti set-shiftingu, uvažování, řešení problémů a plánování
- fatické funkce, konkrétně pojmenování, fluenci, expresi jazyka a porozumění
- zrakově-prostorové funkce.

Podoba neuropsychologického vyšetření a jeho přínos se v různých fázích AN liší. V časných stádiích onemocnění je cílem neuropsychologické diagnostiky objektivizace kognitivního deficitu a jeho odlišení od přirozeného poklesu kognitivní výkonnosti ve stáří (Ardila et al., 2000; Caselli et al., 2014). Další neméně významnou rolí je monitorování průběhu onemocnění, eventuálně hodnocení efektu terapie (Vyhnálek et al., 2019). Ve stádiu demence, kdy postupně dochází ke globálnímu narušení kognitivních funkcí (viz Obrázek 3), se přínos komplexního hodnocení kognice snižuje. Postačující může být vyšetření pomocí screeningových testů (MMSE, MoCA) a na významu naopak nabývá detailnější zhodnocení soběstačnosti v aktivitách denního života (Benoit et al., 2020; Nikolai et al., 2013; Vyhnálek et al., 2012).

Podrobné kognitivní profily jsou tedy nejvíce informativní v časných stádiích AN, kdy nacházejí své široké uplatnění komplexní neuropsychologické baterie (Nikolai et al., 2012;

⁵ Specifikem u testování populace starších osob je vyšší pravděpodobnost narušení zrakové a sluchové ostrosti. Pro minimalizaci možného zkreslení výsledků testování je tak vhodné pacienty před vyšetřením požádat, aby měli k dispozici brýle či naslouchátka, pokud je používají (Lezak, 2012, s. 143).

Weintraub et al., 2012). Existují mezinárodně doporučené baterie pro vyšetření kognitivních funkcí u pacientů s AN, resp. s MCI. V americkém prostředí byl v rámci harmonizace neuropsychologického vyšetření vytvořen sjednocující postup vyšetření, tzv. Uniform Data Set (UDS; Morris et al., 2006), s aktuálně dostupnou a validovanou třetí verzí (Weintraub et al., 2018). Obdobná snaha o harmonizaci neuropsychologické testové baterie pro diagnostiku MCI po vzoru amerického UDS probíhá i v Evropě (Boccardi et al., 2022). V ČR je pro klinické potřeby aktuálně dostupná (validovaná) druhá verze UDS (Nikolai et al., 2018). UDS tvoří dobrý základ testové baterie, zejména v časných stádiích kognitivního deficitu je přesto vhodné jej dále doplnit zejména o senzitivnější paměťové testy (Nikolai et al., 2013). Návrh komplexního protokolu⁶ s testy dostupnými pro české prostředí lze nalézt v kapitole Nikolaie a Vyhnálka (2023). Navzdory nezbytnosti posouzení všech kognitivních domén, vzhledem k lokalizaci počátku neurodegenerativních změn u klasické amnestické varianty AN přesto klíčovou roli hraje podrobné posouzení epizodické paměti (Casaletto & Heaton, 2017; Vyhnálek et al., 2019).

S ohledem na tematické zaměření diplomové práce bude další text zaměřen na specificky na testování paměti. Podrobnější rozebrání testování dalších kognitivních domén již přesahuje obsahový rámec tohoto textu.

2.1.3 Testování paměti

Paměť se, podobně jako ostatní kognitivní funkce, skládá z řady dílčích procesů. Neuropsychologické vyšetření umožňuje pomocí standardizovaných testů odhalit, které konkrétní paměťové procesy jsou narušeny a které ušetřeny, dle typu poruchy lze pak dále uvažovat o příčině narušení (Nikolai & Bezdíček, 2018; Vakil, 2012).

Dělení a funkce paměti

Jeden ze základních systémů dělí paměť dle délky udržení informace. Při dočasném zapamatování v rámci několika sekund až minut⁷ se jedná o paměť krátkodobou (Lezak et al., 2012, s. 29; Uhrová et al., 2020, s. 41). Dále bývá vymezována pracovní paměť, která je na pomezí krátkodobé paměti a exekutivních funkcí a trvá po dobu manipulace s danou informací (Baddley, 2012). Z krátkodobé paměti jsou následně (některé) informace přepisovány do paměti dlouhodobé (Lezak et al., 2012, s. 29; Uhrová et al., 2020, s. 41). Stran časového rámce dochází u AN k narušení především recentní paměti (Jahn, 2013).

⁶ Jedná se konkrétně o Neuropsychologickou baterii Kognitivního centra Neurologické kliniky 2. lékařské fakulty UK a FN Motol, kterou byli v rámci komplexního neuropsychologického vyšetření testováni i účastníci empirické části této práce (pro podrobnější popis jednotlivých testů viz 5. kapitola – Metodika).

⁷ Toto časové rozmezí udávané pro krátkodobou paměť se v literatuře liší.

V klinické praxi se jako užitečná jeví také klasifikace na *deklarativní* (neboli explicitní) a *nedeklarativní* (neboli implicitní) paměť. Tyto dva paměťové systémy se od sebe odlišují charakterem zapamatované informace a způsobem jejího vybavení – deklarativní paměť obsahuje informace, objekty či události, které je možné si vědomě vybavit, zatímco obsah nedeklarativní paměti nelze vědomě formulovat a je vyjadřován určitým výkonem či provedením činnosti (Lezak et al., 2012, s. 29–32; Uhrová et al., 2020, s. 41–42). Pro diagnostiku AN je stěžejní oblast deklarativní paměti, na kterou se zaměřuje i naprostá většina neuropsychologických testů; nedeklarativní paměti je v běžné praxi věnováno podstatně méně pozornosti a její poruchy jsou zjišťovány především v rámci rozhovoru a pozorování (Nikolai & Bezdíček, 2018). Podrobnější dělení paměti je nadále aktuálním tématem ve vědecké diskuzi a může se lišit na základě teoretického zázemí konkrétního výzkumníka (Didic et al., 2011; Loewenstein et al., 2017; Parra et al., 2024). Deklarativní paměť se obvykle dále dělí na systémy *epizodické* /tj. vzpomínky, které lze vztáhnout ke konkrétnímu času či místu/ a *sémantické paměti* /obecná fakta a znalosti o světě, jako je např. znalost abecedy nebo významu slov/ (Lezak et al., 2012, s. 31). Dle povahy ukládaného materiálu lze deklarativní paměť také rozlišit na verbální a neverbální složku (Lezak et al., 2012, s. 30). Při podezření na počínající AN je oblastí prvních detekovatelných obtíží právě epizodická paměť, která je tak ústředním prvkem v diagnostice časných stádií AN (Albert et al., 2011).

Další důležitou dimenzí deklarativní paměti je proces zpracování paměťové stopy, který lze rozlišit na fáze: (1) uložení, (2) uchování, a (3) vybavení paměťové stopy (Rentz et al., 2013). Správné fungování paměti na všech těchto úrovních je zprostředkované řadou mozkových struktur a jejich funkčních okruhů a odlišná lokalizace narušení potom obvykle vede k narušení jiného paměťového procesu (Lezak et al., 2012, s. 466; Nikolai & Bezdíček, 2018). Pro vstípení a uložení informací do epizodické paměti jsou klíčové zejména struktury mediotemporální oblasti – především hipokampus a entorhinální kůra (Du et al., 2001). Tyto struktury jsou časně zasaženy právě v rámci klasické amnestické varianty AN (Braak & Braak 1991a; Graff-Radford et al., 2021). Strategie ukládání a následně i vybavení paměťové stopy je pak spojeno spíše s funkcí frontálních laloků a jejich funkčních okruhů (Kramer et al., 2005).

K rozlišení, která úroveň paměťového procesu je narušena, může být užitečné využít testování odlišných způsobů vyhledání paměťové stopy. *Volné vybavení* zahrnuje aktivní a komplexní vyhledávací proces bez použití vnějších vodítek, oproti tomu při *vybavení s vodítky* je vyhledávací proces ulehčený o poskytnutí určité nápovědy (Lezak et al., 2012, s. 30).

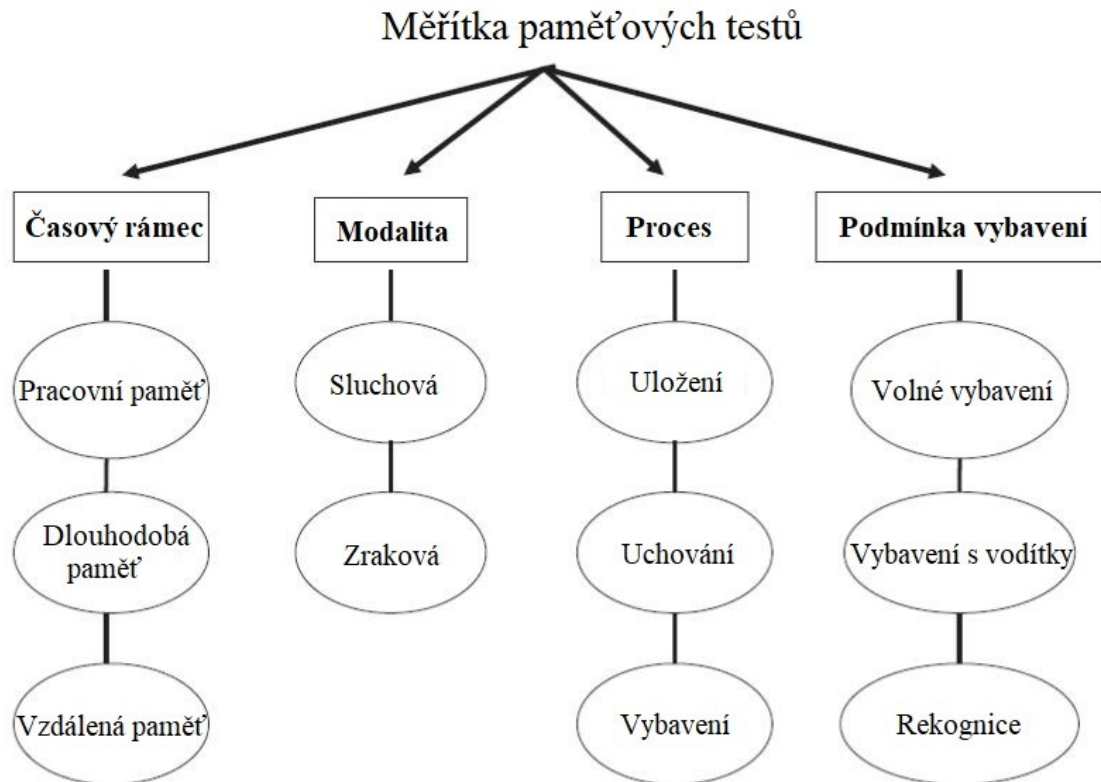
Vybavení s vodítky může mít podobu *rekognice*, která spočívá v rozpoznání dříve vnímaného materiálu na základě předloženého stimulu, v testových úlohách je tedy úkolem testované osoby určit, zda byl podnět součástí původního materiálu k zapamatování či nikoliv – dle typu úlohy buď odpověďmi ano/ne, nebo nucenou volnou z nabízených variant (Lezak et al., 2012, s. 30, Vakíl, 2012). Dalším typem vybavení s vodítky je *vybavení za použití kategoriální nápovědy*, které může být vnímáno jako určitý mezistupeň volného vybavení a rekognice (Grober & Buschke, 1987; Vakíl, 2012). Konkrétní způsob interpretace ve vztahu k předpokládatelným neuronálním korelátům je pak rozebrán v další části, v kontextu konkrétních příkladů standardních paměťových testů.

Paměťové testy

Uvedené poznatky o dělení a fungování paměti se v rámci jejího testování uplatňují v podobě několika základních paradigmat a odlišné konstrukce paměťových testů. Přehled rozdělení základních dimenzí paměťových testů je zachycen na Obrázku 4.

Obrázek 4

Měřítka standardně využívaných paměťových testů



Poznámka. Převzato a přeloženo do češtiny dle Vakíla (2012).

Většinu paměťových testů, které jsou v současné době v klinické praxi standardně využívány, lze považovat za testy epizodické paměti (Nikolai & Bezdíček, 2018). V kontextu testování paměti u AN je vzhledem k narušení funkce mediotemporálních struktur obzvláště přínosné paradigma odlišující testy s *nekontrolovaným ukládáním a volným vybavením* od testů založených na principu *kontrolovaného ukládání a vybavení s vodítky* (Vyhnálek et al., 2019). Většina standardních neuropsychologických testů funguje právě na principu nekontrolovaného ukládání a volného vybavení, ani v jednom z těchto procesů tedy nejsou poskytnuta žádná vodítka. Konstrukce testu tak testovanému neposkytuje žádnou podporu v tom, jakým způsobem si lze materiál zapamatovat a následně vybavit. Klasickými testovými úlohami jsou úkoly se zapamatováním příběhu nebo seznamu slov, které se využívají k hodnocení verbální paměti; hodnocení neverbální (resp. vizuální) paměti pak často zahrnuje úkoly se zapamatováním obrázků či jiných vizuálních podnětů. Pro paměťový deficit při AN je v těchto testech typický zejména nízký výkon při oddáleném vybavení (Belleville et al., 2017). Lze však očekávat také plochou křivku učení napříč opakovanými pokusy, a z dalších spíše kvalitativních měřítek potom zvýšený počet opakování a konfabulací (Lezak et al., s. 259; Libon et al., 2011; Nikolai et al., 2013).

Vybavení příběhu je nejbližší každodenním nárokům na paměť např. v konverzaci či v televizi. Konkrétním příkladem užívaného testu se zapamatováním příběhu může být subtest Logická paměť ze Zkrácené Wechslerovy paměťové škály (Jenčová, 2011, Nikolai et al., 2018) či z již výše zmiňované baterie UDS (Nikolai et al., 2018). Pro hodnocení paměti klíčové porovnání skóre okamžitého a oddáleného vybavení. Skór okamžitého vybavení lze v obecnosti chápat jako ukazatel úspěšnosti procesu uložení informace a skór oddáleného vybavení potom jako ukazatel efektivnosti procesu uchování paměťové stopy (Lezak et al., 2012, s. 467).

Pro testy se seznamy slov je obvyklá opakovaná prezentace se třemi a více pokusy, čímž navíc -mimo zhodnocení okamžitého a oddáleného vybavení- přinášejí informace o celkové kapacitě paměti a křivce učení (Lezak et al., 2012, s. 466–467). Tradičním zástupcem těchto testů je například Reyův auditorně-verbální test učení (RAVLT; Bezdíček, Štěpánková et al., 2014; Frydrychová et al., 2018). V tomto testu je v průběhu fáze učení celkem pětkrát prezentován první seznam 15 slov. Poté je prezentován druhý seznam 15 slov. Po interferenci druhého seznamu a následně po 25-30minutovém oddálení následuje opětovné vybavení prvního seznamu. Test RAVLT umožňuje i zhodnocení efektu rekognice - po oddáleném vybavení je za účelem rozpoznání opět prezentován původní seznam společně s distraktory;

k dispozici je i rekognice s nuceným výběrem. Za neverbální alternativu k RAVLT lze pokládat tzv. Krátký revidovaný test zrakově-prostorové paměti (BVMT-R). Podnětová tabule se šesti geometrickými obrázky je zde v rámci procesu učení prezentována celkem třikrát na 10s. Oddálené vybavení následuje po 20-25 minutách od ukončení třetího pokusu učení. Součástí BVMT-R je rovněž subtest rekognice (Havlík et al., 2020). Dalším v klinické praxi široce využívaným testem je Reyova-Osterriethova komplexní figura (ROCF; Drozdová et al., 2015), která rovněž umožňuje hodnocení okamžitého a oddáleného vybavení a rekognice. Shrnutí testů založených na principu nekontrolovaného ukládání a volného vybavení, které jsou dostupné v českém prostředí, poskytuje Tabulka 1.

Lezaková et al. (2012, s. 467) však upozorňují, že klasické testové úkoly se zaměřením na hodnocení volného okamžitého a oddáleného vybavení mnohdy nejsou dostačující pro praktické pochopení silných a slabých míst paměťového procesu daného pacienta. Naráží tak právě na výše zmiňované odlišení funkce struktur mediotemporální oblasti a frontálních laloků v procesu zpracování paměťové stopy. Lezaková doporučuje využití některé z metod, které cíleněji odlišují mezi narušením v ukládání a ve vybavení (může se jednat právě o rekognici, kterou využívá RAVLT a BVMT-R, nebo o různé formy nápovědy).

Testy založené na principu kontrolovaného ukládání a vybavení s vodítky toto cílenější rozlišení zdroje paměťového deficitu umožňují. Vyvíjeny byly původně v kontextu snahy o odlišení poruchy paměti specificky při AN od příčin jiných (Buschke, 1973). Podstatou těchto metod, jak název napovídá, je důkladně kontrolovaný proces ukládání materiálu k zapamatování. Testující předkládá kategorie, na základě kterých má testovaná osoba na podnětovém materiálu najít slovo či obrázek, který do této kategorie spadá. Je tak nucena materiálu k zapamatování věnovat plnou pozornost, zároveň je tím podpořen proces sémantického zpracování materiálu k zapamatování. Při okamžitém vybavení je ověřeno, zda si vyšetřovaná osoba materiál skutečně zapamatovala, pokud ne, učení za pomoci kategorií je opakováno (i několikrát). Po krátké interferenci jinou úlohou následuje volné vybavení. Materiál, který nebyl volně vybaven, má vyšetřovaná osoba možnost v paměti vyhledat následně ještě skrze poskytnutí vodítek ve formě kategoriální nápovědy. Nápovědou je kategorie, skrze kterou si vyšetřovaná osoba materiál k zapamatování ukládala (Grober & Buschke, 1987). Při kontrolovaném učení a vybavení s vodítky by mělo dojít ke kompenzaci případných obtíží s udržením pozornosti a využitím strategie při narušení funkce frontálních oblastí. Není-li však nízký výkon ve volném vybavení poskytnutím kategoriální nápovědy zlepšen, poruchu paměti lze spíše přisoudit poruše ukládání a uchování paměťové stopy

v důsledku narušení funkce struktur mediotemporální oblasti (Carlesimo et al., 2011; Urbanová et al., 2014).

V testech s kontrolovaným ukládáním u AN tedy nedochází k výraznému zlepšení ani při poskytnutí vodítek k vybavení, efekt rekognice může být také narušen (Carlesimo et al., 2011; Kramer et al., 2005). Klasickým testem využívajícím toto paradigma je například Test kontrolovaného ukládání s bezprostředním vybavením (FCSRT-IR; Horáková et al., 2017) a jeho různé verze – viz Tabulka 1.

Tabulka 1

Paměťové testy dostupné v České republice podle konstrukce testování dílčích paměťových procesů

UKLÁDÁNÍ		UCHOVÁNÍ A VYBAVENÍ		
Nekontrolované	Kontrolované	Volné vybavení	Vybavení s vodítky	Rekognice
RAVLT	FCRT-IR	RAVLT	CVLT-II	RAVLT
CVLT-II	T16S	LP	P(r)VLT	CVLT-II
P(r)VLT		T16S	T16S	P(r)VLT
LP		BVMT-R	FCRT-IR	BVMT-R
BVMT-R		ROCF		ROCF
ROCF				

Poznámka. Použité zkratky značí: BVMT-R, Krátký test zrakově-prostorové paměti (Havlik et al., 2020); CVLT-II, Kalifornský test verbálního učení, druhé vydání (Bezdiček & Preiss, 2009); FCSRT-IR, Test kontrolovaného učení s bezprostředním vybavením (Horáková et al., 2017); LP, Logická paměť (Nikolai et al., 2018); P(r)VLT, Filadelfský (opakovatelný) test verbální paměti (Bezdiček, Libon, et al., 2014); RAVLT, Reyův paměťový test učení (Bezdiček, Stepankova, et al., 2014); ROCF, Reyova-Osterriethova komplexní figura (Drozdová et al., 2015); T16S, Test 16 slov (Topinková et al., 2002; Urbanová et al., 2014).

2.2 Možnosti a limity neuropsychologické diagnostiky v časných stádiích AN

Současnou snahou je posouvat diagnostiku AN do stále časnější fáze onemocnění. Dosud představené paměťové testy, které jsou dnes standardně klinicky využívány, byly původně navrženy pro detekci onemocnění ve stádiu mírné kognitivní poruchy (Albert et al., 2011; Petersen, 2004). Pro současné potřeby, především na poli vývoje léčiv a testování jejich efektivity v klinických studiích, však přestávají být dostatečně citlivé. Současnou snahou totiž je testované léky nasazovat nejlépe již ve stádiu preklinickém, kdy v mozku nemocného ještě nedošlo k rozsáhlým a nevratným neurodegenerativním změnám (Sperling, Jack et al., 2011). Další nevýhodou standardních testů rovněž je jejich náchylnost k *efektu učení* a tedy omezená

možnost jejich opakované administrace (Makin et al., 2018; Loewenstein et al., 2017; Vyhnálek et al., 2019).

Cílem aktuálního neuropsychologického výzkumu v oblasti AN je tak nalézt nové přístupy a testové úkoly, které by byly schopné spolehlivě zachytit a v čase sledovat i velmi mírné změny v oblasti paměti, které lze předpokládat již v preklinickém stádiu (Rentz et al., 2013; Loewenstein et al., 2017; Marková et al., 2023).

3. Nové přístupy v neuropsychologické diagnostice AN

Vyšetření paměti je v diagnostice, monitorování průběhu i zhodnocení efektu terapie AN klíčové, avšak běžně užívané testy v současné době naráží na své limity (Loewenstein et al., 2017; Vyhnálek et al., 2019). Nedostatky standardních testů by mohly kompenzovat nové náročnější přístupy, které by dle Markové et al. (2023) měly naplňovat tři základní kritéria. Prvním z nich je senzitivita pro velmi mírné kognitivní změny. Konstrukcí testu by se tedy již mělo předcházet tzv. *stropovému efektu* v raných stádiích. Dále by měly být schopny monitorovat kognici napříč průběhem onemocnění. Konstrukce testu by tedy v pozdních fázích onemocnění neměla dovolit tzv. *podlahový efekt*. V neposlední řadě by pak nové přístupy měly být specifické přímo pro detekci kognitivních změn v důsledku patologických procesů při AN.

V souvislosti se snahou zavést nové přístupy k testování (nejen) paměti, klinická neuropsychologie se v poslední době více inspiruje poznatky a paradigmaty již dříve zkoumanými v oblasti kognitivní psychologie či kognitivních neurověd (Rentz et al., 2013). Na jedné straně jsou rozvíjeny možnosti *způsobů testování*. V souvislosti s moderními technologiemi se tak čím dál tím více do popředí dostává snaha implementovat počítačové měření (Miller & Barr, 2017; Zygouris & Tsolaki, 2015). Na straně druhé jsou rozvíjeny nové možnosti *obsahu testování*. Současnou snahou je podrobněji hodnotit další, více specifické paměťové procesy. Jedním z nadějných konceptů pro diagnostiku AN se v tomto ohledu jeví koncept *paměťové vazby*.

3.1 Počítačové testování

Aktuálně se hledají různé způsoby, jak využít moderní technologie v péči o pacienty s AN. Pro účely screeningu a diagnostiky je ve fázi vývoje celá řada nových platforem – online testování, aplikace pro tablety a chytré telefony, virtuální realita, či pasivní monitorování pomocí nositelné elektroniky a zabudovaných senzorů (Casaletto & Heaton, 2017; Gold et al., 2018). Do klinické praxe se zatím, v souvislosti se zvýšenou potřebou *telemedicíny*⁸ během pandemie COVID-19, rozšířilo především využívání počítačů (Carotenuto et al., 2021; Gierzynski et al., 2023; Nittari et al., 2022). Dle Millera a Barry (2017) je pravděpodobné, že se počítačové testování stane běžnou součástí neuropsychologické diagnostiky, nyní je však třeba aktivněji pracovat na jeho vhodném a vyváženém zakomponování do běžné praxe.

⁸ Telemedicína označuje lékařskou a zdravotní péči, která je poskytována na dálku pomocí informačních a komunikačních technologií. Využívá se především v odlehlých oblastech se špatnou dostupností zdravotních služeb (Colucci, 2015; Nittari et al., 2020).

3.1.1 Přínosy a kritické aspekty počítačového testování

Počítačové testování přináší oproti standardnímu testování „tužka-papír“ mnoho nezanedbatelných zlepšení. Primárně díky automatickému ukládání záznamů šetří čas a náklady (Casaletto & Heaton, 2017; Vyhnálek et al., 2019). Při kompletní automatizaci testu je eliminována i chybovost na straně examinátorů – instrukce jsou zadávány jednotným způsobem, skórování je rychlé a přesné (Gold et al., 2018; Miller & Barr, 2017). Nad rámec běžné administrace je také možné snadno měřit další proměnné, jako např. reakční čas (Miller & Barr, 2017; Vyhnálek et al., 2019). Autoři Gold et al. (2018) navíc uvažují o tom, že ztraktivnější testových úkolů (např. v herním prostředí) a smysluplná vizualizace výstupů z vyšetření by mohly přispět k lepší spolupráci pacientů, potažmo i jejich pečujících.

Velmi perspektivním přístupem pro vývoj nových testů v oblasti neuropsychologické diagnostiky je tzv. *počítačové adaptivní testování* /ang. *computerized adaptive testing*/. Jedná se o metodu, při které je podoba testu adaptována přímo podle úrovně výkonu probanda (resp. pacienta, v kontextu klinické neuropsychologie). Při vývoji testu je vytvořeno větší množství položek, které jsou odstupňovány podle náročnosti. Probandovi jsou pak na základě jeho odpovědí automaticky prezentovány pouze ty položky, které odpovídají jeho úrovni výkonnosti (Zygouris & Tsolaki, 2015). Úroveň výkonnosti je postupně vyvozena tím způsobem, že pokud proband odpovídá správně, jsou mu prezentovány o něco těžší položky, při chybných odpovědích se pak předchází k mírně snadnějším položkám (Thomas, 2011). Tímto efektivním přizpůsobením mohou právě počítačové testy automaticky minimalizovat zmiňovaný podlahový a stropový efekt (Marková et al., 2023; Stricker et al., 2022; Zygouris & Tsolaki, 2015). Nelze opomenout ani skutečnost, že tento způsob testování může minimalizovat časovou i duševní zátěž, kterou testování pro pacienta představuje. Pacient totiž není zbytečně vystavován položkám, které jsou pro něho příliš náročné, nebo naopak příliš snadné. Při snížení zátěže pak lze patrně i snížit chybu měření, která je prostým důsledkem únavy či snížené koncentrace pozornosti.

Je však třeba vzít v úvahu i určitá omezení a specifika testování na počítači. Stěžejním aspektem digitálního testování, obzvláště pokud vyžaduje připojení k internetu, je otázka spolehlivosti ochrana dat a osobních údajů (Gold et al., 2018; Miller & Barr, 2017). U velké části počítačových nástrojů zároveň stále chybí dostatečné ověření jejich psychometrických vlastností, což limituje interpretaci potenciálních výstupů a s tím i jejich klinické využití (Miller & Barr, 2017; Zygouris & Tsolaki, 2015). V populaci starších osob se může také výrazněji lišit míra zkušenosti s užíváním technologií a mohou být zapotřebí např. podrobnější

instrukce (Gold et al., 2018; Miller & Barr, 2017). U počítačových testů může být dále paradoxní nevýhodou rychlý technologický rozvoj, kdy může v programech docházet v průběhu krátkého času k různým změnám. Tyto změny mohou vyžadovat nové aktualizace testů. Psychometrické vlastnosti těchto aktualizovaných verzí nemusí vždy odpovídat verzím původním a bude vyžadovat jejich opakované ověřování (Casaletto & Heaton, 2017).

Počítačové varianty standardních testů a další technologický rozvoj

Ke konkrétní podobě testování lze pak přistupovat různými způsoby. Carotenutová et al. (2021) poukázali na to, že MMSE a některé další testy je možné za účelem telemedicíny administrovat i on-line v průběhu videohovoru, a to i s pacienty s počínající demencí. Pro posouzení pacientů s AN byla vytvořena i telefonická varianta baterie Uniform Data Set 3 (UDS v3.0 t-cog; ADC Clinical Task Force & National Alzheimer's Coordinating Center, 2020), která se také jeví vhodná pro administraci přes videohovor (Gierzynski et al.; 2023). Do počítačové podoby pak byla převedena řada standardně užívaných testů kognitivní výkonnosti (Canini et al., 2014; Chen et al., 2020; Kubo et al., 2008; Tractenberg & Freas, 2007). Miller a Barr (2017) však zdůrazňují, že převedení standardně užívaných testů do počítačového prostředí není přímočarý proces a nelze automaticky očekávat stejné psychometrické kvality jako u původního testu, je tedy nutné je i v těchto případech nadále ověřovat.

V zahraničí je již rovněž dostupných několik baterií, které byly již cíleně sestaveny pro administraci na počítači a do budoucna by potenciálně mohly sloužit pro zachycení pacientů ve stádiu MCI i pro longitudinální hodnocení kognice (Zygouris & Tsolaki, 2015). Oproti standardním bateriím jsou tyto nové typy počítačových úkolů méně náchylné k tomu, aby se výkon testované osoby zlepšoval při opakované administraci (tzv. efektu učení v rámci retestu). Výrazným přínosem těchto baterií je tak možnost frekventovanějšího testování, které má potenciál dříve a přesněji zachytit změny v kognitivním výkonu daného jedince (Loewenstein et al., 2017; Rentz et al., 2013).

Do popředí se dostává také vývoj počítačových testů, jejichž hlavním cílem je sloužit jako forma kognitivního screeningu, který by dokázal identifikovat již jedince v riziku rozvoje kognitivního deficitu (Zygouris & Tsolaki, 2015). Na základě jejich výkonu či vývoje jejich výkonů by potom mohli být na zvýšené riziko upozorněni a odesláni na podrobnější diagnostické vyšetření. Miller a Barr (2017) zdůrazňují, že by se mělo více využívat možnosti administrace přes internet. Řada počítačových screeningových testů a nově rozvíjených mobilních aplikací je přizpůsobena právě pro zadávání na dálku, bez přítomnosti vyšetřujícího

(Zygouris & Tsolaki, 2015; Piendel et al., 2023). Dle Golda et al. (2018) by zapojení těchto online prostředků do zdravotnického systému napomáhalo zachycení většího počtu rizikových jedinců a zároveň by cílenějším vyšetřováním šetřilo čas a náklady. Tento přístup nabyde na významu především ve chvíli, kdy bude v rutinní klinické praxi dostupná kauzální léčba Alzheimerovy nemoci (Hampel et al., 2021), a díky tomu bude užitečné mít k dispozici formu screeningu, který bude možné využít na populační úrovni.

Počítačové testování souhrnně významně rozšiřuje možnosti pro diagnostiku časných stádií AN. Je však třeba věnovat pozornost nejen formě, ale i obsahu testování. S ohledem na dosažení co nejlepší kombinace senzitivity a specifity je tak u nově vyvíjených testových úkolů vhodné cílit na jejich lepší propojení s funkcemi mozkových struktur, u nichž lze na základě znalosti patofyziologie AN očekávat narušení. V souvislosti s tématem této diplomové práce, která je cílena na nejčastější amnestickou variantu AN, tím je na mysli funkce struktur vnitřní části temporálního laloku (tzv. struktury mediotemporálního laloku, MTL).

3.2 Paměťová vazba a možnosti jejího testování

Paměťová vazba /ang. *memory binding*/ je kognitivní proces, který umožňuje vytvoření mentální reprezentace komplexní jednotky pomocí kombinace různých vlastností - např. spojení barvy a tvaru nebo propojení jména a tváře (Buschke et al., 2017; Cecchini et al., 2023; Mayes et al., 2007). Mayes et al. (2007) popisují, že propojování určitých komponent do zapamatovaného celku je vlastně základním principem deklarativní paměti (viz kapitola 2.1.3). Vytváření paměťové vazby podporuje fungování paměti v různých fázích paměťového procesu, a to jak v oblasti krátkodobé a pracovní paměti, tak v paměti dlouhodobé (Cecchini et al., 2023; Manga et al., 2021; Shimi & Logie, 2019). Až do nedávné doby byla paměťová vazba předmětem dominantně teoretického zkoumání, nyní si však postupně nachází uplatnění také v oblasti klinické neuropsychologie.

3.2.1 Neuroanatomický podklad a dělení paměťové vazby

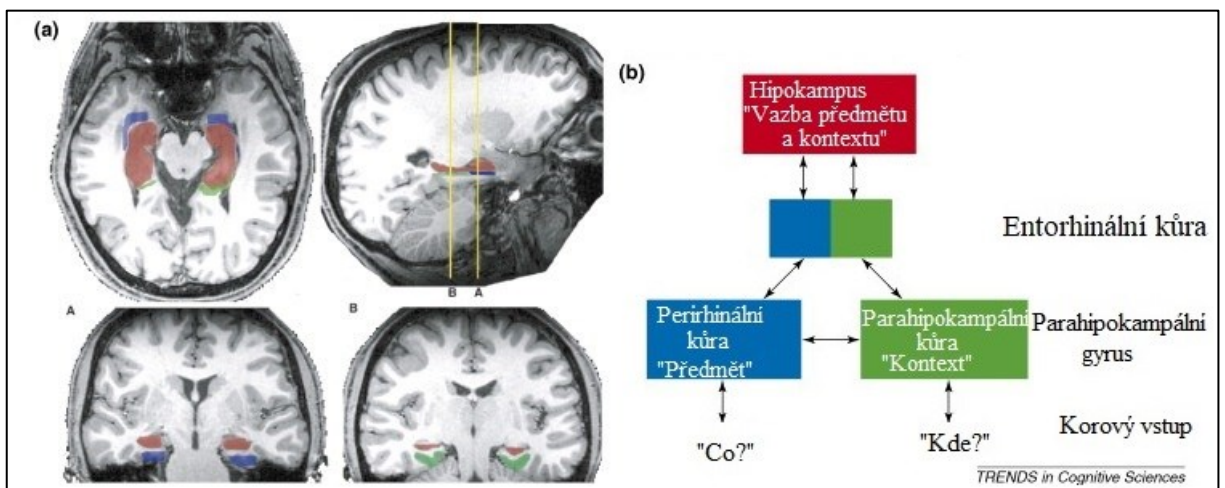
Pro tvorbu paměťové vazby je klíčová funkce MTL oblasti. Dianová et al. (2007) navíc zdůrazňují, že jednotlivé struktury MTL oblasti mají v procesu tvorby paměťové vazby a asociativního ukládání různou funkci. Autoři se v tomto přehledu zaměřovali na studie využívající funkční zobrazovací metody a zkoumali tzv. *Binding of item and context model* (BIC model, tedy model provázání položky s kontextem), za pomoci úloh využívajících principu rekognice. Ukazuje se, že rekognice, tedy schopnost rozpoznat dříve zapamatovaný materiál, je podpořena dvojím procesem – tzv. *familiaritou* a *rekolekcí*, u nichž byl zjištěn

odlišný neuroanatomický korelát. Odlišná lokalizace těchto procesů v MTL je zachycena na Obrázku 5.

Familiarita označuje proces rozpoznání předmětu na základě subjektivního zhodnocení síly dané vzpomínky, bez specifických detailů z procesu zapamatování. Na základě procesu familiarity je tedy možné předmět či nějaký jiný objekt označit maximálně za „povědomý“. Tento proces je spojován především s aktivací *perirhinální kůry (PRC)*. PRC je zodpovědná za kódování a uchování dílčích informací o daném předmětu či objektu, resp. o jeho vlastnostech. *Rekolekce* /nebo také v rozpomínání, z ang. *recollection*/ pak označuje proces vědomého rozpomínání či rozpoznání. Klíčovou roli při tom hraje kontext, tedy kdy a kde byl daný předmět či objekt zapamatován. Proces rekolekce je spojován především s aktivací *parahipokampální kůry (PHC)*, neboť PHC zprostředkovává integraci informací o kontextu zapamatování (často, ale ne nutně, se jedná o určitou prostorovou informaci). Za provázání dílčích informací objektu a kontextu jeho zapamatování, tedy informací klíčových pro epizodickou paměť, je pak zodpovědný samotný *hipokampus*.

Obrázek 5

Anatomické a funkční dělení mediotemporální oblasti



Poznámka. V první části obrázku (a) je označeno přibližné umístění hipokampu (červeně), perirhinální kůry (modře) a parahipokampální kůry (zeleně) na snímcích z magnetické rezonance. V druhé části obrázku je zjednodušeně zobrazeno propojení jednotlivých částí společně s jejich úlohou v procesu epizodické paměti dle BIC modelu. Šipky označují anatomické propojení daných oblastí (poznatky o propojení však vychází ze studií na zvířatech). Převzato a přeloženo do češtiny dle Dianové et al. (2007).

Dianová et al. (2007) shrnují svá zjištění tím, že testy zahrnující paměťovou vazbu mohou vést v porovnání s běžnými paměťovými testy k zapojení odlišných mozkových struktur.

Mayes et al. (2007) se ještě podrobněji zaměřili na odlišení funkce jednotlivých struktur MTL u různých typů paměťové vazby. Jako jeden ze základních aspektů dělení zde využili, zda k propojení informací dochází v rámci více či jedné smyslové modalit (tzv. mezidoménové asociativní vzpomínky či asociativní vzpomínky v rámci jedné domény).

Propojení informací o daném předmětu s kontextem zapamatování na úrovni hipokampu je dle těchto autorů nejvyšším stupněm vazby, kdy se jedná o tzv. *mezidoménové asociativní vzpomínky* /ang. *between-domain associative memories*/. Kromě zahrnutí kontextuálního propojení (prostorového, časového či jinak vztaženého) mohou mezidoménové asociativní vzpomínky vznikat i provázáním informací ze dvou různých sensorických modalit. Příkladem může být propojení obličeje (tj. zrakové informace) s hlasem (tj. sluchové informace). Při vybavování pak mohou jednotlivé komponenty sloužit jako vzájemná vodítka (např. hlas může sloužit jako vodítka k vybavení obličeje) a podporují tak spíše proces rekolekce. V jiné terminologii je tento typ paměťové vazby nazýván také jako *vazba relační* či *vazba vztahová* /ang. *relational binding*/ (Moses & Ryan, 2006). Její důležitou charakteristikou je, že funguje na základě reprezentace určitého vztahu, jehož jednotlivé elementy si zachovávají svou původní podobu a lze je posléze vybavit nezávisle či v různých kombinacích (Mayes et al., 2007).

K vazbě informací v rámci jedné modalit dochází již na úrovni PRC. Mayes et al. (2007) zde navíc rozlišují dva odlišné procesy – *sjednocení* a *asociativní vzpomínky v rámci jedné domény*. Sjednocující asociace /ang. *unitization*/ je prvotním procesem vazby v rámci daného objektu /ang. *intra-item association*/ – objekt je složen z komponent, které jsou provázány dohromady tak, že jsou zapamatovány jako jeden celek. Provázáním těchto komponent tento celek získá svoji vlastní identitu. Příkladem může být zapamatování auta, které se skládá z různých komponent (okna, kola, světla, apod.), při vybavení tyto komponenty ale tvoří jednotnou vzpomínku auta jako celku. Při změně jedné z komponent se již jedná o auto jiné, tedy i objekt jiné identity. V jiné terminologii je tento typ paměťové vazby nazýván také jako *vazba konjunktivní* /ang. *conjunctive binding*/ (Moses & Ryan, 2006).

U asociativních vzpomínek v rámci jedné domény /ang. *within-domain associative memories*/ se jedná o propojení dvou stejných nebo podobných objektů (např. dva obličeje nebo dveře a okno). Navzdory propojení těchto dvou objektů si každý z nich zachovává svoji vlastní identitu. V jiné terminologii se tedy rovněž jedná o tzv. relační či vztahovou vazbu (viz již výše). Ačkoliv dosud není plně shoda, převažuje názor, že vazba v rámci jedné modalit více souvisí s procesem familiarity. Mayes et al. (2007) dochází k závěru, že sjednocující asociace,

asociace v rámci jedné domény a mezidoménové asociace dohromady vytváří základ vzpomínek v deklarativní paměti.

3.2.2 Testování paměťové vazby u AN

Jednotlivé typy asociací (neboli paměťové vazby) je možné odděleně zkoumat pomocí různých testových úloh. Z textu výše vyplynula terminologická složitost těchto procesů, dále se již terminologie bude držet dělení paměťové vazby na vazbu konjunktivní a relační. S ohledem na neuronální koreláty jednotlivých typů paměťové vazby se jejich cílené testování jeví jako potenciálně slibné právě pro časnou diagnostiku AN, monitorování jejího vývoje i hodnocení efektu léčiv. Dle Braakových stádií (Braak & Braak, 1991b) vývoje AN je totiž nejčasněji zasažena transentorhinální kůra, která tvoří přechodnou oblast mezi entorhinální kůrou (ERC) a PRC. Teprve poté dochází k zasažení ERC, následně hipokampu a dalších struktur MTL. Braakova stadia odpovídají lokalizaci a kaskádě šíření ukládání neurofibrilárních klubek, jimž na makroskopické úrovni odpovídá lokalizace a kaskáda šíření atrofie mozkové tkáně (viz kapitola 1.1). V kontextu Braakových stádií tak Didicová et al. (2011) předpokládají, že narušení paměťové vazby v rámci jedné modalitativní nezahrnující kontextuální informace by mohlo být specifickým prvotním kognitivním markerem AN.

Aktuálně jsou zkoumány tři nadějně testy, které jsou založené na principu testování paměťové vazby (Loewenstein et al., 2017; Vyhnálek et al., 2019):

- Memory Binding Test (Buschke et al., 2017; Rentz et al., 2010)
- Face-Name Associative Memory Exam (Rentz et al., 2011)
- Visual Short-Term Memory Binding Test (Parra et al., 2010b)

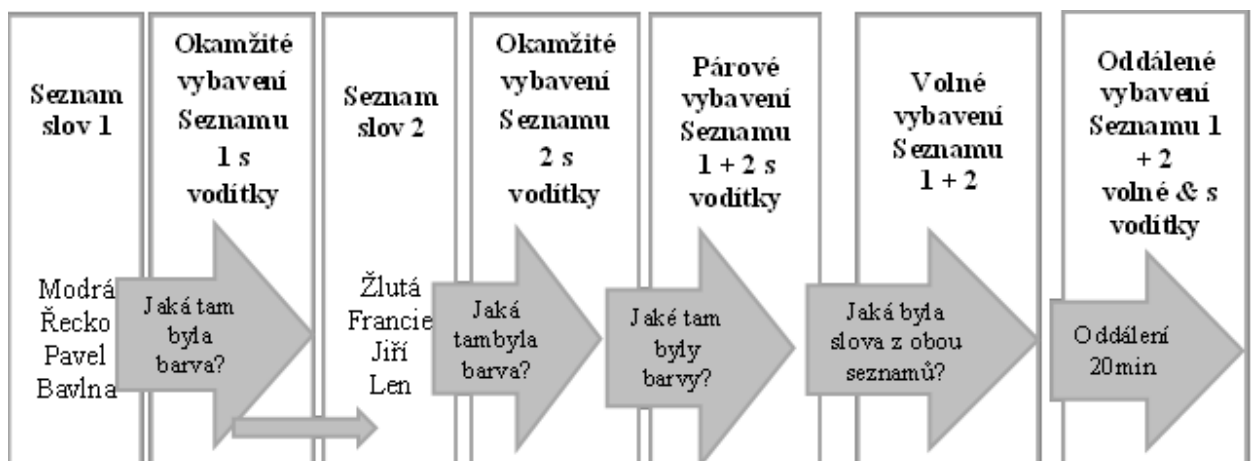
Pro časnou diagnostiku AN by mohla být výhodná i kombinace těchto testů, jelikož dohromady pokrývají všechny tři typy asociací dle Mayese et al. (2007) a prozatím hypoteticky tak podrobně mapují funkci jednotlivých struktur MTL. Pro úplnost jsou zde krátce představeny Memory Binding Test a Face-Name Associative Memory Exam. Empirická část této práce se však specificky zaměřuje na Visual Short-Term Memory Binding Test, který bude popsán zevrubněji v následující podkapitole.

Memory Binding Test (MBT) je testem vztahové paměťové vazby v rámci jedné domény, konkrétně za využití verbálních podnětů, administrace zde probíhá klasickým způsobem „tužka-papír“ (Buschke et al., 2017; Vyhnálek et al., 2019). Při MBT jsou pacientovi postupně prezentovány dva seznamy po 16 slovech, která patří do 16 různých kategorií (např. barvy či povolání), pořadí těchto kategorií je stejné v obou seznamech (Buschke et al., 2017).

Test funguje na principu kontrolovaného ukládání (viz kapitola 2.1.3), kdy je seznam slov prezentován právě společně s kategoriálními vodítky. Vzhledem k tomu, že slova z obou seznamů patří vždy do stejné kategorie, dochází na základě tohoto vztahu k vazbě mezi jednotlivými položkami, které tak vytvářejí položky párové (Mayes et al, 2007; Marková et al., 2023). Test poté obsahuje jak volné vybavení, tak párové vybavení obou seznamů s kategoriálními vodítky, vybavení je okamžité a oddálené (Buschke et al, 2017). Proces administrace MBT je také znázorněn na Obrázku 6. V kontextu AN je již k dispozici studie přímo z českého prostředí dokládající validitu tohoto testu (Marková et al., 2023). V této studii byla u skupiny pacientů s amnestickou MCI při AN, a dokonce i u pacientů s SCD, zjištěna statisticky významná asociace mezi nižšími výkony ve skórech paměťové vazby a nižším objemem hipokampů. Na rozdíl od standardních testů byla tato asociace patrna již u skóru okamžitého vybavení (Marková et al., 2023).

Obrázek 6

Proces administrace Memory Binding Testu



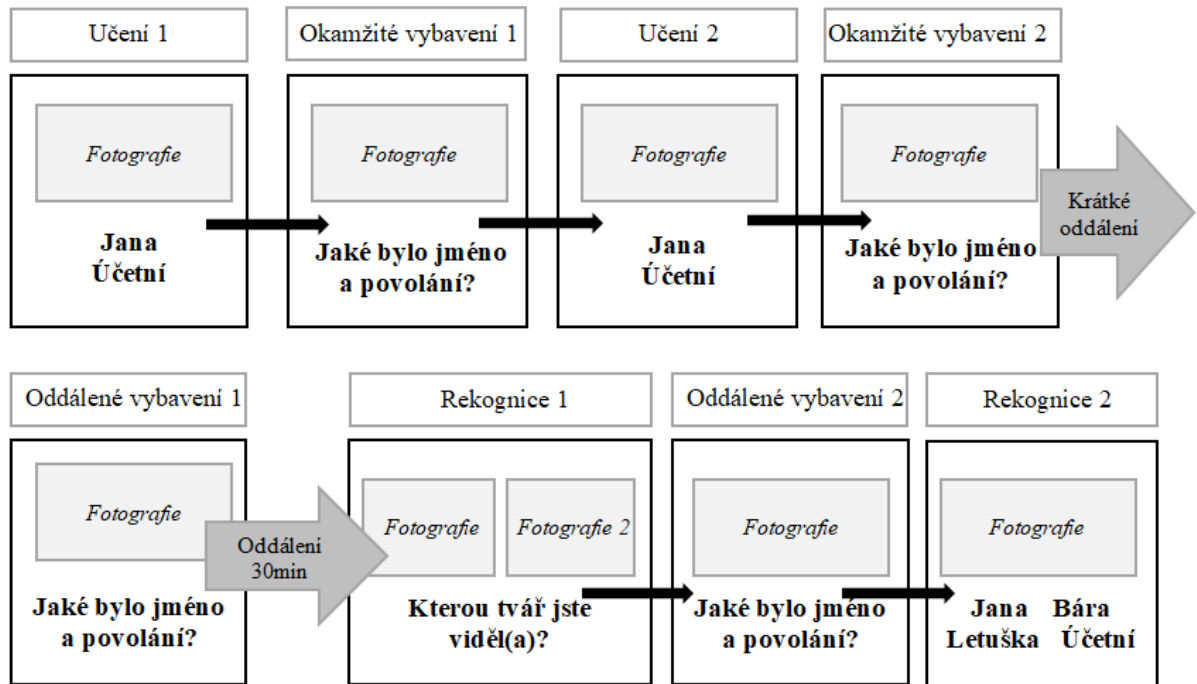
Poznámka. Převzato a přeloženo dle Markové et al. (2023).

Face-Name Associative Memory Exam (FNAME) je rovněž založen na principu testování vztahové paměťové vazby, v tomto případě však mezidoménové, kdy jsou propojeny podněty verbální a vizuální (Rentz et al., 2011). Konkrétně je úkolem pacienta zapamatovat si 12 tváří společně se jménem a povoláním u dané tváře (Amariglio et al., 2012; Papp et al., 2014). FNAME rovněž funguje na principu kontrolovaného ukládání (viz kapitola 2.1.3). Proces administrace FNAME je naznačen na Obrázku 7. Výhodou tohoto testu je jeho administrace na počítači. Díky tomu již byly vytvořeny jeho různé verze a možnosti aplikace, včetně jeho zařazení do mobilních aplikací, jejichž screeningový potenciál je právě ověřován (Jutten et al.,

2023). Dalším výrazným přínosem FNAME oproti ostatním testům je využití ekologicky relevantní podoby paměťové vazby (Amariglio et al., 2012; Loewenstein et al., 2017).

Obrázek 7

Proces administrace Face-Name Associative Memory Exam



3.2.3 Visual Short-Term Memory Binding Test

Visual Short-Term Memory Binding Test (VSTMBT) je test krátkodobé konjunktivní paměťové vazby, jehož autory jsou Parra et al. (2010b). VSTMBT je také administrován za využití počítače a funguje na principu detekce změny v rámci rekognice – vždy jsou postupně prezentována dvě pole různých obrazců (nespecifických mnohoúhelníků) a úkolem pacienta je určit, zda jsou pole shodná nebo se od sebe odlišují. Podrobný popis VSTMBT je dále uveden v páté kapitole věnované metodologii empirické části této práce (viz kapitola 5.2.2). Součástí testu jsou dvě podmínky: *podmínka testová*, v rámci které je dle teorie autora VSTMBT testována krátkodobá paměťová vazba spojením barvy a tvaru pro každý z prezentovaných obrazců; a *podmínka kontrolní*, v rámci které je testována pouze krátkodobá paměť, kdy je úkolem testovaného zapamatovat si pouze barvu či tvar každého z prezentovaných obrazců. Hodnocení tvarů bylo na základě dosavadních studií vyhodnoceno jako vhodnější kontrolní podmínka než hodnocení barev (Koppara et al., 2015; Parra et al., 2010b).

Napříč dosavadními studiemi se lze setkat s celou řadou VSTMBT verzí, které se odlišují především v počtu najednou prezentovaných obrazců (dva až čtyři mnohoúhelníky), a představují tak odlišnou zátěž pro kapacitu pracovní paměti, jak ve své meta-analýze shrnují Cecchini et al. (2023). Autoři VSTMBT doporučují, že pro spolehlivost měření specificky vizuální krátkodobé paměťové vazby v tomto testu je nezbytné mít dobře nakalibrovanou míru zátěže, kterou VSTMBT klade na pracovní paměť testovaného jedince (Parra et al., 2010b, 2019). Na základě tohoto doporučení byl v řadě dosavadních studií (Della Sala et al., 2014; Parra et al., 2010b, 2019, Valdés Hernández et al., 2020) použit rozdílný počet prezentovaných obrazců pro patientské a kontrolní skupiny. Předpokladem autorů bylo, že tato kalibrace povede u skupin s odlišnou mírou kognitivního deficitu ke srovnatelnější míře zátěže kladené na kapacitu pracovní paměti. Vliv narušení pracovní paměti tím bude odstíněn a výsledek v testové podmínce VSTMBT bude specifickým ukazatelem míry narušení vizuální krátkodobé paměťové vazby. Autoři dále předpokládají, že díky procesu kalibrace se lze u výsledků rovněž vyvarovat stropovému a podlahovému efektu (Parra et al., 2019). Jako optimální míra kalibrace byla prozatím autory stanovena administrace verze se dvěma obrazci u pacientů ve stádiu MCI či demence a administrace verze se třemi obrazci u jedinců, jejichž kognitivní výkonnost je na základě standardních kognitivních testů v normě, potenciálně tedy pro identifikaci a monitorování jedinců v preklinickém stádiu AN (Cecchini et al., 2023). Problematické ovšem je, že i skupina pacientů s MCI může být značně heterogenní a výše doporučená – arbitrárně stanovená – kalibrace může vést k podhodnocení kognitivních možností části pacientů s MCI. Autoři Cecchini et al. (2023) na základě toho uvažují, že vhodnější by mohlo být přizpůsobit počet obrazců individuálně.

Za další výhodu VSTMBT jeho autoři považují samotný charakter podnětového materiálu, který by měl být kulturně snáze přenositelný a relativní nezávislý na dosaženém vzdělání (Della Sala et al., 2018; Yassuda et al., 2020). Je tedy možné ho snadněji využít u pacientů i z velmi odlišného socio-kulturního prostředí. Díky počítačové administraci je možná produkce velkého množství náhodných kombinací barev a tvarů, které společně s tím, že obrazce mají podobu nespécifických mnohoúhelníků (tj. bez konkrétního významu či pojmenování), by měly minimalizovat nejen efekt učení při opakované administraci, ale také zlepšení výkonu na základě individualizovaných strategií (Loewenstein et al., 2017; Parra et al., 2010b; Rentz et al., 2013). Prozatím se však jedná spíše o předpoklady psychometrických kvalit, které nebyly systematicky empiricky ověřovány.

Stěžejní přehledové studie VSTMBT řadí mezi nové testy potenciálně slibné pro časnou diagnostiku AN (Loewenstein et al., 2017; Rentz et al., 2013). Hlavní pozornost si však tento test získal primárně na základě výsledků studie, v níž byli zkoumání lidé s geneticky podmíněnou *familiární* variantou AN (Parra et al., 2010b). V podmínce krátkodobé paměťové vazby měli oproti kontrolní skupině zdravých jedinců významně zhoršený výkon nejen jedinci v již pokročilém stádiu této vzácné varianty AN (Parra et al., 2010b; Lopera et al., 1997), ale již i jedinci v jejím preklinickém stádiu. Tedy kognitivně normální lidé, kteří však byli nositelé mutace genu pro presenilin 1, a byla u nich tedy stoprocentní jistota, že klinické známky AN v budoucnu rozvinou. Autoři testu dále uvádějí, že narušení vizuální krátkodobé paměťové vazby detekovatelné pomocí VSTMBT, se jeví jako poměrně specifické pro AN. Opírají se přitom o výsledky u zdravých starších osob, pacientů se syndromem demence různé etiologie a s chronickou depresí. S přibývajícím věkem se výkon v podmínce krátkodobé paměťové vazby u zdravých osob sice snižoval, signifikantně se však nelišil od výkonu v kontrolní podmínce krátkodobé paměti (Parra et al., 2009; Yassuda et al., 2020). Pacienti s demencí při AN pak ve VSTMBT dosahovali ve VSTMBT významně horších výkonů v porovnání s pacienty s jinými typy demence (Della Sala et al., 2012) a s chronickou depresí (Parra et al., 2010a). Teprve řada dalších navazujících studií rovněž prokázala nižší výkon ve skóru paměťové vazby také u pacientů s MCI oproti kognitivně zdravým dobrovolníkům (Cecchini et al., 2023). Ve většině studií se však jednalo o heterogenní skupinu pacientů s MCI bez určení etiologie.

O užitečnosti krátkodobé konjunktivní paměťové vazby se pak uvažuje především v kontextu diagnostiky v preklinickém stádiu AN (Cecchini et al., 2023; Didic et al., 2011; Parra et al., 2022, 2024). Přínosným výzkumem je v tomto ohledu studie autorů Koppa et al. (2015), kteří u neuropsychologicky podrobně vyšetřeného vzorku zjistili, že v podmínce paměťové vazby dosahovali oproti kontrolní skupině kognitivně normálních starších osob nižších výkonů nejen pacienti s MCI, ale také pacienti s SCD. Teprve nedávno se objevily první studie, v nichž byli pacienti definováni pomocí průkazu některého z alzheimerovských biomarkerů. U těchto studií tedy lze výsledky s vyšší mírou jistoty vztáhnout přímo k trajektorii vývoje AN. Výkony ve VSTMBT korelovaly s depozity A β , a to nejen u pacientů s *familiární* variantou AN (Norton et al., 2020), ale i u kognitivně normálních jedinců v riziku rozvoje sporadické varianty AN (Parra et al., 2024).

Limity současných studií VSTMBT

I přes tyto slibné výsledky je VSTMBT nadále experimentálním nástrojem v procesu zkoumání a dosavadní evidence jeho užitečnosti není bez nedostatků a nejasností. Limity současných studií shrnuli ve své meta-analýze Cecchini et al. (2023). Jedním z hlavních omezení je malá velikost vzorku napříč studii, kdy jsou jednotlivé skupiny obvykle složeny z 23 participantů. Problematické je také jejich autorství – většina studií zkoumajících potenciál VSTMBT pochází přímo z výzkumné skupiny autorů testu (př. M. A. Parra je spoluautorem 17 z 19 identifikovaných studií, Della Sala je spoluautorem 13 z těchto studií). Pro zvýšení statistické síly výsledků je nezbytné realizovat také s větším počtem participantů, eventuálně metodiku studií doplnit o power analýzu, která v dosavadních studiích bohužel chybí. Pro zvýšení objektivity zjištěných závěrů je tedy třeba realizovat studie i ve výzkumných skupinách, které nejsou spjaté s původními autory testu.

Aplikace poznatků o narušení krátkodobé konjunktivní paměťové vazby se navíc jeví limitovaná pro preklinické stádium *sporadické* varianty AN (tj. varianta, která není podmíněna genetickou mutací), která je v obecné populaci častější než varianta familiární. Přestože je VSTMBT v literatuře opakovaně zmiňován jako test potenciálně slibný pro použití v preklinickém stádiu AN, podporou k tomu jsou dosud především studie u pacientů s familiární variantou AN (Norton et al., 2020; Parra et al., 2010b, 2015). Za preklinické stádium je u těchto osob označována fáze, kdy u nich ještě není pomocí standardních neuropsychologických testů identifikovatelný kognitivní deficit, na základě průkazu mutace genu pro presenilin 1, je však jistota, že k rozvoji klinických příznaků v průběhu času se stoprocentní jistotou dojde (Lopera et al., 1997). Familiární varianta AN se však od obvyklé sporadické varianty odlišuje v nástupu onemocnění, ke kterému dochází ve výrazně mladším věku, a mnohdy také v klinické prezentaci, což se jeví z hlediska přenositelnosti výsledků jako nejproblematictější (Rigman et al., 2014). Familiární a sporadická varianta tedy nejsou zcela srovnatelné a závěry ze studií u familiární varianty je nezbytně dále ověřit i u sporadické varianty AN. Z hlediska sporadické varianty byla dosud stěžejní zejména zmiňovaná studie Koppary et al. (2015), kteří porovnávají skupinu kognitivně normálních starších osob s pacienty s SCD a MCI, jsou v ostatních studiích porovnávání. Pacienti však byli definováni pouze neuropsychologicky, průkaz přítomnosti Alzheimerových biomarkerů k dispozici nebyl, není tak jasné, jaká část pacientů s SCD skutečně byli jedinci v preklinickém stádiu AN. Replikace těchto výsledků se však v literatuře prozatím neobjevila.

V případě sporadické formy jsou problematické nejen poznatky pro preklinické stádium, ale částečně i pro stádium MCI. Cecchini et al. (2023) upozorňují na heterogenitu této skupiny, která byla v dosavadních studiích definována pouze pomocí neuropsychologických testů (v některých případech se ani nejednalo o komplexní baterii, ale pouze o vybrané testy) a může tedy zahrnovat i pacienty jiné etiologie než AN. Pro přesnější výsledky týkající se přímo AN by bylo vhodné v budoucnu definovat skupinu MCI i za využití biomarkerů.

Neméně významným limitem je absence studií systematicky zkoumajících psychometrické vlastnosti testu VSTMBT. Kromě ověření jednotlivých typů reliability chybí především informace o tom, jak VSTMBT koreluje s jinými neuropsychologickými testy. Cíle stanovené pro empirickou část této práce navazují na dosavadním výzkum VSTMBT navazuje a reagují především na uvedené limity.

Shrnutí teoretických východisek pro empirickou část

Alzheimerova nemoc se řadí mezi neurodegenerativní onemocnění, která jsou charakteristická úbytkem neuronů ve specifických oblastech. V konečném důsledku se tento úbytek, společně s dalšími změnami v mozkové tkáni, klinicky projevuje syndromem demence (Matěj & Rusina, 2012; Vyhnálek et al. 2012). Za primární patologický proces, který vede k rozvoji příznaků AN, je považováno abnormální ukládání proteinu beta amyloidu (A β) a návazné shlukování patologické formy tau proteinu (Braak & Braak 1991a; Carrillo-Mora et al., 2014). Jejich kumulace postupně spouští kaskádu dějů vedoucí k zániku neuronů. Zánik neuronů se na makroskopické úrovni projevuje jako atrofie mozkové tkáně (Gorevic et al., 1986; Jack et al., 2013). Pro klasickou amnestickou variantu AN je typický počátek atrofie v mediotemporální oblasti, která je klíčová pro učení a paměť na nedávné události (Lezak, 2012, s. 252–256; Nikolai et al., 2013).

Biologické změny v mozku probíhají i desítky let před tím, než se objeví první symptomy. Onemocnění časem postupně progreduje a jeho vývoj lze dle rozsahu obtíží rozdělit do tří fází: (1) preklinické stádium (Sperling, Aisen et al., 2011), (2) stádium mírné kognitivní poruchy (Albert et al., 2011), (3) stádium demence (McKhann, 2011). Současnou snahou je diagnostikovat AN ve stádiích předcházejících syndromu demence, kdy je i větší potenciál pro léčbu (Vyhnálek et al., 2019). V preklinickém stádiu se u pacientů, jak název napovídá, ještě neprojevují žádné klinické příznaky, v mozku je již ale možné identifikovat biomarkery A β , popř. další změny (Sperling, Aisen et al., 2011). Vzhledem k tomu, že na konci tohoto stádia u sebe někteří jedinci zaznamenávají drobné změny v kognici, které však nelze

standardními neuropsychologickými testy zachytit, byl zaveden koncept subjektivního kognitivního poklesu, který označuje toto subjektivně vnímané zhoršení kognitivní kapacity v porovnání s dřívější výkonností.

V procesu diagnostiky AN má své významné místo neuropsychologické vyšetření (Donders, 2020), nicméně jeho podoba a přínos se v jednotlivých fázích AN liší. V časných stádiích onemocnění je cílem neuropsychologické diagnostiky objektivizace kognitivního deficitu a jeho odlišení od přirozeného poklesu kognitivní výkonnosti ve stáří (Ardila et al., 2000; Caselli et al., 2014). Později je neuropsychologické vyšetření využíváno pro monitorování průběhu onemocnění, eventuelně hodnocení efektu terapie (Vyhnálek et al., 2019). Podrobné kognitivní profily jsou nejvíce informativní právě v časných stádiích AN, zdenacházejí své široké uplatnění komplexní neuropsychologické baterie (Boccardi et al., 2022; Nikolai et al., 2012, 2018; Weintraub et al., 2018). U AN je standardně doporučeno hodnotit kognitivní funkce dle následujícího dělení: (a) pozornost a pracovní paměť; (b) paměť; (c) exekutivní funkce, (d) fatické funkce a (e) zrakově-prostorové funkce (Albert et al., 2011). Tato práce se zaměřuje na specificky na testování paměti.

Paměť se skládá z řady dílčích procesů, jejichž případné narušení lze pomocí neuropsychologického vyšetření detailně popsat (Nikolai & Bezdíček, 2018; Vakil, 2012). V paměťových testech se za tímto účelem uplatňuje řada různých měřítek (např. časový rámec či modalita). V kontextu testování paměti u AN je vzhledem k narušení funkce mediotemporálních struktur obzvlášť přínosné paradigma odlišující testy s nekontrolovaným ukládáním a volným vybavením od testů založených na principu kontrolovaného ukládání a vybavení s vodítky (Vyhnálek et al., 2019). Nicméně dnes standardně klinicky využívané testy byly původně navrženy pro detekci onemocnění ve stádiu mírné kognitivní poruchy (Albert et al., 2011; Petersen, 2004). Pro současné potřeby, především na poli vývoje léčiv a testování jejich efektivity v klinických studiích, však přestávají být dostatečně citlivé. Současnou snahou totiž je testované léky nasazovat nejlépe již ve stádiu preklinickém, kdy v mozku nemocného ještě nedošlo k rozsáhlým a nevratným neurodegenerativním změnám (Sperling, Jack et al., 2011).

Cílem aktuálního neuropsychologického výzkumu v oblasti AN je tak nalézt nové přístupy a testové úkoly, které by byly schopné spolehlivě zachytit a v čase sledovat i velmi mírné změny v oblasti paměti (Rentz et al., 2013; Loewenstein et al., 2017; Marková et al., 2023). Nedostatky standardních testů by mohly kompenzovat nové náročnější přístupy, nároky na nové tyto nové testy jsou často dobře realizovatelné v podobě počítačového testování (Mill &

Barr, 2017; Zygouris & Tsolaki, 2015). Současnou snahou je také u nově vyvíjených testových úkolů cílit na jejich lepší propojení s funkcemi mozkových struktur (Marková et al., 2023). V souvislosti s narušením funkcí struktur mediotemporálního laloku se v tomto ohledu jeví jako nadějný koncept paměťové vazby (Didic et al., 2011; Mayes et al., 2007; Vyhnálek et al., 2019). Jedním z testů paměťové vazby je právě Visual Short-Term Memory Binding test, který testuje krátkodobou konjunktivní paměťovou vazbu ve vizuální modalitě (Parra et al., 2010b). Zahraniční výzkumy VSTMBT přináší slibné výsledky v oblasti identifikace mírného paměťového poklesu v časných stádiích AN, dosavadní evidence je však také spojená s určitými nedostatky a limity (Cecchini et al., 2023).

II. EMPIRICKÁ ČÁST

Z literárně-přehledové části je patrný potenciál využití principu paměťové vazby v procesu časné diagnostiky Alzheimerovy nemoci (AN). Empirická část této práce se zaměřuje specificky na vizuální krátkodobou vazbu a její testování pomocí Visual Short-Term Memory Binding Testu (VSTMBT; Parra et al., 2010). Snahou je přispět k rozšíření současného poznání o užitečnosti tohoto typu paměťové vazby v identifikaci mírného paměťového poklesu u osob ve zvýšeném riziku rozvoje AN. Práce přímo navazuje na dosavadní studie a zároveň reaguje na některé z uvedených limitů. Jedná se nejen o první práci na toto téma v českém prostředí, ale i o jednu z prvních prací mimo studie původních autorů testu (Cecchini et al., 2023).

4. Cíl výzkumu

Za hlavní cíl si tato práce klade prozkoumání diskriminačního potenciálu testu VSTMBT pro odlišení pacientů se subjektivním kognitivním poklesem (SCD) a s amnestickou mírnou kognitivní poruchou (aMCI) od kognitivně normálních starších dobrovolníků (KN). Klinické skupiny (pacienti s SCD a aMCI) byly rekrutovány na základě kognitivních stížností, které reportovali buď pacienti samotní nebo jejich blízcí, do skupin SCD a aMCI byli dále klasifikováni na základě výsledků komplexního neuropsychologického vyšetření. Jedinci do skupiny KN byli primárně rekrutováni jako zdraví dobrovolníci. KN dobrovolníci rovněž podstoupili komplexní neuropsychologické vyšetření s cílem ověření jejich normální kognitivní výkonnosti. Proces rekrutování a kritéria pro definování těchto skupin je podrobněji popsán v páté kapitole věnované metodologii. Dle preliminárních zjištění autorů Koppa et al. (2015) lze v těchto skupinách očekávat odlišné výkony. Tento způsob definování jednotlivých skupin však nedovoluje usuzovat na etiologii SCD a MCI.

Druhým cílem této práce je předběžně zmapovat, zda narušení vizuální krátkodobé paměťové vazby při použití testu VSTMBT je specificky spjata s alzheimerovskou etiologií kognitivního poklesu, zda tedy výkony v testu VSTMBT dokáží odlišit skupiny aMCI a SCD jedinců s pozitivními a negativními biomarkery AN. Přestože se jedná o stěžejní otázku při prozkoumávání specifčnosti narušení vizuální krátkodobé paměťové vazby při AN, v literatuře spolehlivé odpovědi na tuto otázku prozatím chybí, především tedy pro nejčasnější stádia u sporadické varianty AN. K naplnění tohoto cíle bude možné využít část výzkumného souboru, pro kterou jsou k dispozici výsledky z měření biomarkerů AN.

Třetím cílem této práce je explorace vztahu VSTMBT k tradičním kognitivním doménám na základě výkonů ve standardně užívaných neuropsychologických testech. Vzhledem k tomu, že se jedná o stále relativně nový experimentální test, studie zkoumající konstruktovou validitu VSTMBT prozatím chybí (Cecchini et al., 2023). S přihlédnutím k absenci jiných takto zaměřených studií, a tedy exploratorní povaze tohoto cíle, nejsou k výzkumné otázce založené na tomto cíli stanoveny konkrétní hypotézy.

4.1. Výzkumné otázky a hypotézy

Na základě popsaných cílů byly formulovány následující výzkumné otázky⁹:

Otázka 1: Liší se mezi sebou výkony skupin KN dobrovolníků, pacientů s SCD a s aMCI ve výkonech ve specifických indexech VSTMBT?

H₀: Skupiny KN dobrovolníků, pacientů s SCD a s aMCI se ve výkonech ve specifických indexech VSTMBT nebudou statisticky významně lišit.

H₁: Pacienti s aMCI budou ve specifických indexech VSTMBT v porovnání s pacienty s SCD a s KN dobrovolníky dosahovat nejnižších výkonů.

Otázka 2a: Liší se skupina pacientů s aMCI, která je s vysokou pravděpodobností při AN (aMCI-AN), a skupina pacientů s aMCI, u nichž je etiologie AN nepravděpodobná (aMCI-nonAN), ve výkonech ve specifických indexech VSTBMT?

H₀: Skupina pacientů s aMCI-AN se ve výkonech ve specifických indexech VSTMBT nebude významně neodlišovat od skupiny pacientů s aMCI-nonAN.

H₁: Skupina pacientů s aMCI-AN bude ve specifických indexech VSTMBT dosahovat významně nižších výkonů v porovnání se skupinou aMCI-nonAN.

Otázka 2b: Liší se skupina pacientů s SCD s biomarkery svědčícími pro AN (SCD-AN) od skupiny pacientů s SCD s biomarkery, které nesvědčí pro AN (SCD-nonAN), ve výkonech ve specifických indexech VSTMBT?

H₀: Skupina pacientů s SCD-AN se ve výkonech ve specifických indexech VSTMBT nebude významně neodlišovat od skupiny pacientů s SCD-nonAN.

⁹ Podmínky přijetí alternativní hypotézy jsou popsány v kapitole 5.4; hypotézy lze na základě teoretických předpokladů formulovat jednostranně, nicméně pro samotnou statistickou analýzu nejsou dostupná data dostatečně robustní pro využití jednostranných testů (viz dále).

H₁: Skupina pacientů s SCD-AN bude ve specifických indexech VSTMBT dosahovat významně nižších výkonů v porovnání se skupiny s SCD-nonAN.

Otázka 3: S jakými kognitivními doménami standardní neuropsychologické baterie souvisí výkon ve specifických indexech ve VSTMBT?

5. Metodika

V této kapitole je popsána metodika použitá pro dosažení výzkumných cílů. V první části jsou uvedena kritéria účasti ve studii, je zde obecně charakterizován výzkumný soubor a také je zde popsán způsob zařazení účastníků do jednotlivých výzkumných skupin. Dále jsou v této kapitole podrobněji představeny měřící nástroje, tedy administrovaná komplexní neuropsychologická baterie a především experimentální test VSTMBT. Třetí podkapitola shrnuje průběh výzkumu a následně je popsána statistická analýza dat pro každou z výzkumných otázek. Pátá podkapitola je věnována etické stránce výzkumu.

5.1 Výzkumný soubor

Výzkumný soubor této práce tvořili participanti rekrutovaní z České studie stárnutí mozku /CBAS, z ang. *Czech Brain Aging Study*/ (Sheardová et al., 2019). CBAS je prospektivní longitudinální studie probíhající pod záštitou Kognitivního Centra, Neurologické kliniky, 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole (2. LF UK a FN Motol). Cílem této rozsáhlé studie je identifikovat a prozkoumat časné biomarkery neurodegenerativních onemocnění společně s faktory (demografickými, fyziologickými, genetickými či rozdíly v životním stylu), které se podílejí na rozvoji syndromu demence, a to především u AN. Jedním z cílů CBAS je rovněž posouzení a implementace nových metod pro časnou diagnostiku AN.

Autorka této diplomové práce je dlouhodobou stážistkou v Kognitivním centru 2. LF UK a FN Motol. Po zaškolení se v rámci stáže se pod supervizí podílela na vyšetřování standardní i experimentální neuropsychologickou baterií, jejíž součástí byl test VSTMBT (viz dále). Aktivně se tedy podílela na sběru dat v CBAS, kde měla možnost zvolit si téma závěrečné práce a pro její zpracování data využít.

Do studie CBAS jsou zařazeni dospělí jedinci bez syndromu demence starší 55 let, od kterých jsou v průběhu času sbírána různorodá data zahrnující řadu osobních a biologických údajů spolu s informacemi o jejich kognitivní výkonnosti. Všichni účastníci CBAS podstupují komplexní protokol, který zahrnuje neurologické a neuropsychologické vyšetření, základní laboratorní vyšetření a magnetickou rezonanci mozku. U některých participantů jsou poté indikována i další podrobnější vyšetření, např. lumbální punkce či pozitronová emisní tomografie (PET) pro zhodnocení metabolických biomarkerů neurodegenerace. Obecnými vyřazovacími kritérii pro účast v CBAS jsou: (1) prodělané neurologické onemocnění, které by mohlo mít potenciální vliv na kognici (např. historie cévní mozkové příhody, traumatického poranění mozku nebo neuroinfekce v anamnéze); (2) historie psychiatrického

onemocnění v anamnéze – depresivní porucha, bipolárně-afektivní porucha, generalizovaná úzkostná porucha, schizofrenie apod.; (3) již zmiňovaná přítomnost syndromu demence; popř. (4) případy, kdy není možné provést magnetickou rezonanci (např. pro kardiostimulátor).

Převážná většina participantů CBAS je tvořena pacienty, kteří jsou do studie zařazeni na základě kognitivních stížností, které znepokojují buď je samotné, nebo na ně upozorňuje někdo z rodiny účastníka. Vyšetření mohou být na vlastní žádost, popřípadě může být vyšetření doporučeno nějakým jiným odborníkem, nejčastěji praktickým lékařem, neurologem, psychiatrem či geriatrem. Na základě výsledků klinického a komplexního neuropsychologického vyšetření (viz dále) jsou tito pacienti klasifikováni dle platných mezinárodních kritérií do skupiny SCD či MCI [do této studie byli zařazeni pouze pacienti s amnestickou variantou MCI (aMCI)]. Pacienti s SCD splňovali kritéria pro SCD dle Jessena et al. (2014); udávali tedy nově vzniklé a progredující kognitivní obtíže, jejich výkony při komplexním neuropsychologickým vyšetření však odpovídaly věkově a vzdělanostně vázaným normám. Pacienti s aMCI splňovali kritéria dle Albertové et al. (2011); byly u nich tedy rovněž přítomné kognitivní stížnosti, které referovali buď oni sami, nebo jejich blízká osoba, zároveň u nich byl na základě výkonů v neuropsychologické testové baterii objektivizován selektivní kognitivní deficit. Selektivní kognitivní deficit byl stanoven, pokud pacienti skórovali v klíčovém skóru alespoň v jednom paměťovém testu pod $-1,5$ SD vzhledem k věkově a vzdělanostně vázaným normám. Skupina aMCI zahrnovala jednodoménové, tedy pouze paměťové, i vícedoménové kognitivní narušení. Tato klasifikace probíhá na pravidelných diagnostických sezeních klinického neuropsychologa s kognitivním neurologem.

Součástí CBAS je dále kontrolní skupina, která je tvořena kognitivně normálními staršími jedinci, kteří žádné výrazné stížnosti na kognici nemají (nemají žádné kognitivní obtíže, pro které by někdy vyhledali konzultaci lékaře)¹⁰. Jejich normální kognitivní výkonnost je ověřena komplexním neuropsychologickým vyšetřením (viz dále). Tito účastníci přicházejí do výzkumu jako zdraví dobrovolníci a nejčastěji jsou rekrutováni v rámci přednášek na Univerzitě třetího věku, popř. se jedná o příbuzné zaměstnanců či jiných účastníků studie.

¹⁰ (Ne)přítomnost kognitivních stížností je podrobně zjišťována jak v rámci klinického rozhovoru, tak pomocí dotazníků zaměřených specificky na subjektivní kognitivní stížnosti.

U části pacientů (aMCI a SCD) zahrnutých do této studie byly k dispozici navíc i výsledky z analýzy mozkomíšního moku a/či amyloidové PET¹¹. U skupiny aMCI bylo možno na základě těchto výsledků stanovit, u jaké části těchto pacientů je příčinou jejich obtíží AN (s vysokou pravděpodobností; aMCI-AN) a u jaké části těchto pacientů je AN jako příčina jejich obtíží nepravděpodobná (aMCI-nonAN), a to na základě kritérií popsaných v koncepční publikaci Albertové et al. (2011) – viz kapitola 1.3.2. U skupiny SCD bylo rovněž stanoveno, u jaké části pacientů je příčinou jejich obtíží AN (SCD-AN) a u jaké části těchto pacientů je AN jako příčina jejich obtíží nepravděpodobná (SCD-nonAN). Toto však bylo stanoveno pouze na základě výsledků z amyloidové PET (ne z analýzy mozkomíšního moku s ohledem na invazivnost tohoto vyšetření), míra jistoty o AN jako vysvětlující příčině tak byla v porovnání s aMCI skupinou nižší.

Pro výpočet velikosti vzorku byla provedena a priori power analýza pomocí G*Power verze 3.1.9.7 (Faul et al., 2007). Pro Cíl 1 byla jako velikost účinku stanovena hodnota uvedená autory Koppara et al. (2015), kteří realizovali studii analogickou k první výzkumné otázce této práce. Při stanovené hladině signifikance $\alpha = 0,05$, $\beta = 0,20$ a $d = 0,302$ byla minimální velikost vzorku potřebná ke zjištění zkoumaných efektů vypočítaná na $N = 111$ probandů pro analýzu rozptylu /ANOVA, z ang. *analysis of variance* – viz dále/. Pro druhou výzkumnou otázku se nepodařilo dohledat odpovídající výzkumnou studii s uvedenou velikostí účinku (a to ani ve studiích VSTMBT ani ve studiích ostatních testů paměťové vazby), velikost účinku pro Cíl 2a a 2b byla odhadnuta na střední hodnotu, při $\alpha = 0,05$, $\beta = 0,20$ a $d = 0,3$ byla minimální velikost vzorku potřebná ke zjištění zkoumaných efektů vypočítaná na $N = 352$ probandů pro oboustranný nepárový t-test (také viz dále).

Pro Cíl 1 se celkový výzkumný soubor této práce tedy jevil dostačující, tvořilo jej 161 participantů, ve věkovém rozpětí 53–85 let (průměrný věk $M_{\text{věk}} = 68,32$; $SD_{\text{věk}} = 7,23$ let), z nichž celkem 93 (tj. 58 %) bylo žen. Celkový počet let vzdělání účastníků se pohyboval v rozmezí 10–24 let ($M_{\text{vzdělání}} = 16,32$ let; $SD_{\text{vzdělání}} = 2,77$ let). Podrobnější deskriptivní statistiku jednotlivých výzkumných skupin lze pak nalézt u konkrétních výzkumných otázek v 6. kapitole věnované výsledkům. Potřebnou velikost pro Cíle 2a a 2b, které jsou zde spíše doplňující pro první cíl, nebylo možné zajistit s ohledem řadu okolností (časový harmonogram práce, dostupnost výsledků z vyšetření mozkomíšního moku a/či amyloidové PET apod.), výsledky pro tyto dva soubory jsou tedy pouze preliminární.

¹¹ Nebylo sice možné získat tato data od všech účastníků zahrnutých do této studie a výsledný soubor tak nedosahoval dostatečné velikosti- viz dále, v kontextu výzkumu VSTMBT se však i tato data jeví cenná pro preliminární výsledky (Cecchini et al., 2023).

5.2 Měřicí nástroje

Hlavními měřicími nástroji pro účely tohoto výzkumu byla podrobná neuropsychologická baterie a experimentálních test VSTMBT. Standardní neuropsychologická baterie je (společně s podrobným kognitivně orientovaným anamnestickým rozhovorem a vybranými dotazníkovými metodami) součástí komplexního neuropsychologického vyšetření absolvovaného v rámci CBAS. VSTMBT je součástí doplňujícího experimentálního protokolu¹².

5.1.1 Neuropsychologická baterie

Neuropsychologická baterie Kognitivního centra Neurologické kliniky 2. LF UK a FN Motol vychází z baterie UDS (viz kapitola 2.1.2) a nad rámec UDS je doplněna o další především paměťové testy. Na začátku testování je administrován screeningový test MMSE pro globální zhodnocení kognitivní výkonnosti. Testová baterie pokrývá oblasti pozornosti a pracovní paměti, verbální i neverbální paměti, exekutivních, fatických a zrakově-prostorových funkcí. Jak již bylo uvedeno výše, výkony v neuropsychologické baterii jsou součástí diagnostického procesu participantů CBAS. V Tabulce 2 jsou shrnuty jednotlivé kognitivní domény a neuropsychologické testy, které byly v této studii použity pro neuropsychologickou charakteristiku výzkumného souboru a pro analýzu asociace mezi VSTMBT a kompozitními skóry reprezentujícími standardní kognitivní domény. Uvedeny jsou klíčové skóry, dále jsou zde také uvedeni autoři českých norem pro dané testy. Výpočet kompozitních skóre je popsán v podkapitole 5.4 věnované statistickému zpracování dat. Mimo oblast kognice byly zadávány také dotazníky pro zhodnocení prožívání – pro posouzení depresivní symptomatiky se jednalo o Geriatrickou škálu deprese, patnácti položkovou verzi /GDS-15, z ang. *Geriatric Depression Scale*/ (Heissler et al., 2020) a pro posouzení úzkostné symptomatiky o Beckův inventář úzkosti /BAI, z ang. *Beck Anxiety Inventory*/ (Beck et al., 1988).

Tabulka 2

Neuropsychologická baterie

<i>Kognitivní doména</i>	<i>Vybrané testy</i>	<i>Klíčové skóry</i>	<i>Reference na české normy</i>
Globální hodnocení kognice	MMSE	<i>Celkové skóre</i>	Štěpánková et al., 2015

¹² Experimentální protokol je primárně určen pro pacienty s MMSE nad 25 bodů a s provedenou MR mozku a s odebraným sérem a plasmou; proveden je rovněž u všech pacientů, u nichž je plánováno provedení amyloidové PET a/nebo mozkomíšním mokem.

Pozornost a pracovní paměť	Opakování čísel	<i>Celkový počet bodů (popředu i pozpátku)</i>	Nikolai et al., 2018
	TMT A	<i>Celkový čas</i>	Bezdíček et al., 2012
	PST - Body	<i>Čas v Barvách</i>	Bezdíček et al., 2015
Verbální paměť	Logická paměť (forma z UDS)	<i>Počet jednotek oddáleně</i>	Nikolai et al., 2018
	RAVLT	<i>Součet bodů 1. - 5. pokus Reprodukce po 30 minutách</i>	Bezdíček, Štěpánková et al. (2014)
Neverbální paměť	BVMT-R	<i>Součet bodů 1. - 3. pokus Oddálené vybavení - počet bodů</i>	Havlík et al., 2020
	ROCF - reprodukce	<i>Celkové skóre (po 3 minutách)</i>	Drozdová et al., 2015
Exekutivní funkce	TMT B	<i>Celkový čas</i>	Bezdíček et al., 2012
	PST - Barvy	<i>Čas v Bodech</i>	Bezdíček et al., 2015
	NKP	<i>Celkový počet slov</i>	Nikolai et al., 2015
Zrakově-prostorové funkce	ROCF - kopie	<i>Celkové skóre</i>	Drozdová et al., 2015
	Test kresby hodin	<i>Celkové skóre</i>	Mazancová et al, 2017
Fatické funkce	Zvířata	<i>Celkový počet slov</i>	Nikolai et al., 2015
	BNT	<i>Počet chyb po sémantické nápovědě</i>	Zemanová et al., 2016

Poznámka. MMSE = Mini Mental State Examination; TMT A / B = Test cesty (ang. *Trail Making Test*, verze A / B); PST = Pražská verze Stroopova testu; AVLT = Reyův paměťový test učení; BVMT-R = Brief Visuospatial Memory Test-Revised; ROCF = Rey-Osterriethova komplexní figura; NKP = Test fonemické verbální fluence; Zvířata = test na kategoriální verbální fluenci; BNT = Boston Naming Test.

5.1.2 Visual Short-Term Memory Binding Test

VSTMBT je testem test krátkodobé vizuální konjunktivní paměťové vazby a je administrován na počítači (Parra et al., 2010b). Podnětovým materiálem v testu jsou různé geometrické obrazce, konkrétně se jedná o osm náhodně vytvořených šestiúhelníků, které lze nalézt na Obrázku 8. Pro vytvoření konjunktivní paměťové vazby jsou tyto obrazce náhodně kombinovány s jednou z osmi různých barev. Jak již bylo zmíněno v kapitole 3.2, existují varianty VSTMBT s různým počtem prezentovaných obrazců v rámci jednoho pole. V dosavadních studiích byla u pacientů s MCI administrována převážně verze se dvěma prezentovanými obrazci, zatímco u kognitivně normálních starších osob (s/bez SCD) verze se třemi prezentovanými obrazci s cílem kalibrace míry zátěže pro kapacitu pracovní paměti (Cecchini et al., 2023). Jak však bylo uvedeno již v teoretické části práce, tato kalibrace byla stanovena spíše arbitrárně (kapitola 3.2.2). V této studii proto byly u všech participantů administrovány obě dvě varianty VSTMBT – dvoutvarová i třítvárová. Samotný VSTMBT má tři fáze: zácvik, tvarovou (kontrolní) podmínku a podmínku paměťové vazby (tvar-barva).

Obrázek 8

Přehled geometrických obrazců využívaných v rámci VSTMBT



Poznámka. Převzato z publikace autorů Parra et al. (2010).

Zácvik

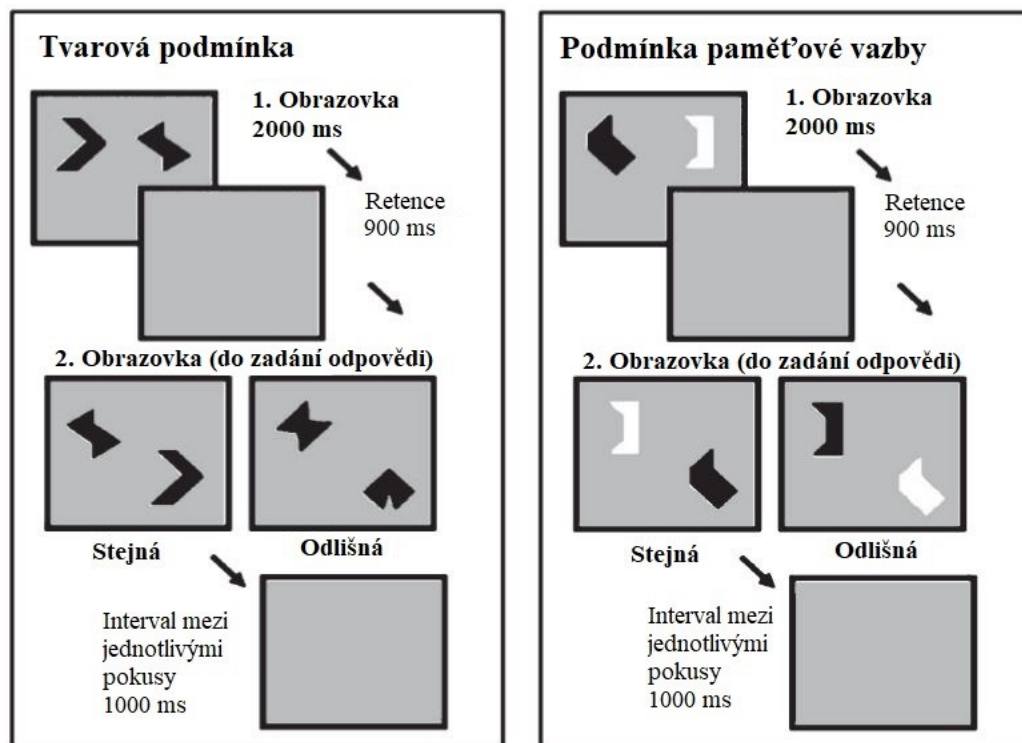
Zácvik je stejný u dvoutvarové i třítvarové verze a zaměřuje se pouze na pochopení principu provázání tvaru a barvy, není v něm tedy nutné zapojovat krátkodobou paměť. Při zácviku je obrazovka rozdělená na dvě poloviny a v obou polovinách se zobrazují tři barevné obrazce (vyhodnocovaná pole se tedy zobrazují současně, nad sebou). Obrazce v obou polovinách mohou být buď stejné, nebo se od sebe mohou barevné tvary odlišovat. Úkolem testované osoby je určit, zda jsou obrazce v horní a v dolní polovině identické, anebo se v barvě či tvaru odlišují. Umístění obrazců na obrazovce v průběhu testu nikdy nehraje roli. V případě, že testovaná osoba správně zhodnotí osm z deseti obrazovek, přistupuje se k testové části. Test není možné administrovat u osob, které mají obtíže s rozlišováním barev.

Podmínka tvarová

U tvarové podmínky se nejprve zobrazí první obrazovka se dvěma (resp. třemi) černě zbarvenými tvary, které si má participant zapamatovat. Po chvíli retence se zobrazí další obrazovka se dvěma (resp. třemi) černě zbarvenými tvary a participant má rozhodnout, zda jsou tyto tvary shodné či odlišné v porovnání s tvary, které viděl na obrazovce předchozí (bez ohledu na jejich umístění). Odpovědi jsou do programu zaznamenávány administrátorem pomocí počítačové klávesnice. Jakmile je odpověď administrátorem zaznamenána, administrátor spouští pokus s dalšími obrázky. V případě potřeby je tedy možné mezi jednotlivými pokusy udělat krátkou pauzu. Úloha sestává z celkem 64 pokusů. V padesáti procentech případů je druhá obrazovka stejná s první, v dalších padesáti procentech je odlišná, sekvenci generuje program VSTMBT náhodně. Výstupem je poté proporce správných odpovědí (přesnost, ang. *Shape accuracy*) nabývající hodnot 0–1. Hodnota 0 by odpovídala nulové úspěšnosti, všechny pokusy by tedy byly zodpovězené špatně (0% úspěšnost); hodnota 0,5 by odpovídala padesátiprocentní úspěšnosti, vzhledem k dichotomické povaze odpovědí by tedy byla shodná s náhodným odhadováním odpovědí; hodnota 1 by poté odpovídala stoprocentní úspěšnosti. Postup je patrný z Obrázku 9.

Obrázek 9

Průběh VSTMBT v tvarové podmínce a v podmínce paměťové vazby



Poznámka. Čas expozice jednotlivých obrazovek je uveden v milisekundách (ms). Převzato a upraveno dle Koppary et al. (2015).

Podmínka paměťové vazby

Podmínka paměťové vazby probíhá analogicky (viz Obrázek 9), avšak tvary již nejsou černé, ale jsou vybarveny jednou z osmi barev. Na první obrazovce se tedy zobrazí dva (resp. tři) barevné obrazce, úkolem testované osoby je zapamatovat si každý tvar zároveň s jeho barvou. Po chvíli retence se opět zobrazí druhá obrazovka, na které má testovaná osoba rozhodnout, zda jsou barevné obrazce shodné či odlišné v porovnání s barevnými obrazci, které viděla na obrazovce předchozí. Participanti jsou znovu upozorněni, že umístění obrazců nehraje roli. Odpovědi jsou i v této podmínce zaznamenávány administrátorem pomocí klávesnice u počítače. Výstupem u této podmínky je opět proporce správných odpovědí pro paměťovou vazbu (ang. *binding accuracy*) nabývající hodnot 0–1.

5.3 Procedura

Participanti podstoupili výše uvedená vyšetření v rámci CBAS. V návaznosti na standardní neuropsychologické vyšetření byli vybráni pacienti a zdraví dobrovolníci telefonicky osloveni s nabídkou účasti na rozšiřujícím experimentálním neuropsychologickém vyšetření. Administrace experimentálního protokolu probíhala jednorázově a v jiný termín než vyšetření standardní neuropsychologickou baterií (maximálně s odstupem 3 měsíců od standardního neuropsychologického vyšetření). Na začátku vyšetření experimentálním protokolem byla účastníkům zopakována podstata vyšetření, tj. aktuálně dominantní přínos pro výzkumné účely. Následně byl v rámci experimentálního protokolu administrován VSTMBT.

Aby byl eliminován možný vliv efektu nácviku na testové výsledky, pořadí, v němž byla administrována (a) dvoutvarová a třítvarová verze, a (b) podmínka tvarová a podmínka paměťové vazby, bylo mezi participanty randomizováno. Randomizace pořadí administrace dvoutvarové a třítvarové verze byla provedena administrátorem testu dle pořadí participanta (lichý vs. sudý účastník). Randomizace pořadí administrace podmínky tvarové a podmínky s paměťovou vazbou bylo součástí instalace programu VSTMBT, bylo tedy prováděno automaticky.

Po prezentaci obou variant testu participanti viděli informaci o tom, kolik procent měli v každé podmínce správně, zároveň jim však bylo vysvětleno, že tento údaj prozatím nemá výpovědí hodnotu, neboť se prozatím jedná o výsledek ryze experimentálního testu. Participanti nebyli za účast dále nijak specificky odměněni, za určitou kompenzaci může být

vnímaná podrobná a pokročilá diagnostika v rámci CBAS (viz Etika výzkumu, kapitola 5.5). Získaná data také zůstávají uložena pro případné budoucí posouzení změny v čase.

5.4 Statistická analýza

Sesbíraná data byla nejprve analyzována za účelem deskriptivní statistiky. U výzkumné otázky 1 a 3 byly meziskupinové rozdíly v demografických (věk, vzdělání) a neuropsychologických charakteristikách hodnoceny pomocí parametrické jednofaktorové analýzy rozptylů /ANOVA, z ang. *Analysis of Variance*/ s následným využitím Tukeyho Post hoc testu; u výzkumné otázky 2a a 2b byly meziskupinové rozdíly v demografických charakteristikách a v měřítku globální kognitivní výkonnosti (MMSE) hodnoceny pomocí neparametrického Mann-Whitneyho U testu. Pro zohlednění meziskupinových rozdílů v pohlaví (vzhledem k tomu, že se jedná o dichotomickou nominální proměnnou) byl použit chí-kvadrát test nezávislosti. Velikost účinku byla pro ANOVu vypočítána hodnotou éta-kvadrát (η^2), pro Tukeyho Post hoc test hodnotou Cohena d , pro Mann-Whitney U test hodnotou r rank-biseral korelačního koeficientu a pro chí-kvadrát test nezávislosti hodnotou Cramérova V . Hladina významnosti pro zamítnutí nulové hypotézy a přijetí alternativní hypotézy byla stanovena na $\alpha = 0,05$.

Hypotézy byly následně testovány pomocí metod induktivní statistiky. Normalita distribuce VSTMBT dat byla hodnocena na základě koeficientů šikmosti /ang. *skewness*/ a špičatosti /ang. *kurtosis*/ dat (za normální distribuci byla považována data, u nichž se tyto hodnoty pohybovaly v rozmezí -1 až +1) v kombinaci s vizuální inspekcí na Q-Q grafech. Vzhledem k tomu, že výkony ve většině VSTMBT indexech nebyly normálně rozložené, byla aplikována Box-Cox transformace dat, díky které bylo dosaženo normální distribuce dat (dle podmínek výše).

Pro zodpovězení první výzkumné otázky byly skupiny KN, SCD a aMCI porovnány v porporci správných odpovědí u tvarové podmínky i podmínky s paměťovou vazbou, a to u dvoutvarové i třítvarové verze. Porovnání těchto indexů VSTMBT mezi jednotlivými skupinami bylo provedeno pomocí ANOVy s následným Tukeyho Post hoc Testem. Mezi skupinami se však v rámci deskriptivní statistiky objevily signifikantní rozdíly ve věku, pohlaví a v MMSE. Pro kontrolu vlivu těchto proměnných byla tedy následně provedena analýza kovariance /ANCOVA, z ang. *Analysis of covariance*/.

Pro zodpovězení druhé výzkumné otázky byli nejprve vybráni pacienti, u nichž byly k dispozici biomarkery, a byli rozděleni na skupiny aMCI-AN, aMCI-nonAN, SCD-AN a

SCD-nonAN (viz výše). K porovnání skupin (aMCI-AN vs. AMCI-nonAN; SCD-AN vs. SCD-nonAN) v jednotlivých indexech VSTMBT byl s ohledem na nenormální rozložení dat, malou velikost vzorku a nerovnoměrné velikosti skupin použit neparametrický oboustranný Mann-Whitneyho U test. V těchto analýzách byly použity hrubé skóry VSTMBT bez Box-Cox transformace. Skupiny se nelišily v demografických charakteristikách, ani v měřítku globální kognitivní výkonnosti (MMSE), analýzy tedy nebyly pro tyto proměnné nebyly dále kontrolovány.

V rámci třetí výzkumné otázky byly zkoumány jednotlivé indexy VSTMBT ve vztahu ke standardním kognitivním doménám. Kognitivní domény byly reprezentovány doménovými kompozitními z-skóry. V Tabulce 2 jsou uvedeny konkrétní testy a jejich klíčové skóry zvolené pro každou z kognitivních domén. Jednotlivé hrubé skóry byly nejprve převedeny na z-skór, přičemž u testů, kde vyšší skór znamenal horší výsledek (celkový čas v testech TMT a PST, počet chyb v BNT), byl získaný z-skór vynásoben hodnotou -1 pro srovnatelnost s testy, u nichž vyšší skór znamenal lepší výsledek. Vyšší hodnota z-skóru tedy u všech testů znamenala lepší výsledek v testu. Doménové kompozitní z-skóry byly následně vypočteny jako průměrná hodnota z-skórů z vybraných testů pro každou kognitivní doménu. Pro výpočet vztahu mezi jednotlivými indexy VSTMBT a standardními kognitivními doménami reprezentovanými kognitivními kompozitními z-skóry byly použity Pearsonovy korelační koeficienty. Vzhledem k tomu, že se na výkonech (přinejmenším ve standardních kognitivních testech) podílejí demografické charakteristiky věk, vzdělání a pohlaví, ve druhém kroku byly vypočteny také parciální korelační koeficienty s kontrolou pro tyto proměnné.

Analýzy byly provedeny pomocí volně dostupného statistického programu JASP (Verze 0.18.3; JASP Team, 2024).

5.5 Etika výzkumu

Studie CBAS probíhá v souladu s mezinárodními etickými standardy Helsinské deklarace světové zdravotnické organizace (2013) a byla schválena etickou komisí 2. LF UK a FN Motol. Participanti před vstupem do studie podepisují informovaný souhlas, ve kterém jsou seznámeni s účelem studie, s její metodologií, způsobem sběru a uchování dat. Zároveň jsou poučeni o případných rizicích při účasti, v tomto případě se konkrétně jedná o možnou únavu po vyšetření. V případě potřeby jsou participantům zodpovězeny jejich dotazy ke studii, které mohou klást i v průběhu spolupráce. Účast ve výzkumu je poté zcela dobrovolná, participanti

mají kdykoliv možnost ze studie odstoupit, přičemž žádost o vyřazení ze studie v žádném ohledu neovlivňuje poskytování následné zdravotnické péče.

Zpracování a uchování dat podléhá i v rámci vnitřních předpisů 2. LF UK a FN Motol ochraně dle zdravotnické legislativy a GDPR. Data v rámci výzkumu jsou již od prvního zadávání do databáze CBAS pseudoanonymizována a veškeré analýzy probíhají pouze s pseudoanonymizovanými daty. Přístup k unikátním kódům je zabezpečen hesly v rámci odděleného počítačového systému.

Participantů za účast ve studii nezískávají žádnou hmotnou či finanční odměnu. Studie CBAS však probíhá zároveň s poskytováním zdravotní péče, pro participanty je tak přínosem možnost absolvovat v rámci studie pokročilé diagnostické metody, které prozatím nejsou v klinické praxi rutinně využívány. Pro zdravé dobrovolníky, kteří tvoří kontrolní skupinu, pak může být benefitem především možnost dlouhodobého pravidelného sledování. V případě, že je u nich na základě některého z provedených vyšetření zjištěn rizikový faktor, je jim nabídnuta klinická péče.

V průběhu účasti v CBAS jsou účastníci o svých výsledcích informováni a mají možnost konzultovat případná další doporučení stran strategií pro lepší fungování (ať už v rámci prevence, anebo v managementu počínajícího kognitivního oslabení či deficitu). Pokud by se během vyšetření objevila výraznější emotivní reakce během administrace náročnějšího testového materiálu a při případné konfrontaci s kognitivním deficitem, je věnován dostatečný prostor ošetření distresu. Participantům mohou být také v případě zájmu poskytnuty doporučení a kontakty na další zdravotně-sociální péči.

6. Výsledky

V této kapitole jsou prezentovány výsledky analýz, na jejichž základě jsou vyvozovány závěry o předkládaných hypotézách. Kapitola je rozdělena na tři části, které odpovídají stanoveným výzkumným cílům. V první a druhé podkapitole (6.1 a 6.2) je vždy nejprve uvedena demografická a neuropsychologická charakteristika výzkumného souboru, který byl použit pro naplnění první a druhého výzkumného cíle; ve třetí podkapitole (6.3) již demografické a neuropsychologické charakteristiky znovu uvedeny nejsou, neboť pro naplnění třetího výzkumného cíle byl použit totožný výzkumný soubor jako pro naplnění výzkumného cíle prvního.

6.1 Cíl 1: Diskriminační potenciál VSTMBT pro odlišení skupin KN, SCD a aMCI

V rámci Cíle 1 byl porovnáván výkon skupin KN, SCD a aMCI v jednotlivých indexech VSTMBT. Hodnocenými indexy VSTMBT (konkrétně v podobě proporcí správných odpovědí) byly: (a) tvarová podmínka u dvoutvarové verze, (b) podmínka s paměťovou vazbou u dvoutvarové verze, (c) tvarová podmínka u třítvárové verze, a (d) podmínka s paměťovou vazbou u třítvárové verze. V Tabulce 3 jsou nejprve shrnuty demografické charakteristiky souboru dle skupin společně s výkony v MMSE (zastupující globální hodnocení kognitivní výkonnosti), podrobnější neuropsychologickou charakteristiku jednotlivých skupin souboru lze nalézt v Tabulce 4. Z Tabulky 3 je patrné, že se od sebe skupiny signifikantně odlišovaly ve věku, v zastoupení pohlaví a ve výkonech v MMSE. Následný Post hoc test ukázal, že skupina aMCI měla oproti ostatním dvěma skupinám signifikantně vyšší průměrný věk, vyšší zastoupení mužů a nižší průměrný výkon v testu MMSE. Skupina SCD měla oproti skupině KN signifikantně nižší průměrný věk, v dalších zkoumaných demografických charakteristikách se od sebe tyto skupiny významně neodlišovaly.

Tabulka 3

Deskriptivní statistika souboru pro Otázku 1

	KN (n = 45)	SCD (n = 60)	aMCI (n = 56)	<i>p</i>	Velikost účinku
Věk	68,64 (5,69)	64,17 (6,25)**	72,52 (6,90)**,+ + +	<0,001	0,24
Pohlaví - ženy (%)	34 (75,6%)	41 (68,3%)	18 (32,1%)* * *,+ + +	<0,001 [^]	0,38 [^]
Vzdělání - počet let	15,82 (3,30)	16,68 (2,55)	16,44 (2,29)	0,296	0,02
MMSE	29,24 (0,93)	29,25 (0,86)	28,14 (1,46)* * *,+ + +	<0,001 ^a	0,18

Poznámka. V tabulce jsou uvedeny průměrné hodnoty společně se směrodatnou odchylkou ve formátu M (SD), *p* hodnota odkazuje k celkovému rozdílu mezi skupinami, při porovnání jednotlivých skupin Post hoc testem poté * značí $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ a *** $p < 0,001$ v porovnání se skupinou KN; + značí $p < 0,05$, ++ $p < 0,01$ a +++ $p < 0,001$ v porovnání se skupinou SCD. Velikost účinku odpovídá hodnotě η^2 , kromě velikosti účinku u pohlaví, které odpovídá hodnotě Cramérova V , v případě pohlaví bylo totiž srovnání provedeno pomocí chí-kvadrát testu nezávislosti (v tabulce je toto označeno symbolem χ^2). U MMSE nesplňovala data předpoklad homogenity rozptylů a byla tedy použita Welchova korekce společně s Games-Howell Post hoc testem (označeno symbolem χ^2). Zkratky pro porovnávané skupiny značí: KN = kognitivně normální dobrovolníci; SCD = pacienti se subjektivním kognitivním poklesem; aMCI = pacienti s amnestickou mírnou kognitivní poruchou. Zkratka MMSE = Mini-Mental State Examination.

Z Tabulky 4 dále vyplývá, že skupina aMCI skórovala oproti skupinám KN a SCD statisticky významně hůře napříč všemi dílčími neuropsychologickými testy, s výjimkou Opakování čísel, kde skupina aMCI skórovala významně hůře oproti skupině SCD, avšak srovnatelně se skupinou KN. Skupina SCD skórovala srovnatelně se skupinou KN napříč všemi dílčími neuropsychologickými testy, s výjimkou testu TMT A, v němž skupina SCD skórovala významně lépe v porovnání se skupinou KN, a testu Logické paměti oddáleně, v němž skupina SCD skórovala významně hůře v porovnání se skupinou KN.

Tabulka 4

Neuropsychologická charakteristika výzkumného souboru

	KN (n = 45)	SCD (n = 60)	aMCI (n = 56)	<i>p</i>	η^2
Opakování čísel celkem	15,62 (3,50)	16,53 (3,82)	14,81 (2,86)+	0,024 ^a	0,05
TMT A	41,96 (11,33)	34,53 (9,28)*	49,37 (21,38)*,+++	<0,001 ^a	0,15
TMT B	89,52 (24,24)	83,61 (24,61)	132,22 (63,91)***,+++	<0,001 ^a	0,22
PST Body	13,33 (2,61)	12,97 (1,91)	15,09 (4,07)*,+++	0,003 ^a	0,09
PST Barvy	29,05 (6,99)	26,35 (5,30)	35,62 (13,60)**,+++	<0,001 ^a	0,16
NKP	48,64 (11,08)	51,10 (11,13)	39,39 (11,47)***,+++	<0,001	0,18
BNT	2,04 (2,20)	1,33 (1,80)	3,36 (3,07)*,+++	<0,001 ^a	0,12
Zvířata	26,98 (5,19)	27,23 (5,36)	20,50 (5,62)***,+++	<0,001	0,26
Logická paměť oddáleně	17,07 (3,73)	15,00 (3,47)*	10,86 (4,47)***,+++	<0,001	0,3
RAVLT celkem	53,09 (7,65)	54,65 (8,10)	34,16 (7,39)***,+++	<0,001	0,61

RAVLT oddáleně	11,42 (2,07)	11,57 (2,38)	4,70 (2,55)***,+++	<0,001	0,66
BVMTR celkem	27,22 (5,55)	26,70 (4,58)	17,32 (6,73)***,+++	<0,001 ^a	0,4
BVMTR oddáleně	10,37 (1,45)	10,57 (1,51)	6,61 (3,00)***,+++	<0,001 ^a	0,43
ROCF kopie	31,34 (2,72)	30,99 (2,56)	27,96 (4,14)***,+++	<0,001	0,18
ROCF reprodukce	19,00 (6,16)	18,85 (5,22)	12,99 (6,54)***,+++	<0,001	0,19
Test hodin	15,33 (1,31)	15,08 (1,38)	14,13 (2,92)*,+	0,026 ^a	0,06
GDS-15	0,80 (0,94)	2,08 (2,14)	2,41 (2,41)***,++	<0,001 ^a	0,10
BAI	5,47 (4,97)	7,02 (4,84)	7,75 (6,45)	0,113	0,03

Poznámka. V tabulce jsou uvedeny průměrné hodnoty společně se směrodatnou odchylkou ve formátu M (SD), velikost účinku je uvedena hodnotou η^2 ; *p* hodnota odkazuje k celkovému rozdílu mezi skupinami, při porovnání jednotlivých skupin Post hoc testem poté * značí $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ a *** $p < 0,001$ v porovnání se skupinou KN; + značí $p < 0,05$, ++ $p < 0,01$ a +++ $p < 0,001$ v porovnání se skupinou SCD. Symbol ^a označuje použití Welchovy korekce pro nesplnění předpokladu homogenity rozptylů, u Welchovy korekce byl využit Games-Howellův Post hoc test. Zkratky pro porovnávané skupiny značí: KN = kognitivně normální dobrovolníci; SCD = pacienti se subjektivním kognitivním poklesem; aMCI = pacienti s amnestickou variantou mírné kognitivní poruchy. Zkratky použitých testů značí: TMT A / B = Test cesty; PST = Pražská verze Stroopova testu; NKP = Test fonemické verbální fluence; Zvířata = test na kategoriální verbální fluenci; BNT = Boston Naming Test (30-položková verze; počet chyb po sémantické nápovědě); RAVLT = Reyův paměťový test učení; BVMTR = Brief Visuospatial Memory Test-Revised; ROCF = Rey-Osterriethova komplexní figura; GDS-15 = Geriatrická škála deprese, 15-položková verze; BAI = Beckův inventář úzkosti (podrobněji k testům viz kapitola 5.2.1).

6.1.1 Dvoutvarová verze VSTMBT

Nejprve byla analyzována dvoutvarová verze (V2) pomocí analýzy rozptylů (ANOVA). S ohledem na signifikantní meziskupinové rozdíly v některých demografických charakteristikách byly ve druhém kroku do analýz doplněny kovariáty (věk a pohlaví, následně věk, pohlaví a MMSE).

Analýza bez kontroly kovariátů

U tvarové podmínky data nesplňovala předpoklad homogenity rozptylů (Levenův test vyšel signifikantní, $p < 0,05$) a byla tedy uplatněna Welchova korekce. Následná ANOVA s Welchovou korekcí prokázala signifikantní rozdíl mezi skupinami v této podmínce, $F(2,99) = 4,27$, $p = 0,017$, $\eta^2 = 0,06$. Games-Howell Post hoc test ukázal, že ve výkonu v této

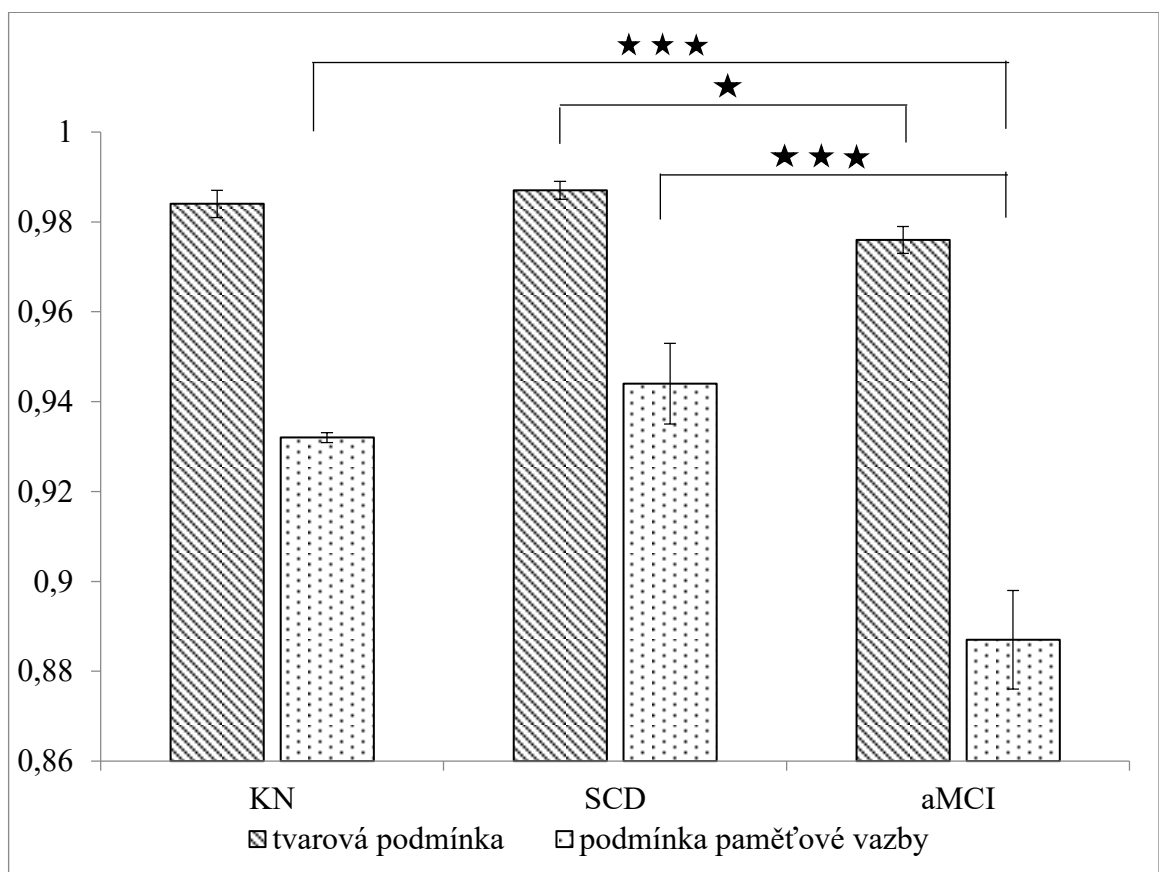
podmínce se od sebe signifikantně odlišovaly pouze skupiny aMCI a SCD, kdy skupina aMCI dosahovala výrazně horších skóre v porovnání se skupinou SCD, MD = -0,01, SE = 0,01, $p = 0,012$.

U podmínky s paměťovou vazbou ANOVA také prokázala významný rozdíl ve výkonech jednotlivých skupin, $F(2,158) = 9,10$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,10$. Následný Post hoc test ukázal, že výkon skupiny aMCI byl opět signifikantně horší oproti skupině SCD, MD = -0,06, SE = 0,01, $p < 0,001$, Cohenovo $d = -0,94$. U této podmínky byl výkon aMCI významně horší i oproti skupině KN, MD = -0,05, SE = 0,01, $p < 0,001$, Cohenovo $d = -0,85$. Skupiny SCD a KN se od sebe neodlišovaly.

Celkově ve V2 VSTMBT dle výsledků ANOVy pacienti s aMCI dosahovali nižších výkonů než pacienti s SCD v tvarové podmínce, a nižších výkonů než pacienti s SCD a KN v podmínce paměťové vazby. Pacienti s SCD a KN se mezi sebou nelišili v žádné ze zkoumaných podmínek. Porovnání výkonů jednotlivých skupin v obou podmínkách V2 je zobrazeno na Grafu 1.

Graf 1

Meziskupinové rozdíly ve výkonech u dvoutvarové verze VSTMBT



Poznámka. V grafu jsou zachyceny průměrné hodnoty transformovaných skóre skupin (po Box-Cox transformaci), chybové úsečky značí hodnotu standardní chyby (S.E.). Symbolem * je označen signifikantní rozdíl mezi danými skupinami, kdy * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. Zkratky pro porovnávané skupiny značí: KN = kognitivně normální dobrovolníci; SCD = pacienti se subjektivním kognitivním poklesem; aMCI = pacienti s amnestickou variantou mírné kognitivní poruchy.

Analýza s kontrolou kovariátů – věk a pohlaví

Vzhledem k tomu, že z demografických charakteristik se skupiny významně odlišovaly ve věku a v zastoupení pohlaví, byla provedena analýza kovariance (ANCOVA) pro odstínění vlivů těchto proměnných. Při použití ANCOVY s těmito kovariáty přetrval signifikantní rozdíl mezi skupinami pouze u podmínky paměťové vazby $F(2,156) = 3,92$, $p = 0,022$, $\eta^2 = 0,05$. Následný Post hoc test odhalil, že signifikantně nižší výkon u skupiny aMCI přetrval oproti skupině SCD, MD = -0,04, SE = 0,02, $p = 0,04$, Cohenovo $d = -0,55$, i oproti skupině KN, MD = -0,04, SE = 0,02, $p = 0,036$, Cohenovo $d = -0,55$. Meziskupinový rozdíl ve výkonu ve tvarové podmínce při kontrole vlivu věku a pohlaví nepřetrval, $F(2,156) = 0,81$, $p = 0,45$, $\eta^2 = 0,09$.

Analýza s kontrolou kovariátů – věk, pohlaví, MMSE

V dalším kroku byl do modelu jako kovariát navíc přidán test MMSE, ve kterém se skupiny dle očekávání také významně odlišovaly. Skór v MMSE lze považovat za měřítko globální kognitivní výkonnosti. V případě, že by efekty meziskupinového rozdílu přetrvaly i při kontrole pro MMSE, výsledek by naznačoval, že rozdílný výkon ve VSTMBT nelze vysvětlit pouze globálním zhoršováním kognitivní výkonnosti. U V2 však nebyl při použití ANCOVA s kovariáty věku, pohlaví a MMSE mezi skupinami prokázán signifikantní rozdíl ve výkonu ve tvarové podmínce, $F(2,155) = 0,79$, $p = 0,456$, $\eta^2 = 0,01$, ani v podmínce paměťové vazby, $F(2,155) = 2,42$, $p = 0,092$, $\eta^2 = 0,03$.

Sumarizace výsledků pro analýzy provedené u V2 VSTMBT je uvedena v Tabulce 6.

6.1.2 Třítvarová verze VSTMBT

Dále byla zkoumána třítvarová verze (V3) VSTMBT, u které byly provedeny analýzy analogicky k V2.

Analýza bez kontroly kovariátů

U tvarové podmínky byl při použití ANOVY prokázán signifikantní rozdíl ve výkonech mezi skupinami, $F(2,158) = 14,96$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,16$. Následný Post hoc test odhalil, že skupina

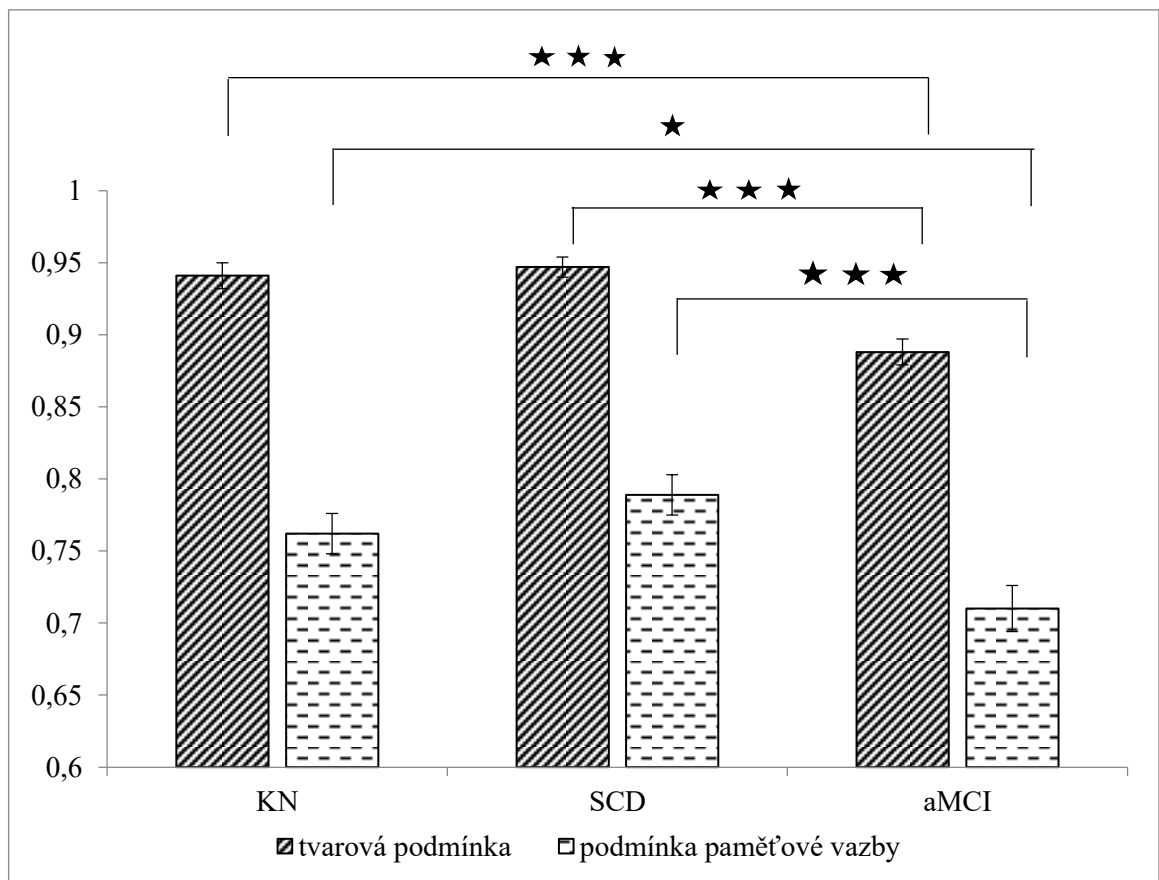
aMCI měla signifikantně horší výsledky v porovnání se skupinou SCD, $MD = -0,06$, $SE = 0,01$, $p < 0,001$, Cohenovo $d = -0,94$, i se skupinou KN, $MD = -0,05$, $SE = 0,01$, $p < 0,001$, Cohenovo $d = -0,85$. Skupiny SCD a KN se od sebe signifikantně neodlišovaly.

Pro podmínku s paměťovou vazbou byl při použití ANOVy rovněž prokázán signifikantní rozdíl ve výkonech mezi skupinami, $F(2,158) = 8,06$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,09$. Následný Post hoc test ukázal signifikantně horší výkon skupiny aMCI oproti skupině SCD, $MD = -0,08$, $SE = 0,02$, $p < 0,001$, Cohenovo $d = -0,74$, i oproti skupině KN, $MD = -0,05$, $SE = 0,02$, $p = 0,041$, Cohenovo $d = -0,49$. Skupiny SCD a KN se opět ve výkonech nelišily.

Celkově ve V3 dle výsledků ANOVy pacienti s aMCI dosahovali nižších výkonů než pacienti s SCD i KN, a to ve tvarové podmínce i v podmínce paměťové vazby. Pacienti s SCD a KN se mezi sebou nelišili v žádné ze zkoumaných podmínek. Porovnání výkonů jednotlivých skupin v obou podmínkách V3 je zobrazeno na Grafu 2.

Graf 2

Meziskupinové rozdíly ve výkonech u třítvarové verze VSTMBT



Poznámka. V grafu jsou zachyceny průměrné hodnoty transformovaných skóre skupin (po Box-Cox transformaci), chybové úsečky značí hodnotu standardní chyby (S.E.). Symbolem * je

označen statisticky signifikantní rozdíl mezi danými skupinami, kdy * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. Zkratky pro porovnávané skupiny značí: KN = kognitivně normální dobrovolníci; SCD = pacienti se subjektivním kognitivním poklesem; aMCI = pacienti s amnestickou variantou mírné kognitivní poruchy.

Analýza s kontrolou kovariátů – věk a pohlaví

S ohledem na rozdíly skupin v demografických charakteristikách byla i u V3 uplatněna ANCOVA se zahrnutím kovariátů věku a pohlaví. U tvarové podmínky při použití ANCOVy s těmito kovariáty přetrval statisticky významný meziskupinový rozdíl, $F(2,156) = 6,10$, $p = 0,003$, $\eta^2 = 0,06$. Následný Post hoc test ukázal, že statisticky významně nižší výkon u skupiny aMCI přetrval v porovnání se skupinou SCD, MD = -0,04, SE = 0,02, $p = 0,024$, Cohenovo $d = -0,56$, i s KN, MD = -0,04, SE = 0,02, $p = 0,003$, Cohenovo $d = -0,74$. Při použití ANCOVy s kontrolou pro věk a pohlaví však nepřetrval statisticky významný meziskupinový rozdíl u podmínky paměťové vazby, $F(2,156) = 2,08$, $p = 0,128$, $\eta^2 = 0,02$.

Analýza s kontrolou kovariátů – věk, pohlaví, MMSE

Dále bylo do modelu jako kovariát opět přidáno i MMSE reprezentující měřítko globální kognitivní výkonnosti. Při použití ANCOVy s kovariáty věku, pohlaví a MMSE přetrval signifikantní meziskupinový rozdíl ve výkonu ve tvarové podmínce, $F(2,155) = 4,18$, $p = 0,017$, $\eta^2 = 0,04$. Následný Post hoc test však ukázal, že statisticky významně nižší výkon u skupiny aMCI přetrval pouze v porovnání se skupinou KN, MD = -0,04, SE = 0,02, $p = 0,016$, Cohenovo $d = -0,65$. V podmínce paměťové vazby při kontrole věku, pohlaví a MMSE signifikantní meziskupinové rozdíly zjištěny nebyly, $F(2,155) = 1,67$, $p = 0,192$, $\eta^2 = 0,02$.

6.1.1 Sumarizace výsledků analýz pro Cíl 1

Výsledky analýz, které byly provedeny pro naplnění Cíle 1, jsou shrnuty v Tabulce 5. Na základě těchto výsledků lze částečně přijmout alternativní hypotézu, a to pro skupiny aMCI vs. KN a aMCI vs. SCD pro podmínku paměťové vazby u V2 a pro tvarovou podmínku u V3. V souladu s alternativní hypotézou pacienti s aMCI dosahovali v porovnání s SCD pacienty i s KN dobrovolníky nejnižších výkonů, a to ve V2 verzi v podmínce paměťové vazby a ve V3 verzi ve tvarové podmínce i v podmínce paměťové vazby. SCD pacienti se od KN dobrovolníků v žádné VSTMBT verzi ani podmínce nelišili. Poté, co byl v analýzách navíc kontrolován efekt věku a pohlaví, však meziskupinové rozdíly ve výkonu (aMCI < KN; aMCI < SCD) přetrvaly pouze v podmínce paměťové vazby ve V2 a ve tvarové podmínce ve V3. Tyto meziskupinové rozdíly ve výkonech však nepřetrvaly poté, co byl v analýzách navíc kontrolován ještě efekt měřítka globální kognitivní výkonnosti (MMSE). U ostatních

VSTMBT indexů (tj. ve tvarové podmínce V2 a v podmínce paměťové vazby V3) byl celý model sice signifikantní, na tomto efektu se však podílel vliv věku, ne vliv skupiny (rozdíly skupin ve výkonu nebyly při kontrole pro věk přítomny).

Tabulka 5

Výsledky analýz srovnání skupin – ANOVA a ANCOVA

Porovnávané skupiny	Typ analýzy	Subtest VSTMBT			
		Tvarová podmínka V2	Podmínka paměťové vazby V2	Tvarová podmínka V3	Podmínka paměťové vazby V3
KN x SCD	<i>ANOVA</i>	ns	ns	ns	ns
	<i>ANCOVA</i> ¹	¥	#	#	¥
	<i>ANCOVA</i> ²	¥	§	§	¥
KN x aMCI	<i>ANOVA</i>	ns	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,041
	<i>ANCOVA</i> ¹	¥	#, p = 0,036	#, p = 0,003	¥
	<i>ANCOVA</i> ²	¥	§	§, p = 0,016	¥
SCD x aMCI	<i>ANOVA</i>	p = 0,017	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
	<i>ANCOVA</i> ¹	¥	#, p = 0,04	#, p = 0,024	¥
	<i>ANCOVA</i> ²	¥	§	§	¥

Poznámka. V tabulce jsou šedě označeny signifikantní výsledky Post hoc testů značící významné rozdíly v jednotlivých indexech VSTMBT mezi danými skupinami. ANCOVA¹ je s kovariáty věku a pohlaví, ANCOVA² s kovariáty věku, pohlaví a MMSE. Zkratka „ns“ označuje nesignifikantní model. Symbol # označuje, že celý model vychází signifikantně, avšak při hlubší analýze je patrné, že tento rozdíl je vysvětlitelný nejen efektem skupiny (jsou přítomny meziskupinové rozdíly ve výkonu), ale také vlivem věku; symbol ¥ označuje, že celý model vychází signifikantně, avšak při hlubší analýze je patrné, že tento rozdíl není vysvětlitelný efektem skupiny, ale vlivem věku (ve výkonu rozdíly mezi skupinami nejsou přítomny); symbol § označuje, že celý model vychází signifikantně, avšak při hlubší analýze je patrné, že tento rozdíl není vysvětlitelný efektem skupiny, ale vlive věku a MMSE (ve VSTMBT výkonu rozdíly mezi skupinami nejsou přítomny); p-hodnoty označují hladinu signifikance pro meziskupinové rozdíly ve výkonech v uvedených VSTMBT subtestech, v případě, že p-hodnota uvedena není, meziskupinový rozdíl ve výkonech v uvedených VSTMBT subtestech nebyl signifikantní. Zkratky pro porovnávané skupiny značí: KN = kognitivně normální dobrovolníci; SCD = pacienti se subjektivním kognitivním poklesem; aMCI = pacienti s amnestickou mírnou kognitivní poruchou. Zkratky pro verze VSTMBT V2 = dvoutvarová verze, V3 = třítvárová verze.

6.2 Cíl 2: Specifičnost narušení výkonu ve VSTMBT pro AN

V rámci druhé výzkumné otázky byly srovnávány skupiny tvořené vybranými pacienty s aMCI i SCD, kteří byli na základě výsledků z měření biomarkerů AN rozděleni do skupin s pravděpodobnou či nepravděpodobnou AN coby vysvětlující etiologií jejich kognitivních obtíží (aMCI-AN vs. aMCI-nonAN; SCD-AN vs. SCD-nonAN).

6.2.1 Porovnání biomarkery definovaných skupin pacientů s aMCI

Nejprve byly zkoumány pacienti s aMCI, kdy byla porovnávána skupina aMCI při AN s vysokou pravděpodobností (aMCI-AN) se skupinou aMCI, u nichž je AN nepravděpodobná (aMCI-nonAN). V Tabulce 6 je shrnuta deskriptivní statistika základních charakteristik obou skupin, z tabulky je patrné, že skupiny byly v uvedených charakteristikách srovnatelné. Skupina aMCI-AN však zahrnuje pouze 6 jedinců, jedná se tedy pouze o preliminární výsledky.

Tabulka 6

Deskriptivní statistika souboru pro Otázku 2a

	aMCI-AN ($n_1 = 6$)	aMCI-nonAN ($n_2 = 27$)	p	Velikost účinku
Věk	73 (5,14)	71,93 (7,60)	0,925	0,15
Pohlaví - žen (%)	4 (66,67%)	10 (37,04%)	0,200	-0,30
Vzdělání - počet let	16 (2,45)	15,07 (3,09)	0,437	-0,21
MMSE	26,83 (1,6)	28,07 (1,30)	0,463	0,26
GDS-15	1,50 (1,38)	1,85 (2,07)	1	0,01
BAI	6,17 (3,82)	7,67 (6,45)	0,815	0,07

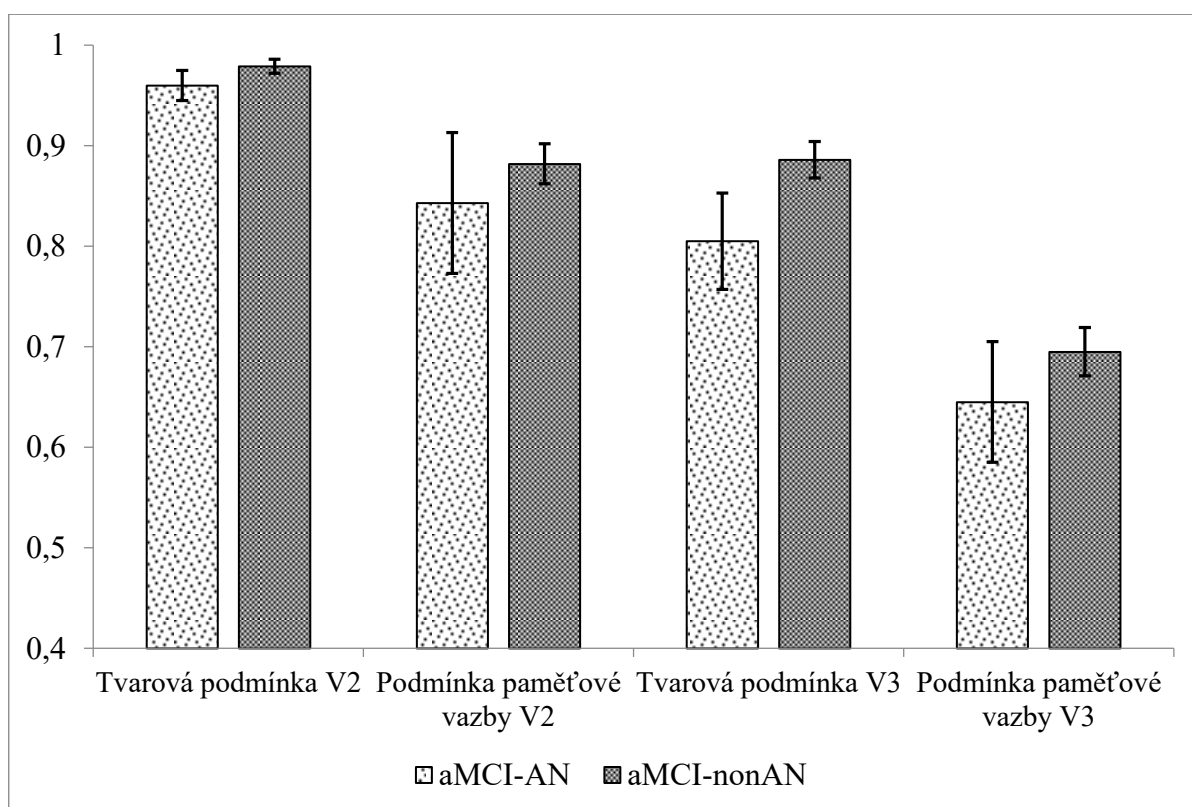
Poznámka. V tabulce jsou uvedeny průměrné hodnoty společně se směrodatnou odchylkou ve formátu M (SD). Rozdíly mezi skupinami jsou vypočítány pomocí Mann-Whitneyho U testu, velikost účinku odpovídá hodnotě r rank-biseral korelačního koeficientu. Použité zkratky značí: aMCI-AN = pacienti s mírnou kognitivní poruchou při Alzheimerově nemoci s vysokou pravděpodobností; aMCI-nonAN = pacienti s mírnou kognitivní poruchou, u nichž je Alzheimerova nemoc nepravděpodobná; MMSE = Mini-Mental State Examination; GDS-15 = Geriatrická škála deprese, 15-položková verze; BAI = Beckova škála úzkosti.

K porovnání obou skupin v jednotlivých indexech VSTMBT byl s ohledem na nenormální rozložení dat, malou velikost vzorku a nerovnoměrné velikosti skupin použit neparametrický oboustranný Mann-Whitneyho U test. Skupiny aMCI-AN s aMCI-nonAN se nelišily ve

výkonu ve V2, a to ani v tvarové podmínce, $U = 110$, $n_1 = 6$, $n_2 = 27$, $p = 0,141$, $r = 0,36$, ani v podmínce paměťové vazby, $U = 82$, $n_1 = 6$, $n_2 = 27$, $p = 0,981$, $r = 0,01$. Výkon těchto skupin se nelišil ani ve V3 v tvarové podmínce, $U = 117$, $n_1 = 6$, $n_2 = 27$, $p = 0,093$, $r = 0,44$, ani v podmínce paměťové vazby, $U = 93$, $n_1 = 6$, $n_2 = 27$, $p = 0,589$, $r = 0,15$. Průměrné hodnoty výkonů u V2 a V3 u tvarové podmínky a podmínky paměťové vazby jsou zobrazeny v Grafu 3.

Graf 3

Porovnání výkonů ve VSTMBT u biomarkery definovaných skupin aMCI



Poznámka. V grafu jsou zachyceny průměrné hodnoty skóre skupin, chybové úsečky značí hodnotu standardní chyby (S.E.). Zkratky pro porovnávané skupiny značí: aMCI-AN = skupina pacientů s amnestickou mírnou kognitivní poruchou při Alzheimerově nemoci s vysokou pravděpodobností; aMCI-nonAN = skupina pacientů s amnestickou mírnou kognitivní poruchou, u nichž je Alzheimerova nemoc nepravděpodobná. Zkratky pro verze VSTMBT V2 = dvoutvarová verze, V3 = třítvarová verze.

6.2.2 Porovnání biomarkery definovaných skupin pacientů s SCD

Dále byly analyzovány jednotlivé indexy VSTMBT u vybraných pacientů s SCD pravděpodobně při AN (SCD-AN) oproti pacientům s SCD, u nichž je AN nepravděpodobná (SCD-nonAN). V Tabulce 7 je shrnuta deskriptivní statistika základních charakteristik obou

skupin, kde je patrné, že se skupiny od sebe skupiny v uvedených charakteristikách významně nelišily. Skupina SCD-AN však zahrnuje pouze 9 jedinců, jedná se tedy pouze o preliminární výsledky.

Tabulka 7

Deskriptivní statistika souboru pro Otázku 2b

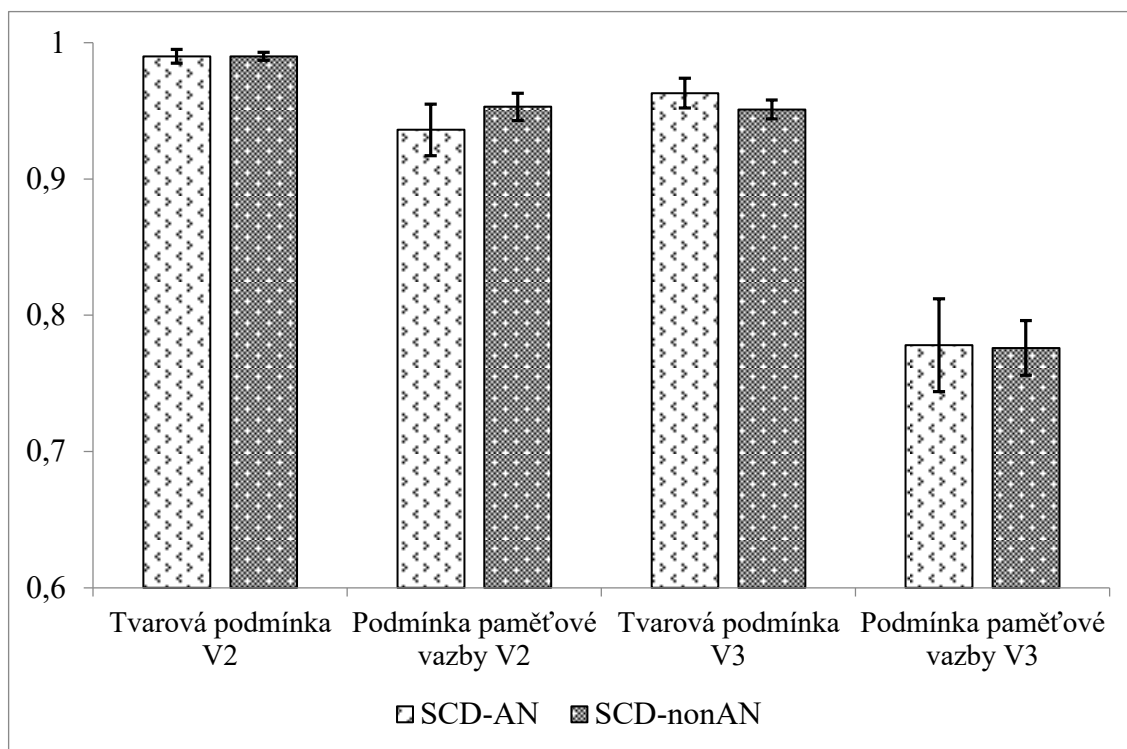
	SCD-AN ($n_1 = 9$)	SCD-nonAN ($n_2 = 33$)	p	Velikost účinku
Věk	64,78 (4,18)	63,58 (6,32)	0,559	-0,13
Pohlaví - žen (%)	6 (66,67%)	21 (63,64%)	0,883	0,03
Vzdělání - počet let	17,11 (3,02)	16,85 (2,68)	0,851	-0,05
MMSE	28,89 (1,27)	29,18 (0,85)	0,671	0,09
GDS-15	2 (2)	2,40 (1,99)	0,575	0,13
BAI	4,67 (3,08)	7,76 (5,02)	0,117	0,35

Poznámka. V tabulce jsou uvedeny průměrné hodnoty společně se směrodatnou odchylkou ve formátu M (SD), rozdíly mezi skupinami jsou vypočítány pomocí Mann-Whitneyho U testu, velikost účinku odpovídá hodnotě r rank-biserial korelačního koeficientu. Použité zkratky značí: SCD-AN = pacienti se subjektivním kognitivním poklesem s biomarkery svědčícími pro Alzheimerovu nemoc; SCD-nonAN = pacienti se subjektivním kognitivním poklesem s biomarkery, které nesvědčí pro Alzheimerovu nemoc; MMSE = Mini-Mental State Examination; GDS-15 = Geriatrická škála deprese, 15-položková verze; BAI = Beckova škála úzkosti.

K porovnání obou skupin v jednotlivých indexech VSTMBT byl s ohledem na nenormální rozložení dat, malou velikost vzorku a nerovnoměrné velikosti skupin použit neparametrický oboustranný Mann-Whitneyho U test. Při porovnání skupin pacientů s SCD-AN a SCD-nonAN neprokázal Mann-Whitneyho U test rozdíly ve výkonech ve V2, a to ani v tvarové podmínce, $U = 154,5$, $n_1 = 9$, $n_2 = 33$, $p = 0,831$, $r = 0,04$, ani v podmínce s paměťovou vazbou, $U = 187$, $n_1 = 9$, $n_2 = 33$, $p = 0,229$, $r = 0,26$. Ani ve V3 neprokázal Mann-Whitneyho U test u těchto dvou skupin rozdílný výkon v tvarové podmínce, $U = 125$, $n_1 = 9$, $n_2 = 33$, $p = 0,468$, $r = -0,16$, či v podmínce paměťové vazby, $U = 145,5$, $n_1 = 9$, $n_2 = 33$, $p = 0,939$, $r = -0,02$. Průměrné hodnoty výkonů u V2 a V3 u tvarové podmínky a podmínky paměťové vazby jsou zobrazeny v Grafu 4.

Graf 4

Rozdíly ve výkonech VSTMBT u biomarkery definovaných skupin pacientů s SCD



Poznámka. V grafu jsou zachyceny průměrné hodnoty skóre skupin, chybové úsečky značí hodnotu standardní chyby (S.E.). Zkratky pro porovnávané skupiny značí: SCD-AN = skupina pacientů se subjektivním kognitivním poklesem s vysokou pravděpodobností při Alzheimerově nemoci, SCD-nonAN = skupina pacientů se subjektivním kognitivním poklesem, u nichž je Alzheimerova nemoc nepravděpodobná. Zkratky pro verze VSTMBT V2 = dvoutvarová verze, V3 = třítvárová verze.

6.2.3 Sumarizace výsledků analýz pro Cíl 2

U žádného z indexů VSTMBT nebyl ve výkonech zjištěn rozdíl mezi pacienty s aMCI-AN a s aMCI-nonAN ani mezi pacienty s SCD-AN a s SCD-nonAN. Výsledky z provedených analýz podporují zamítnutí alternativní hypotézy pro otázku 2a i 2b a přijetí hypotézy nulové. Narušení vizuální krátkodobé paměťové vazby se tedy nejeví specificky spjata s kognitivním poklesem alzheimerovské etiologie. S ohledem na limitovanou velikost skupin, zejména nízké zastoupení pacientů s AN (MCI-AN i SCD-AN), a výraznou nerovnoměrnost zahrnutých pacientů v rámci jednotlivých skupin se však jedná pouze o preliminární výsledky [také s ohledem na provedenou a priori power analýzu (viz kapitola 5.1) nelze vyloučit, že absence efektu je výsledkem nízké síly testu vzhledem k nedostatečně velkému souboru zahrnutých pacientů].

6.3 Cíl 3: Souvislost výkonu v indexech VSTMBT se standardními kognitivními doménami

Pro obecnou exploraci vztahu mezi jednotlivými indexy VSTMBT (po Box-Cox transformaci) a standardními kognitivními doménami byl použit výpočet Pearsonových korelačních koeficientů. Pro analýzu byl použit celý výzkumný vzorek (N = 161), který je popsán u Cíle 1 (Tabulka 3 a 4). Pearsonovy korelace ukázaly, že všechny indexy VSTMBT byly slabě až středně silně pozitivně asociovány se standardními kognitivními doménami. Konkrétní hodnoty korelačních koeficientů jsou souhrnně uvedeny v Tabulce 8.

Tabulka 8

Pearsonovy korelační koeficienty indexů VSTMBT s kognitivními doménami

Proměnné	Tvarová podmínka V2	Podmínka paměťové vazby V2	Tvarová podmínka V3	Podmínka paměťové vazby V3
Verbální paměť	0,203 **	0,246 **	0,401 ***	0,246 **
Neverbální paměť	0,292 ***	0,279 ***	0,414 ***	0,272 ***
Pozornost a pracovní paměť	0,315 ***	0,426 ***	0,415 ***	0,287 ***
Exekutivní funkce	0,417 ***	0,489 ***	0,510 ***	0,324 ***
Zrakově-prostorové funkce	0,256 **	0,221 **	0,350 ***	0,271 ***
Fatické funkce	0,214 **	0,220 **	0,313 ***	0,250 **

Poznámka. V tabulce jsou zaznamenány hodnoty Pearsonova r , symboly * označují p hodnotu, kdy * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. Šedou barvou je označena síla korelace, kdy světlejší odstín značí slabou korelaci (0,2-0,4) a tmavší odstín středně silnou korelaci (0,4-0,7). Použité zkratky: V2 = dvoutvarová verze VSTMBT, V3 = třítvárová verze VSTMBT.

Vzhledem k tomu, že na výkonech v kognitivních testech se standardně podílejí demografické charakteristiky věku, vzdělání a pohlaví, byly následně provedeny také parciální korelační koeficienty s kontrolou těchto proměnných. Konkrétní hodnoty parciálních korelačních koeficientů jsou shrnuty v Tabulce 9. Z tabulky je patrné, že po kontrole pro věk, pohlaví a vzdělání zůstaly s indexy VSTMBT slabě pozitivně asociovány především exekutivní funkce a pozornost a pracovní paměť. Pouze u V3 byly zjištěny přetrvávající asociace také s dalšími kognitivními domény. Výkon ve tvarové podmínce byl slabě pozitivně asociován navíc také s verbální a neverbální pamětí a se zrakově-prostorovými funkcemi; a výkon v podmínce paměťové vazby se zrakově-prostorovými funkcemi.

Tabulka 9

Parciální korelační koeficienty s kovariáty věku, pohlaví a vzdělání

Proměnné	Tvarová podmínka V2	Podmínka paměťové vazby V2	Tvarová podmínka V3	Podmínka paměťové vazby V3
Verbální paměť	0,043	0,106	0,258 **	0,085
Neverbální paměť	0,139	0,119	0,243 **	0,127
Pozornost a pracovní paměť	0,190 *	0,319 ***	0,274 ***	0,170 *
Exekutivní funkce	0,298 ***	0,388 ***	0,374 ***	0,194 *
Zrakově-prostorové funkce	0,139	0,098	0,213 **	0,167 *
Fatické funkce	0,067	0,061	0,145	0,139

Poznámka. V tabulce jsou zaznamenány hodnoty parciálních korelačních koeficientů r , symboly * označují p hodnotu, kdy * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. Šedou barvou jsou označeny slabé korelace (tj. 0,2-0,4). Použité zkratky: V2 = dvoutvarová verze VSTMBT, V3 = třítvárová verze VSTMBT.

6.3.1 Sumarizace výsledků analýz pro Cíl 3

Pearsonovy korelace ukázaly, že všechny indexy VSTMBT byly asociovány s každou ze standardních kognitivních domén, tedy s verbální i neverbální pamětí, s pozorností a pracovní pamětí, s exekutivními funkcemi, zrakově-prostorovými funkcemi i fatickými funkcemi. Při kontrole pro vliv věku, pohlaví a vzdělání napříč všemi VSTMBT indexy přetrvaly asociace s exekutivními funkcemi, pozorností a pracovní pamětí. Pouze u V3 byly zjištěny přetrvávající asociace i s dalšími standardními kognitivními doménami, a to se zrakově-prostorovými funkcemi u tvarové podmínky i u podmínky paměťové vazby, a s verbální i neverbální pamětí u tvarové podmínky.

7. Diskuse

VSTMBT je v přehledových studiích uváděn jako jeden z nových nadějných testů pro detekci mírného paměťového poklesu spjatého s AN, s potenciálním využitím pro diagnostiku již v preklinickém stádiu (Loewenstein et al., 2017; Rentz et al., 2013; Vyhnálek et al., 2019). Příznivé výsledky však stojí především na zjištěních o familiární formě AN (Parra et al., 2010b). Dosud provedené studie zaměřující se na jedince v riziku sporadické formy AN převážně zahrnovaly heterogenní výzkumné soubory, kognitivní kontinuum předcházející syndromu demence nezkoumaly zcela systematicky a lišily se ve využívaných variantách testu (Cecchini et al., 2023). Navíc byly dosud opomíjeny psychometrické charakteristiky VSTMBT (Cecchini et al., 2023). Cílem této práce bylo na některé z těchto limitů současných studií reagovat. Byly stanoveny tři cíle, v rámci kterých bylo prozkoumáno potenciální využití testování vizuální krátkodobé paměti a paměťové vazby za použití experimentálního testu VSTMBT u pacientů na kognitivním kontinuu předcházejícím syndromu demence (nejprve bez ohledu na etiologii, poté preliminárně také při zohlednění etiologie na základě výsledků z měření alzheimerovských biomarkerů). Jednotlivé cíle na sebe přímo navazovaly. V této kapitole jsou u jednotlivých cílů shrnuty, interpretovány a následně v kontextu dosavadního výzkumu diskutovány získané výsledky. Popsány jsou zde také přínosy a limity této práce, v závěru kapitoly jsou pak představeny i podněty pro budoucí výzkum.

Cíl 1: Diskriminační potenciál VSTMBT u skupin KN, SCD a aMCI

V rámci Cíle 1 byly porovnávány výkony skupin kognitivně normálních dobrovolníků (KN), pacientů se subjektivním kognitivním poklesem (SCD) a pacientů s amnestickou mírnou kognitivní poruchou (aMCI) bez specifikace etiologie. Vzhledem k nesouladu dosavadních studií ve využívaných verzích VSTMBT byli účastníci testováni jak dvoutvarovou (V2), tak třítvarovou verzí (V3) a u obou verzí byla zvlášť analyzována tvarová podmínka, coby měřítko vizuální krátkodobé paměti, a podmínka s paměťovou vazbou.

V souladu s alternativní hypotézou u první výzkumné otázky dosahovali pacienti s aMCI v porovnání s SCD pacienty i s KN dobrovolníky nejnižších výkonů napříč všemi zkoumanými VSTMBT indexy, zatímco pacienti s SCD se od KN dobrovolníků nelišili v žádné verzi ani podmínce VSTMBT. Poté, co byl v analýzách navíc kontrolován efekt věku a pohlaví, však přetrvaly pouze meziskupinové rozdíly ve výkonech v podmínce paměťové vazby ve V2 a ve tvarové podmínce ve V3 (aMCI < KN; aMCI < SCD). Při hlubší exploraci výsledků se ukázalo, že na výkonech ve všech zkoumaných VSTMBT indexech se podílí vliv věku a pouze V2 dovoluje zachytit nad rámec vlivu věku také meziskupinové rozdíly ve

vizuální krátkodobé paměťové vazbě a V3 meziskupinové rozdíly ve vizuální krátkodobé paměti. Tyto meziskupinové rozdíly ve výkonech nadále nepřetržovaly poté, co byl v analýzách navíc kontrolován ještě efekt měřítka globální kognitivní výkonnosti (MMSE), což naznačuje, že zjištěné meziskupinové rozdíly ve výkonech ve vizuální krátkodobé paměti (ve V3) a v paměťové vazbě (ve V3) jsou u tohoto heterogenního souboru vysvětlitelné postupně se zhoršující kognitivní výkonností, která je z podstaty kritérií definujícími syndromy SCD a aMCI očekávatelná (Albert et al, 2011; Jessen et al., 2014).

Tyto výsledky tedy naznačují, že pro identifikaci paměťového poklesu na úrovni aMCI (bez ohledu na etiologii) by mohla být užitečná podmínka paměťové vazby u V2 a tvarová podmínka u V3. U skupiny pacientů s aMCI je zhoršený výkon v podmínce paměťové vazby V2, přetrvávající i při kontrole vlivu věku a pohlaví, v souladu se závěry meta-analýzy autorů Cecchini et al. (2023), kteří poukazují na opakovaně zjištěný rozdíl ve výkonu skupin aMCI a KN. V navazujících studiích však bude nutné dále ověřit, zda zde zjištěné meziskupinové rozdíly v těchto VSTMBT indexech budou mít i dostatečnou diagnostickou sílu na individuální úrovni (Fawcett, 2006).

Výsledky však nepodporují užitečnost tvarové podmínky u V2 a podmínky paměťové vazby u V3 pro identifikaci paměťového poklesu na úrovni aMCI. Srovnatelný výsledek skupin aMCI a KN v tvarové podmínce V2 v kontextu dosavadních studií není zcela překvapivý, u odpovídající verze VSTMBT jej reportovali i Parra et al. (2019). Tvarová podmínka u V2 je považována za jednoduché měřítko vizuální krátkodobé paměti, a tedy pouze za kontrolní podmínku vůči paměťové vazbě (podrobněji viz dále). Sami autoři tedy u pacientů s aMCI předpokládají pouze narušení paměťové vazby v porovnání se zachovanou vizuální krátkodobou pamětí. Pro výsledky týkající se podmínky paměťové vazby u V3 u aMCI v porovnání s kognitivně normálními staršími osobami (KN a SCD) je však v literatuře opory méně. Vzhledem k tomu, že meziskupinové rozdíly zmizely poté, co byl v analýzách navíc kontrolován efekt věku, zdá se, že tato úloha může přinášet přílišnou zátěž pro kapacitu krátkodobé a pracovní paměti již i pro kognitivně normální starší osoby (KN a SCD) a samotný efekt kognitivního deficitu na úrovni aMCI tím může být upozaděn. Podporou k této úvaze mohou být i výsledky korelačních analýz, podle kterých byly výkony ve VSTMBT asociovány s výkony v oblasti pozornosti a pracovní paměti – viz kapitola 6.3) i skutečnost, že skupina aMCI byla oproti zbylým dvěma skupinám výrazně starší. V rozporu s touto úvahou jsou však výsledky autorů Yassuda et al. (2020), v jejichž studii nebyly výkony ve VSTMBT věkem modifikovány ani ve tvarové podmínce ani v podmínce tvarové vazby.

Jednalo se však pouze o soubor kognitivně normálních starších osob, tedy o soubor homogenní v porovnání se souborem zahrnutým do této DP. K odlišným závěrům došli také autoři Koppa et al. (2015), kteří při porovnání výkonů skupin KN, SCD a aMCI ve V3 jako jedni z mála také kontrolovali vliv věk, pohlaví a vzdělání. Signifikantně horší výkon u skupiny aMCI oproti zbylým dvěma skupinám v této studii přetrval i po kontrole pro uvedené demografické charakteristiky. Pacienti s aMCI zahrnuti do studie autorů Koppa et al. (2015) však zřejmě byli na kognitivní trajektorii v pozdějším stádiu v porovnání s pacienty s aMCI, kteří byli zahrnuti do této DP. Jak vyplývá z Tabulek 3 a 4 (s. 61–63), např. průměrný výkon v MMSE u skupiny aMCI v této práci odpovídal 28,14 bodům (SD = 1,46), zatímco ve studii Koppa et al. (2015) byl průměrný výkon v MMSE 26,55 bodů (SD = 1,73). Z neuropsychologických charakteristik se výzkumné skupiny pacientů s aMCI dále lišily zřejmě i ve výkonu v oblasti pozornosti a pracovní paměti a v exekutivních funkcích (př. Opakování čísel nebo TMT B). Nelze tedy vyloučit, že rozdíly zachycené v podmínce paměťové vazby ve V3 ve studii Koppa et al. (2015) vyplývají z toho, že pacienti s aMCI byly na kognitivní trajektorii od pacientů s SCD a KN dobrovolníků dále, než tomu bylo v souboru, který byl zahrnutý v této DP. Meziskupinový rozdíl ve výkonech tím ve studii Koppa et al. (2015) mohl přetrvat i nad rámec vlivu věku.

Výsledky v této práci však nepodporují užitečnost pro identifikaci paměťového poklesu u skupiny SCD – výkony pacientů s SCD byly v jednotlivých indexech VSTMBT srovnatelné s KN dobrovolníky, a to ve V2 i ve V3. Srovnatelnost výsledků skupin SCD a KN ve V2 v této práci lze patrně vysvětlit tím, že V2 není pro skupinu SCD dostatečně náročná pro to, aby se v ní projevil případný pokles v paměťové vazbě (podporuje to i výsledek skupiny zachycený v Grafu 1, z něhož je zřejmé, že i po Box-Cox transformaci dosahuje průměrná úspěšnost skupiny v podmínce paměťové vazby téměř 95%). Srovnatelnost výsledků skupin SCD a KN v podmínce paměťové vazby ve V3 v této práci je však v rozporu se zjištěním předchozí studie autorů Koppa et al. (2015), kteří – dosud zřejmě jako jediní – zkoumali skupinu SCD (definovanou pouze syndromologicky, bez specifikace etiologie). V této studii byla administrována pouze V3 a přestože SCD skupina rovněž skórovala srovnatelně s KN skupinou ve tvarové podmínce, v podmínce paměťové vazby SCD skupina dosahovala signifikantně horších výkonů oproti skupině KN. Rozporuplnost těchto výsledků lze patrně vysvětlit tím, že pacienti s SCD tvoří poměrně heterogenní skupinu, u níž mohou mít stížnosti na kognici různý původ, a jen u části těchto SCD jedinců lze předpokládat, že vysvětlující příčinou je skutečně AN (Eckerström et al., 2016, Jessen et al., 2020). Nelze tedy vyloučit, že SCD skupina ve studii Koppa et al. (2015) zahrnovala jiný poměr osob v preklinickém

stádiu, než SCD skupina v této diplomové práci. Jako podstatné se tedy jeví zkoumání patientských skupin, které jsou definované i pomocí biomarkerů. Na tuto potřebu přímo navazuje Cíl 2.

Cíl 2: Specifičnost narušení výkonu ve VSTMBT pro AN

V rámci Cíle 2 byli porovnáváni pacienti s aMCI, u nichž bylo na základě výsledků analýzy biomarkerů z mozkomíšního moku a/nebo pomocí kombinace výsledků z amyloidové PET a strukturální magnetické rezonance mozku stanoveno, zda je příčinou jejich obtíží AN (s vysokou pravděpodobností; aMCI-AN) nebo zda je AN jako příčina jejich obtíží nepravděpodobná (aMCI-nonAN). Dále byli analogicky porovnáváni pacienti s SCD, u nichž bylo na základě výsledků z amyloidové PET stanoveno¹³, zda je možnou příčinou jejich obtíží AN (SCD-AN), s pacienty, u nichž byla AN jako příčina obtíží nepravděpodobná (SCD-nonAN).

Skupiny byly opět porovnávány ve výkonu v obou podmínkách u V2 a V3, avšak u žádného z indexu VSTMBT nebyl ve výkonech zjištěn rozdíl mezi pacienty s aMCI-AN a s aMCI-nonAN, ani mezi pacienty s SCD-AN a s SCD-nonAN. Výsledky z provedených analýz tak podporují zamítnutí alternativní hypotézy pro otázku 2a i 2b a přijetí hypotézy nulové. Narušení vizuální krátkodobé paměťové vazby se tedy nejeví jako specificky spjaté s kognitivním poklesem alzheimerovské etiologie. Tyto výsledky je však nutno považovat za preliminární s ohledem na limitovanou velikost skupin, zejména nízké zastoupení pacientů s AN (MCI-AN i SCD-AN). Navzdory negativním výsledkům totiž grafické znázornění průměrných výkonů (viz Graf 3) naznačuje možný trend s horším výkonem skupiny aMCI-AN v porovnání se skupinou MCI-nonAN, a to především v podmínkách paměťové vazby (ve V2 i V3). Toto však bude nutno dále ověřit na větším souboru patientských skupin definovaných pomocí biomarkerů.

Z dostupných informací vyplývá, že výkony ve VSTMBT u takto biomarkerově definovaných skupin zatím nebyly zkoumány. Pro skupinu pacientů s MCI se objevují pouze dvě preliminární studie autorů Parra et al. (2019) a Cecchini et al. (2021), které sice naznačují souvislost výkonu ve VSTMBT s etiologií AN, k těmto závěrům však dochází odlišným způsobem a navíc jsou také limitovány malou velikostí výzkumného vzorku. Studie autorů Parra et al. (2019) se zaměřovala na prozkoumání asociace mezi VSTMBT výkony a atrofií hipokampů dle strukturální MR mozku. Výsledky naznačovaly, že zhoršený výkon ve V2

¹³ Míra jistoty o AN jako vysvětlující příčině byla u skupiny SCD v porovnání se skupinou aMCI nižší – viz kapitola 5.1.

VSTMBT by mohl souviset s větší atrofií hipokampů, která je charakteristickým časným markerem neurodegenerace při AN. Velikost souboru však byla pouze 17 pacientů s MCI, u nichž nebyla definovaná ne/amnestická varianta. Autoři Cecchini et al. (2021) do své studie zahrnuli jedince na širokém kognitivním kontinuu od KN po syndrom demence a tyto jedince rozdělili dle AT(N) kritérií (viz kapitola 1.1); vzhledem k nedostupnosti informací k tau proteinu pouze do skupiny dle průkazu přítomnosti A β na základě amyloidové PET (A+ vs. A-) a dle průkazu přítomnosti neurodegenerace na základě hodnocení metabolismu ve strukturách relevantních pro časná stádia AN pomocí FGD-PET (N+ vs. N-). Podmínka paměťové vazby ve VSTMBT byla jediným testem, který dokázal spolehlivě rozlišit mezi A+ a A- pacienty (při nepřítomnosti známek neurodegenerace, tedy N-). Autoři tyto výsledky považují za nadějně z hlediska specifity narušení paměťové vazby v preklinickém stádiu sporadické formy AN, skupinu s pozitivním A β (A+N-) ale tvořilo pouze 11 osob. Zároveň nelze opomenout, že zkoumané skupiny nebyly vyrovnané z hlediska obecné úrovně kognitivní výkonnosti (skupina A-N- byla většinou tvořena KN jedinci, zatímco ve skupině A+N- převažovali pacienti s kognitivním deficitem, vč. syndromu demence). Je tedy otázka, zda by efekt přetrval, i pokud by byl model kontrolován pro globální úroveň kognitivní výkonnosti (např. pomocí MMSE), jako bylo provedeno v této práci v analýzách v rámci Cíle 1.

Biomarkery definované skupiny s SCD se zatím v dostupné literatuře neobjevily. V kontextu preklinického stádia sporadické formy AN se jako relevantní jeví recentní studie Parry et al. (2024). Do této studie bylo zahrnuto u 39 kognitivně normálních jedinců, kteří byli rozděleni do dvou skupin podle toho, zda výkon v podmínce paměťové vazby v porovnání s tvarovou podmínkou (ve V3) svědčil pro narušení či uchování paměťové vazby (v demografických charakteristikách se tyto skupiny nelišily). U skupiny s narušenou paměťovou vazbou byla zjištěna významně vyšší depozita A β (dle amyloidové PET) v oblastech relevantních pro AN v porovnání se skupinou, u níž byla paměťová vazba zachována. Na základě toho autoři studii uzavírají s tím, že při volbě specifického indexu paměťové vazby může být VSTMBT (V3) metodou užitečnou pro testování pacientů již v preklinickém stádiu AN.

Celkově tak preliminární výsledky v této práci nepodporují dosavadní trend zahraničních výsledků z hlediska potenciální specifity narušení vizuální krátkodobé paměťové vazby pro AN. Tyto výsledky jsou rovněž v kontrastu s aktuálními poznatky o dalších typech paměťové vazby, jejichž narušení se pro AN skutečně jeví jako potenciálně specifické (Horáková et al., 2023, Rentz et al., 2023).

Cíl 3: Souvislost výkonu v indexech VSTMBT se standardními kognitivními doménami

V rámci Cíle 3 byly výkony v indexech VSTMBT u kognitivně heterogenního souboru (KN+SCD+aMCI) zkoumány v souvislosti se standardními kognitivními doménami. Vzhledem k tomu, že konstruktová validita VSTMBT dosud nebyla zkoumána, vyvstává otázka, jaké kognitivní procesy se na výkonech v jednotlivých indexech VSTMBT skutečně podílí. V prvním kroku se ukázalo, že výkony napříč všemi indexy VSTMBT byly asociovány s každou ze standardních kognitivních domén, tedy s verbální i neverbální pamětí, s pozorností a pracovní pamětí, s exekutivními funkcemi, zrakově-prostorovými funkcemi i fatickými funkcemi. Při kontrole pro vliv demografických charakteristik věku, vzdělání a pohlaví (které se podílejí na výkonech přinejmenším ve standardních kognitivních testech), přetrvala především asociace s exekutivními funkcemi, pracovní pamětí a pozorností. Výkon v tvarové podmínce V3 byl při kontrole uvedených kovariátů navíc asociován také s pamětí a zrakově-prostorovými funkcemi, což může celkově vyšší kognitivní zátěž u V3.

V souvislosti s dosud nejasným vztahem k standardním kognitivním doménám je nezbytné se kriticky zamýšlet především nad samotnou konstrukcí testu. VSTMBT má dvě podmínky, přičemž tvarová podmínka, která má měřit pouze krátkodobou paměť, je považovaná za kontrolní podmínku k podmínce paměťové vazby. Nicméně v praxi je tvarová podmínka založena na schopnosti postřehnout změnu tvarů, kdy tvary buď zůstanou stejné, nebo se změni celé pole. V podmínce paměťové vazby se pak samotné tvary již nemění a objekty na druhé obrazovce mají buď stejný tvar i barvu, nebo jsou v porovnání s první obrazovkou barvy mezi danými tvary pozměněny (viz kapitola 5.2.2). Jednotlivé obrazovky jsou prezentovány pouze na 2000s. Vzhledem k výsledkům u Cíle 3 je otázkou, zda tato manipulace skutečně vede k vytvoření konjunktivní paměťové vazby, kdy celek tvořený tvarem a barvou získá svoji vlastní identitu. Někteří participanté během administrace podmínky paměťové vazby VSTMBT totiž reportovali, že si vytvořili různé strategie, jak testem projít, např. se soustředili pouze na jeden z tvarů a jeho barvu. Řada participantů si také vytvořila vlastní pojmenování pro jednotlivé tvary (lodička, vlajka apod.) – v takovém případě je otázkou, zda byla do zapamatování zapojena pouze vizuální doména. Tyto informace jsou v rozporu s předpoklady, že ve VSTMBT nedochází k uplatnění individuálních strategií (Loewenstein et al., 2017; Parra et al., 2010; Yassuda et al., 2020). Zároveň tím lze patrně vysvětlit asociaci mezi jednotlivými VSTMBT indexy a doménou exekutivních funkcí, která přetrvala i po kontrole demografických proměnných.

Překvapivě působí rovněž absence asociace mezi podmínkami paměťové vazby ve VSTMBT a paměťovými doménami, při kontrole pro demografické proměnné. Vzhledem k povaze vizuálního podnětového materiálu byla očekávána především souvislost s doménou neverbální paměti. Na druhou stranou měřítko, která byla použita pro kalkulaci standardních paměťových kompozitních z-skóru, byla měřítko dlouhodobé paměti, zatímco VSTMBT z podstaty své konstrukce měří paměť krátkodobou. Ve vztahu ke kompozitním z-skóru se krátkodobá paměť s ohledem na standardní měřítko, která byla použita, nejvíce blíží doméně pozornosti a pracovní paměti. Toto je i v souladu s tím, že při kontrole demografických proměnných u všech indexů VSTMBT přetrvávala korelace právě s doménou pozornosti a pracovní paměti (nad rámec korelace s doménou exekutivních funkcí).

Při celkovém zhodnocení z výsledků pro Cíl 3 a z těchto dalších poznatků vyplývá, že zkoumání validity VSTMBT je nejen velmi aktuální, ale i nutné pro další posun ve využívání VSTMBT.

Přínosy a limity prezentovaného výzkumu

Snahou této práce bylo reagovat na limity dosavadních studií, oproti kterým má výzkum v této práci několik přínosných aspektů. Silnou stránkou je v této práci velikost výzkumného souboru pro Cíl 1 – velikost jednotlivých skupin je dvojnásobná oproti obvyklé velikosti výzkumných skupin u studií VSTMBT (23 participantů ve skupině). Pro Cíle 2a a 2b se již dostatečně veliký výzkumný soubor sice nepodařilo vytvořit. Jak je ale patné i z této kapitoly, porovnání patientských skupin na kognitivním kontinuu předcházejícím syndromu demence definovaných pomocí biomarkerů, je dalším přínosným bodem této práce. V kontextu výzkumu VSTMBT se i tyto preliminární poznatky jeví jako cenné.

Na rozdíl od jiných studií VSTMBT byl v této práci výzkumný soubor také podrobně neuropsychologicky charakterizován (viz Tabulka 4), kdy všichni participanté prošli komplexní neuropsychologickou diagnostikou. Díky komplexní neuropsychologické diagnostice bylo zajištěno, že skupiny KN a SCD skutečně podávaly v testovaných doménách výkon v rámci normy. Za další přínos této práce lze považovat administraci V2 i V3 u všech zkoumaných skupin, s tím, že tento krok se zdál jako nejvhodnější řešení při zatím nejednotném zadávání verzí. Přestože v jiných studiích se lze setkat s různě kalibrovaným počtem tvarů pro kontrolní a patientské skupiny (viz kapitola 3.2.3), tento postup se zatím nejvíce jeví jako dostatečně prověřený. Výsledky v této práci se pro skupinu aMCI relativně v souladu s předběžnými návrhy meta-analýzy autorů Cecchini et al. (2023), kteří pro stádium MCI a stádium demence doporučují používat V2. Pro preklinické stádium pak doporučují

Cecchini et al. (2023) využívání V3, nicméně u sporadické varianty se v tomto ohledu jeví nutné další zkoumání. V neposlední řadě je přínosem této práce první podrobné zkoumání souvislosti výkonu v indexech VSTMBT se standardními kognitivními doménami v rámci Cíle 3.

Tato práce má zároveň řadu limitů. Jedním z nich je nevyrovnanost skupin porovnávaných v rámci Cíle 1 v jejich demografických charakteristikách, konkrétně ve věku a v zastoupení pohlaví. Toto demografické zastoupení však odráží skutečnost, že AN je onemocnění vázané na věk, pacientů v pokročilejších stádiích kognitivních deficitů jsou tedy nevyhnutelně starší (Niu et al., 2017) a jedná se o efekt v podobně designovaných studiích obvyklý (př. Koppa et al., 2015; Marková et al., 2023). Zároveň je obvyklým trendem, že ve skupině KN je vyšší zastoupení žen, které bývají více motivované vstoupit do výzkumu jako dobrovolnice (Marková et al., 2019). S ohledem na povahu studie, do níž jsou do klinických skupin zahrnuti pacienti, kteří sami přicházejí pro pozorované obtíže, lze tyto rozdíly mezi skupinami hůře kontrolovat. Z toho důvodu byla do statistického zpracování po vzoru předchozích studií (viz např. Koppa et al., 2015) zahrnuta analýza kovariance, přestože vzhledem k povaze proměnných nemusí být ze statistického hlediska zcela ideálním řešením (Khammar et al., 2020). Jako alternativní metodologický postup se jeví vytvoření párů participantů v kontrolní a patientské skupině, nicméně zde by zřejmě bylo náročné sehnat dostatečně velký vzorek a porovnávat všechny tři skupiny KN, SCD a aMCI. Dalším již zmiňovaným limitem studie je malá velikost vzorku u Cíle 2a a 2b. Také administrace obou verzí V2 i V3 s sebou zároveň nesla nevýhodu v tom, že pro některé participanty bylo vyšetření poměrně zdlouhavé a namáhavé. Vzhledem k tomu, že výzkumný soubor nebyl náhodně vybrán z populace, ale pochází z klinicko-výzkumného pracoviště, které je v českém prostředí relativně specifické, nelze výsledky jednoduše generalizovat na obecnou populaci.

Implikace pro budoucí výzkum VSTMBT

Z výsledků této práce vyplývá řada dalších otázek a podnětů pro další výzkum. Cenné by bylo především porovnání větších patientských skupin definovaných pomocí biomarkerů AN analogicky k Cíli 2a a 2b. Pro budoucí výzkumy se také jeví žádoucí vyjasnit a sjednotit přístup k výstupům z VSTMBT. Určitá nejasnost napříč studiemi panuje v tom, jakým způsobem posuzují obě podmínky VSTMBT. Velká část – stejně jako tato práce – používá proporce správných odpovědí, objevuje se ale i několik dalších měřítek a výpočtů a na citlivých indexech tak nepanuje úplná shoda (Cecchini et al., 2023). Nejednotný je pak i přístup ke kontrolní podmínce, u které není jasné: zda by měla být bez výrazného narušení

(tedy proporce správných odpovědí by se měla blížit hodnotě 1), či zda by v ní měl být výkon pouze lepší než v podmínce paměťové vazby, a který parametr je tedy stěžejní pro identifikaci paměťového poklesu. Navíc v recentní studii Cecchini et al. (2021) již tvarová podmínka ani zadávána nebyla.

Dále se ukazuje, že by bylo užitečné i hlubší prozkoumání psychometrických vlastností VSTMBT. Vhodné by bylo empiricky ověřit i některé teoretické předpoklady o fungování testu, především obecný vliv věku na výkon v jednotlivých indexech, popř. náchylnost testu k zapojení individualizovaných strategií. Pokud by se výsledky i po tomto podrobnějším prozkoumání jevíly nadějně, dalo by se uvažovat o dalším uplatnění VSTMBT v procesu neuropsychologické diagnostiky. Otázkou také je, jak by VSTMBT fungoval v kombinaci s dalšími testy paměťové vazby – MBT a FNAME (kapitola 3.2.2), které by hypoteticky mohly dohromady podrobně mapovat funkci jednotlivých struktur MTL. Narušení přinejmenším některých typů paměťové vazby se v souvislosti s narušením funkce struktur MTL patrně objevuje již od časných stádií a může sloužit i k predikci progresu z MCI do demence (Buschke et al., 2017; Marková et al., 2023; Parra et al., 2024; Villeneuve & Belleville, 2012).

Další možnou cestou je využití potenciálu administrace VSTMBT na počítači pro zadávání přes internet – tuto možnost aktuálně zkoumají např. Watermeyer et al. (2022), kteří uvažují o VSTMBT jako o potenciálním nástroji pro screeningová vyšetření v domácím prostředí. Vzhledem k povaze podnětového materiálu a nevyjasněnému přístupu ke kalibraci by mohlo být zajímavé implementovat u VSTMBT metodu adaptivního počítačového testování (jehož bližší popis lze nalézt v kapitole 3.1.1). V budoucnu by tak díky této inovaci bylo možné přiblížit počet obrazců individuálními nastavení, jak navrhuje Cecchini et al. (2023), zároveň by tato metoda mohla vést i ke zkrácení času administrace.

Shrnutí poznatků

V současné chvíli lze pro VSTMBT vyvodit několik shrnujících poznatků. Pacienti s aMCI dosahovali v porovnání s SCD pacienty i s KN dobrovolníky nejnižších výkonů, a to ve podmínce paměťové vazby u V2 verze a ve tvarové podmínce i v podmínce paměťové vazby u V3 verze. Při kontrole vlivu demografických proměnných však meziskupinové rozdíly ve výkonu přetrvávaly pouze v podmínce paměťové vazby ve V2 a ve tvarové podmínce ve V3. Tyto meziskupinové rozdíly ve výkonech však nepřetrvávaly poté, co byl v analýzách navíc kontrolován i efekt měřítka globální kognitivní výkonnosti (MMSE). Mírný paměťový pokles lze ve VSTMBT zřejmě identifikovat u pacientů ve stádiu MCI a jako vhodnější se u

nich jeví využití verze se dvěma obrázky. Pro preklinické stádium sporadické formy AN se výsledky prozatím jeví méně příznivě. Z výsledků také vyplývá, že je zároveň třeba podrobněji prozkoumat vliv věku na výkon v jednotlivých indexech.

U žádného z indexů VSTMBT nebyl ve výkonech zjištěn rozdíl mezi pacienty s aMCI-AN a s aMCI-nonAN ani mezi pacienty s SCD-AN a s SCD-nonAN. Narušení vizuální krátkodobé paměťové vazby se tedy dle preliminárních výsledků nejeví jako specifické pro kognitivní pokles Alzheimerovy etiologie, určitý trend ve skupině aMCI přesto vyloučit nelze a potenciální specifitu narušení vizuální krátkodobé paměťové vazby konjunktivního typu bude nutno dále zkoumat na dostatečně velkém vzorku.

Všechny indexy VSTMBT byly asociovány s každou ze standardních kognitivních domén, při kontrole pro vliv věku, pohlaví a vzdělání napříč všemi VSTMBT indexy přetrvaly asociace s exekutivními funkcemi, pozorností a pracovní pamětí, překvapivě nepřetrvala asociace s paměťovými doménami. Pouze u V3 byly zjištěny přetrvávající asociace i s dalšími standardními kognitivními doménami, a to se zrakově-prostorovými funkcemi u tvarové podmínky i u podmínky paměťové vazby, a s verbální i neverbální pamětí u tvarové podmínky. Psychometrické charakteristiky VSTMBT je tedy také nutné dále zkoumat.

Závěr

Předkládaná diplomová práce se zabývá tématem testování vizuální krátkodobé paměťové vazby a její užitečnosti v identifikaci mírného paměťového poklesu. Z literárně-přehledové části vyplývá potenciál zkoumaného experimentálního testu Visual Short-Term Memory Binding Test (VSTMBT) k identifikaci mírného paměťového poklesu v časných stádiích Alzheimerovy nemoci (AN) a jsou zde představeny i limity dosavadních studií, na které tato práce reaguje.

Empirická část má pak v kontextu současného výzkumu několik přínosných aspektů. Pro hlavní cíl této práce se podařilo zajistit neuropsychologicky podrobně definovaný vzorek participantů, ve kterém je velikost jednotlivých skupin dvojnásobná v porovnání s výzkumnými skupinami ve většině studií VSTMBT. Tato práce také systematicky mapuje kognitivní kontinuum předcházející syndromu demence u sporadické formy AN. Nejen že je zde mimo skupinu s amnestickou mírnou kognitivní poruchou (aMCI) posuzována i skupina se subjektivním kognitivním poklesem (SCD), ale u části pacientů se také podařilo zajistit podrobnější informace o biomarkerech AN. Diplomová práce současně přináší komplexnější pohled na dvě varianty VSTMBT (dvoutvarovou a třítvarovou) a jejich souvislost s tradičními kognitivními doménami na základě výkonů ve standardně užívaných neuropsychologických testech. Jedná se o první práci na toto téma v českém prostředí, ale i o jednu z prvních prací mimo studie původních autorů testu.

Stanovené cíle práce se podařilo naplnit, přestože některá zjištění jsou v současné chvíli pouze předběžná. Výsledky této diplomové práce naznačují, že testování paměťové vazby pomocí VSTMBT (především pak dvoutvarovou verzí) má potenciál k odlišení paměťového poklesu na úrovni aMCI. Dle preliminárních výsledků se však nezdá, že by narušení vizuální krátkodobé paměti bylo specifické pro paměťový deficit alzheimerovské etiologie. Výsledky dále poukazují na provázanost VSTMBT se standardními kognitivními doménami, především pak s exekutivními funkcemi, pozorností a pracovní pamětí. Z výsledků se zároveň jeví, že třítvarová verze VSTMBT může přinášet přílišnou zátěž pro kapacitu krátkodobé a pracovní paměti i pro kognitivně normální starší osoby a samotný efekt kognitivního deficitu na úrovni aMCI tím může být upozaděn.

Z výsledků práce vyvstává řada podnětů pro budoucí výzkum, ve kterém lze přímo navázat na tuto práci porovnáním větších patientských skupin definovaných pomocí biomarkerů a podrobnějším prozkoumáním psychometrických vlastností VSTMBT. Nápomocné může být také ověření některých teoretických předpokladů o fungování testu. Stejně tak by bylo

užitečně sjednotit administraci jednotlivých verzí VSTMBT a přístup k jejich zkoumání, popřípadě zvážit zapojení pokročilejších metod v podobě počítačového adaptivního testování. Pokud se budoucí výzkumy budou vyvíjet pro VSTMBT příznivě, lze dále uvažovat o jeho uplatnění v procesu neuropsychologické diagnostiky. VSTMBT by se dal zkoumat v kombinaci s dalšími testy paměťové vazby, přínos VSTMBT by pak potenciálně mohl být také v administraci přes internet a v posunu k domácím screeningovým vyšetřením.

Reference

- ADC Clinical Task Force & National Alzheimer's Coordinating Center. (2020). *Instructions For the T-cog Neuropsychological Battery (Form C2T)*. University of Washington. <https://files.alz.washington.edu/documentation/uds3-np-c2t-instructions.pdf>
- 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*, 7(3), 270–279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Alzheimer's Association. (2023). 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & dementia*, 19,1598–1695. <https://doi.org/10.1002/alz.13016>
- Amariglio, R. E., Frishe, K., Olson, L. E., Wadsworth, L. P., Lorus, N., Sperling, R. A., & Rentz, D. M. (2012). Validation of the Face Name Associative Memory Exam in cognitively normal older individuals. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology*, 34(6), 580–587. <https://doi.org/10.1080/13803395.2012.666230>
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- American Psychological Association (2020). *Publication manual of the American Psychological Association: The official guide to APA style* (7th ed.). American Psychological Association.
- 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>
- Ardila, A., Ostrosky-Solis, F., Rosselli, M., & Gómez, C. (2000). Age-related cognitive decline during normal aging: the complex effect of education. *Archives of clinical neuropsychology*, 15(6), 495–513. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(99\)00040-2](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(99)00040-2)
- Baddley, A. D. (2012). Working memory: Theories, models, and controversies. *Annual Review in Psychology*, 63, 1–29. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120710-100422>

- 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. <https://doi.org/10.1037//0022-006X.56.6.893>
- Belleville, S., Fouquet, C., Hudon, C., Zomahoun, H. T. V., & Croteau, J. (2017). Neuropsychological Measures that Predict Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's type dementia in Older Adults: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychology Review, 27*(4), 328–353. <https://doi.org/10.1007/s11065-017-9361-5>
- Benoit, J. S., Chan, W., Piller, L., & Doody, R. (2020). Longitudinal Sensitivity of Alzheimer's Disease Severity Staging. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias, 35*, 1533317520918719. <https://doi.org/10.1177/1533317520918719>
- Bezdíček, O., Libon, D. J., Štěpánková, H., Panenková, E., Lukavský, J., Garrett, K. D., Lamar, M., Price, C. C., & Kopeček, M. (2014). Development, Validity, and Normative Data Study for the 12-Word Philadelphia Verbal Learning Test [czP(r)VLT-12] Among Older and Very Old Czech Adults. *The Clinical Neuropsychologist, 28*(7), 1162–1181. <https://doi.org/10.1080/13854046.2014.952666>
- Bezdíček, O., Lukavský, J., Štěpánková, H., Nikolai, T., Axelrod, B. N., Michalec, J., Růžička, E., & Kopeček, M. (2015). The Prague Stroop Test: Normative standards in older Czech adults and discriminative validity for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of clinical and experimental neuropsychology, 37*(8), 794–807. <https://doi.org/10.1080/13803395.2015.1057106>
- Bezdíček, O., Motak, L., Axelrod, B. N., Preiss, M., Nikolai, T., Vyhnálek, M., et al. (2012). Czech version of the trail making test: Normative data and clinical utility. *Archives of Clinical Neuropsychology, 27*, 906–914. <https://doi.org/10.1093/arclin/acs084>
- Bezdíček, O., & Preiss, M. (2009). Kalifornský test verbálního učení – druhé vydání: psychometrická analýza českého převodu. *Československá psychologie, 53*(6), 573.
- Bezdíček, O., Štěpánková, 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. *Aging, Neuropsychology, and Cognition, 21*(6), 693–721. <https://doi.org/10.1080/13825585.2013.865699>

- Boccardi, M., Monsch, A. U., Ferrari, C., Altomare, D., Berres, M., Bos, I., ... & Yerlikaya, D. (2022). Harmonizing neuropsychological assessment for mild neurocognitive disorders in Europe. *Alzheimer's & dementia*, 18(1), 29–42.
<https://doi.org/10.1002/alz.12365>
- Braak, H., & Braak, E. (1991a). Demonstration of Amyloid Deposits and Neurofibrillary Changes in Whole Brain Sections. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, 1(3), 213–216. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1991.tb00661.x>
- Braak, H., & Braak, E. (1991b). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82(4), 239–259. <https://doi.org/10.1007/BF00308809>
- Buschke, H. (1973). Selective reminding for analysis of memory and learning. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 12(5), 543–550. [https://doi.org/10.1016/S0022-5371\(73\)80034-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5371(73)80034-9)
- Buschke, H., Mowrey, W. B., Ramratan, W. S., Zimmerman, M. E., Loewenstein, D. A., Katz, M. J., & Lipton, R. B. (2017). Memory Binding Test Distinguishes Amnesic Mild Cognitive Impairment and Dementia from Cognitively Normal Elderly. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 32(1), 29–39. <https://doi.org/10.1093/arclin/acw083>
- Canini, M., Battista, P., Della Rosa, P. A., Catricalà, E., Salvatore, C., Gilardi, M. C., & Castiglioni, I. (2014). Computerized Neuropsychological Assessment in Aging: Testing Efficacy and Clinical Ecology of Different Interfaces. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2014(804723), 1–13. <https://doi.org/10.1155/2014/804723>
- Carlesimo, G. A., Perri, R., & Caltagirone, C. (2011). Category cued recall following controlled encoding as a neuropsychological tool in the diagnosis of Alzheimer's disease: a review of the evidence. *Neuropsychology review*, 21, 54–65.
<https://doi.org/10.1007/s11065-010-9153-7>
- Carrillo-Mora, P., Luna, R., & Colín-Barenque, L. (2014). Amyloid Beta: Multiple Mechanisms of Toxicity and Only Some Protective Effects? *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014, 795375–15. <https://doi.org/10.1155/2014/795375>
- Casaletto, K. B., & Heaton, R. K. (2017). Neuropsychological assessment: Past and future. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(9-10), 778–790.
<https://doi.org/10.1017/S1355617717001060>

- Caselli, R. J., Locke, D. E. C., Dueck, A. C., Knopman, D. S., Woodruff, B. K., Hoffman-Snyder, C., Rademakers, R., Fleisher, A. S., & Reiman, E. M. (2014). The neuropsychology of normal aging and preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, *10*(1), 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.01.004>
- Cecchini, M. A., Parra, M. A., Brazzelli, M., Logie, R. H., & Della Sala, S. (2023). Short-term memory conjunctive binding in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology*, *37*(7), 769–789. <https://doi.org/10.1037/neu0000825>
- Cecchini, M. A., Yassuda, M. S., Squarzoni, P., Coutinho, A. M., de Paula Faria, D., Duran, F. L. S., da Costa, N. A., de Gobbi Porto, F. H., Nitrini, R., Forlenza, O. V., Brucki, S. M. D., Buchpiguel, C. A., Parra, M. A., & Busatto, G. F. (2021). Deficits in short-term memory binding are detectable in individuals with brain amyloid deposition in the absence of overt neurodegeneration in the Alzheimer's disease continuum. *Brain and Cognition*, *152*(105749), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2021.105749>
- Colucci, M. (2015). Communication technologies through an etymological lens: looking for a classification, reflections about health, medicine and care. *Medicine, health care, and philosophy*, *18*(4), 601–606. <https://doi.org/10.1007/s11019-015-9657-2>
- Della Sala, S., Kozlova, I., Stamate, A., & Parra, M. A. (2018). A transcultural cognitive marker of Alzheimer's Disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *33*(6), 849-856. <http://dx.doi.org/10.1002/gps.4610>
- Della Sala, S., Parra, M. A., Fabi, K., Luzzi, S., & Abrahams, S. (2012). Short-term memory binding is impaired in AD but not in non-AD dementias. *Neuropsychologia*, *50*(5), 833–840. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.01.018>
- Diana, R. A., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2007). Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: A three-component model. *Trends in Cognitive Sciences*, *11*(9), 379–386. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.08.001>
- Didic, M., Barbeau, E. J., Felician, O., Tramon, E., Guedj, E., Poncet, M., & Ceccaldi, M. (2011). Which memory system is impaired first in Alzheimer's disease?. *Journal of Alzheimer's Disease*, *27*(1), 11–22. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110557>

- Donders, J. (2020). The incremental value of neuropsychological assessment: A critical review. *The Clinical Neuropsychologist*, 34(1), 56–87. <https://doi.org/10.1080/13854046.2019.1575471>
- Drozdová, K., Štěpánková, H., Lukavský, J., Bezdíček, O., & Kopeček, M. (2015). Normativní studie testu Reyovy-Osterreithovy komplexní figury v populaci českých seniorů. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 78(5), 542–549.
- Du, A. T., Schuff, N., Amend, D., Laakso, M. P., Hsu, Y. Y., Jagust, W. J., Yaffe, K., Kramer, J. H., Reed, B., Norman, D., Chui, H. C., & Weiner, M. W. (2001). Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 71(4), 441–447. <https://doi.org/10.1136/jnnp.71.4.441>
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S., Jicha, G., Meguro, K., O'brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Stern, Y., Visser, P. J., & Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria. *Lancet neurology*, 6(8), 734–746. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70178-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70178-3)
- Eckerström, M., Berg, A. I., Nordlund, A., Rolstad, S., Sacuiu, S., & Wallin, A. (2016). High Prevalence of Stress and Low Prevalence of Alzheimer Disease CSF Biomarkers in a Clinical Sample with Subjective Cognitive Impairment. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 42(1-2), 93–105. <https://doi.org/10.1159/000448326>
- Fawcett, T. (2006). An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognition Letters*, 27(8), 861–874. <https://doi.org/10.1016/j.patrec.2005.10.010>
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., & Buchner, A. (2007). G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39(2), 175–191. <https://doi.org/10.3758/BF03193146>
- Fratiglioni, L., Ahlbom, A., Viitanen, M., & Winblad, B. (1993). Risk factors for late-onset Alzheimer's disease: A population-based, case-control study. *Annals of neurology*, 33(3), 258–266. <https://doi.org/10.1002/ana.410330306>

- Frydrychová, Z., Kopeček, M., Bezdíček, O., & Štěpánková Georgi, H. (2018). České normy pro revidovaný Reyův auditorně-verbální test učení (AVLT) pro populaci starších osob. *Československá psychologie*, 62(4), 330–349
- Gold, M., Amatniek, J., Carrillo, M. C., Cedarbaum, J. M., Hendrix, J. A., Miller, B. B., Robillard, J. M., Rice, J. J., Soares, H., Tome, M. B., Tarnanas, I., Vargas, G., Bain, L. J., & Czaja, S. J. (2018). Digital technologies as biomarkers, clinical outcomes assessment, and recruitment tools in Alzheimer's disease clinical trials. *Alzheimer's & dementia: translational research & clinical interventions*, 4, 234–242.
<https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.04.003>
- Gorevic, P., Goñi, F., Pons-Estel, B., Alvarez, F., Peress, N. S., & Frangione, B. (1986). Isolation and Partial Characterization of Neurofibrillary Tangles and Amyloid Plaque Core in Alzheimer's Disease: Immunohistological Studies. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 45(6), 647–664. <https://doi.org/10.1097/00005072-198611000-00004>
- Grober, E. & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficit in dementia. *Developmental Neuropsychology*, 3, 13–36. <https://doi.org/10.1080/87565648709540361>
- Graff-Radford, J., Yong, K. X. X., Apostolova, L. G., Bouwman, F. H., Carrillo, M., Dickerson, B. C., Rabinovici, G. D., Schott, J. M., Jones, D. T., & Murray, M. E. (2021). New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers. *Lancet neurology*, 20(3), 222–234. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30440-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30440-3)
- Hempel, H., Cummings, J., Blennow, K., Gao, P., Jack, C. R., & Vergallo, A. (2021). Developing the ATX(N) classification for use across the Alzheimer disease continuum. *Nature Reviews. Neurology*, 17(9), 580–589. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00520-w>
- Hempel, H., Mesulam, M.-M., Cuello, A. C., Farlow, M. R., Giacobini, E., Grossberg, G. T., Khachaturian, A. S., Vergallo, A., Cavedo, E., Snyder, P. J., & Khachaturian, Z. S. (2018). The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*, 141(7), 1917–1933. <https://doi.org/10.1093/brain/awy132>
- Hempel, H., Mesulam, M. M., Cuello, A. C., Khachaturian, A. S., Vergallo, A., Farlow, M. R., Snyder, P. J., Giacobini, E., & Khachaturian, Z. S. (2019). Revisiting the cholinergic hypothesis in Alzheimer's disease: emerging evidence from translational and clinical

- research. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 6, 2–15.
<https://doi.org/10.14283/jpad.2018.43>
- Havlík, F., Mana, J., Dušek, P., Jech, R., Růžička, E., Kopeček, M., Georgi, H., & Bezdíček, O. (2020). Brief Visuospatial Memory Test-Revised: normative data and clinical utility of learning indices in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 42(10), 1099–1110. <https://doi.org/10.1080/13803395.2020.1845303>
- Heissler, R., Červenková, M., Kopeček, M., & Georgi, H. (2020). Geriatrická škála deprese (GDS-15): Česká normativní studie. *Československa Psychologie*, 64(1), 49–65.
- Horáková, H., Mazancová, A. F., Matušková, V., Veverová, K., Laczó, J., Hort, J., & Vyhnálek, M. (2023). Specific memory binding indexes and their potential to discriminate between Alzheimer's disease biomarker-positive and biomarker-negative older adults with amnesic mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia*, 19(S18), e079785. <https://doi.org/10.1002/alz.079785>
- Horáková, K., Štěpánková, H., Bezdíček, O., & Kopeček, M. (2017). Kontrolované učení ve starším věku. *Československá psychologie*, 61(3), 213–229.
- Horáková, H., & Veverová, K. (2023). Subjektivní kognitivní stížnosti ve stáří a jejich role v hodnocení rizika kognitivního deficitu. In P. Kulišťák (Ed.), *Klinická neuropsychologie v praxi* (2. doplněné vydání). Univerzita Karlova Nakladatelství Karolinum.
- Chen, X., Hu, N., Wang, Y., & Gao, X. (2020). Validation of a brain-computer interface version of the digit symbol substitution test in healthy subjects. *Computers in biology and medicine*, 120(103729), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2020.103729>
- 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). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic 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)
- Jack Jr., C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder,

- H. M., & Sperling, R. (2018). NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Jahn, H. (2013). Memory loss in Alzheimer's disease. *Dialogues in clinical neuroscience*, 15(4), 445–454. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2013.15.4/hjahn>
- JASP Team (204). JASP (Verze 0.18.3) [Počítačový software]
- Jenčová, A., & Černochová, D. (2011). *Wechslerova zkrácená paměťová škála WMSa-III*. Praha: Hogrefe – Testcentrum.
- Jessen, F., Wiese, B., Bachmann, C., Eifflaender-gorfer, S., Haller, F., Kölsch, H., Luck, T., Mösch, E., van den Bussche, H., Wagner, M., Wollny, A., Zimmermann, T., Pentzek, M., Riedel-heller, S. G., Romberg, H.-P., Weyerer, S., Kaduszkiewicz, H., Maier, W., & Bickel, H. (2010). Prediction of Dementia by Subjective Memory Impairment: Effects of Severity and Temporal Association With Cognitive Impairment. *Archives of general psychiatry*, 67(4), 414–422. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.30>
- Jessen, F., 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*, 10(6), 844–852. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>
- Jessen, F., Amariglio, R. E., Buckley, R. F., van der Flier, W. M., Han, Y., Molinuevo, J. L., Rabin, L., Rentz, D. M., Rodriguez-Gomez, O., Saykin, A. J., Sikkes, S. A. M., Smart, C. M., Wolfsgruber, S., & Wagner, M. (2020). The characterisation of subjective cognitive decline. *Lancet neurology*, 19(3), 271–278. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30368-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30368-0)
- Jutten, R. J., Burling, J., Campbell, E. C., Roy, C., Properzi, M. J., Amariglio, R. E., Marshall, G. A., Johnson, K. A., Sperling, R. A., Papp, K. V., & Rentz, D. M. (2023). The Mobile Toolbox for assessing cognition in older adults: Associations with standardized cognitive testing and amyloid and tau PET. *Alzheimer's & Dementia*, 19(S18), e073522. <https://doi.org/10.1002/alz.073522>

- Khammar, A., Yarahmadi, M., & Madadzadeh, F. (2020). What Is Analysis of Covariance (ANCOVA) and How to Correctly Report Its Results in Medical Research? *Iranian Journal of Public Health*, 49(5), 1016–1017. <https://doi.org/10.18502/ijph.v49i5.3227>
- Koppara, A., Frommann, I., Polcher, A., Parra, M. A., Maier, W., Jessen, F., Klockgether, T., & Wagner, M. (2015). Feature binding deficits in subjective cognitive decline and in mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48(1), 161-170. <https://doi.org/10.3233/JAD-150105>
- Kopeček, M., Štěpánková, H., Lukavský, J., Řípková, D., Nikolai, T., & Bezdíček, O. (2017). Montreal cognitive assessment (MoCA): Normative data for old and very old Czech adults. *Applied neuropsychology. Adult*, 24(1), 23–29. <https://doi.org/10.1080/23279095.2015.1065261>
- Kramer, J. H., Rosen, H. J., Du, A. T., Schuff, N., Hollnagel, C., Weiner, M. W., Miller, B. L., & Delis, D. C. (2005). Dissociations in hippocampal and frontal contributions to episodic memory performance. *Neuropsychology*, 19(6), 799–805. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.6.799>
- Kramer, J. H., Schuff, N., Reed, B. R., Mungas, D. A. N., Du, A. T., Rosen, H. J., Jagust, W. J., Miller, B., Weiner, M. W. & Chui, H. C. (2004). Hippocampal volume and retention in Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(4), 639–643. <https://doi.org/10.1017/S1355617704104050>
- Kubo, M., Shoshi, C., Kitawaki, T., Takemoto, R., Kinugasa, K., Yoshida, H., Honda, C., & Okamoto, M. (2008). Increase in Prefrontal Cortex Blood Flow during the Computer Version Trail Making Test. *Neuropsychobiology*, 58(3-4), 200–210. <https://doi.org/10.1159/000201717>
- Leung, D. K. Y., Chan, W. C., Spector, A., & Wong, G. H. Y. (2021). Prevalence of depression, anxiety, and apathy symptoms across dementia stages: A systematic review and meta-analysis. *International journal of geriatric psychiatry*, 36(9), 1330–1344. <https://doi.org/10.1002/gps.5556>
- Lezak, M. D. (2012). *Neuropsychological assessment* (5th ed). Oxford University Press.
- Libon, D. J., Bondi, M., Price, C. C., Lamar, M., Eppig, J., Wambach, D., Nieves, C., Delano-Wood, L., Giovannetti, T., Lippa, C., Kabasakalian, A., Cosentino, S., Swenson, R., &

- Penney, D. (2011). Verbal Serial List Learning in Mild Cognitive Impairment: A Profile Analysis of Interference, Forgetting, and Errors. *Journal of International Neuropsychological Society*, 17(5), 905–914.
<https://doi.org/10.1017/S1355617711000944>.
- Loewenstein, D. A., Curiel, R. E., Duara, R., & Buschke, H. (2017). Novel cognitive paradigms for the detection of memory impairment in preclinical Alzheimer’s disease. *Assessment (Odessa, Fla.)*, 25(3), 348–359. <https://doi.org/10.1177/1073191117691608>
- Lopera, F., Ardilla, A., Martinez, A., Madrigal, L., Arango-Viana, J., Lemere, C., Arango-Lasprilla, J., Hincapie, L., Arcos-Burgos, M., Ossa, J., Behrens, I., Norton, J., Lendon, C., Goate, A., Ruiz-Linares, A., Roselli, M., & Kosik, K. S. (1997). Clinical features of early-onset Alzheimer disease in a large kindred with an E280A presenilin-1 mutation. *American Journal of Ophthalmology*, 124(1), 137–138. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)71677-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)71677-0)
- Makin, S. (2018). The amyloid hypothesis on trial. *Nature*, 559(7715), S4–S7.
<https://doi.org/10.1038/d41586-018-05719-4>
- Manga, A., Madurka, P., Vakli, P., Kirwan, C. B., & Vidnyánszky, Z. (2021). Investigation of the relationship between visual feature binding in short- and long-term memory in healthy aging. *Learning & Memory*, 28(4), 109–113.
<https://doi.org/10.1101/lm.052548.120>
- Marková, H., Anděl, R., Štěpánková, H., Kopeček, M., Nikolai, T., Hort, J., Thomas-Antérion, C., & Vyhnálek, M. (2017). Subjective Cognitive Complaints in Cognitively Healthy Older Adults and Their Relationship to Cognitive Performance and Depressive Symptoms. *Journal of Alzheimer’s Disease: JAD*, 59(3), 871–881.
<https://doi.org/10.3233/JAD-160970>
- Marková, H., Fendrych Mazancová, A., Jester, D., J., Čechová, K., Matušková, V., Nikolai, T., Nedelská, Z., Uller, M., Anděl, R., Laczó, J., Hort, J., & Vyhnálek, M. (2023). Memory binding test and its associations with hippocampal volume across the cognitive continuum preceding dementia. *Assessment*, 30(3), 856–872.
<https://doi.org/10.1177/10731911211069676>
- Marková, H., Nikolai, T., Mazancová, A. F., Čechová, K., Sheardová, K., Georgi, H., Kopeček, M., Laczó, J., Hort, J., & Vyhnálek, M. (2019). Differences in Subjective

- Cognitive Complaints Between Non-Demented Older Adults from a Memory Clinic and the Community. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 70(1), 61–73.
<https://doi.org/10.3233/JAD-180630>
- Matěj, R., & Rusina, R. (2012). Neurodegenerativní onemocnění: přehled současné klasifikace a diagnostických neuropatologických kritérií. *Česko-slovenská patologie*, 48(2), 83–90.
- Mayes, A., Montaldi, D., & Migo, E. (2007). Associative memory and the medial temporal lobes. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(3), 126–135.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.12.003>
- Mazancová, A. F., Nikolai, T., Štěpánková, H., Kopeček, M., & Bezdíček, 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.
<https://doi.org/10.1177/1073191116632586>
- 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*, 7(3), 263–269.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Miller, J. B., & Barr, W. B. (2017). The Technology Crisis in Neuropsychology. *Archives of clinical neuropsychology*, 32(5), 541–554. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx050>
- Morris, J. C., Weintraub, S., Chui, H. C., Cummings, J., DeCarli, C., Ferris, S., ... & Kukull, W. A. (2006). The uniform data set (UDS): Clinical and cognitive variables and descriptive data from Alzheimer disease centers. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 20(4), 210–216. <https://doi.org/10.1097/01.wad.0000213865.09806.92>
- Moses, S. N., & Ryan, J. D. (2006). A comparison and evaluation of the predictions of relational and conjunctive accounts of hippocampal function. *Hippocampus*, 16(1), 43–65.
<https://doi.org/10.1002/hipo.20131>

- Nikolai, T. & Bezdíček, O. (2018). Poruchy paměti a neuropsychologické vyšetření v klinické praxi. *Neurologie pro praxi*, 19(6), 405–410.
- Nikolai, T., Štěpánková, H., Kopeček, M., Šulc, Z., Vyhnálek, M., & Bezdíček, O. (2018). The Uniform Data Set, Czech Version: Normative Data in Older Adults from an International Perspective. *Journal of Alzheimers Disease*, 61(3), 1233–1240.
<https://doi.org/10.3233/JAD-170595>
- Nikolai, T., Štěpánková, H., Michalec, J., Bezdíček, O., Horáková, K., Marková, H., Růžička, E., & Kopeček, M. (2015). Verbal Fluency Tests—Czech normative study for older persons. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 78/111(3), 292–299.
<https://doi.org/doi.10.14735/amcsnn2015292>
- Nikolai, T., & Vyhnálek, M. (2023). Neuropsychologická diagnostika kognitivního deficitu u Alzheimerovy nemoci. In P. Kulišťák (Ed.), *Klinická neuropsychologie v praxi* (2. doplněné vydání). Univerzita Karlova Nakladatelství Karolinum.
- Nikolai, T., Vyhnálek, M., Literáková, E., Marková, H., & Hort, J. (2013). Vyšetření kognitivních funkcí v časně diagnostice Alzheimerovy nemoci. *Neurologie pro praxi*, 14(6), 297–301.
- Nittari, G., Khuman, R., Baldoni, S., Pallotta, G., Battineni, G., Sirignano, A., Amenta, F., & Ricci, G. (2020). Telemedicine practice: review of the current ethical and legal challenges. *Telemedicine and e-Health*, 26(12), 1427–1437.
<https://doi.org/10.1089/tmj.2019.0158>
- Nittari, G., Savva, D., Tomassoni, D., Tayebati, S. K., & Amenta, F. (2022). Telemedicine in the COVID-19 Era: A Narrative Review Based on Current Evidence. *International journal of environmental research and public health*, 19(9), 5101.
<https://doi.org/10.3390/ijerph19095101>
- Niu, H., Álvarez-Álvarez, I., Guillén-Grima, F., & Aguinaga-Ontoso, I. (2017). Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurología (English Edition)*, 32(8), 523–532. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2016.02.009>
- Norton, D. J., Parra, M. A., Sperling, R. A., Baena, A., Guzman-Velez, E., Jin, D. S., Andrea, N., Khang, J., Schultz, A., Rentz, D. M., Pardilla-Delgado, E., Fuller, J., Johnson, K., Reiman, E. M., Lopera, F., & Quiroz, Y. T. (2020). Visual short-term memory relates to

- tau and amyloid burdens in preclinical autosomal dominant Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 12(1), 99. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00660-z>
- Overman, M. J., Leeworthy, S., & Welsh, T. J. (2021). Estimating premorbid intelligence in people living with dementia: A systematic review. *International Psychogeriatrics*, 33(11), 1145–1159. <https://doi.org/10.1017/S1041610221000302>
- Papp, K. V., Amariglio, R. E., Dekhtyar, M., Roy, K., Wigman, S., Bamfo, R., Sherman, J., Sperling, R. A., & Rentz, D. M. (2014). Development of a psychometrically equivalent short form of the Face-Name Associative Memory Exam for use along the early Alzheimer's disease trajectory. *The Clinical Neuropsychologist*, 28(5), 771–785. <https://doi.org/10.1080/13854046.2014.911351>
- Parra, M. A., Abrahams, S., Logie, R. H., & Della Sala, S. (2010a). Visual short-term memory binding in Alzheimer's disease and depression. *Journal of Neurology*, 257(7), 1160–1169. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5484-9>
- Parra, M. A., Abrahams, S., Logie, R. H., Méndez, L. G., Lopera, F., & Della Sala, S. (2010b). Visual short-term memory binding deficits in familial Alzheimer's disease. *Brain*, 133(9), 2702–2713. <https://doi.org/10.1093/brain/awq148>
- Parra, M. A., Abrahams, S., Logie, R. H., & Sala, S. D. (2009). Age and binding within-dimension features in visual short-term memory. *Neuroscience Letters*, 449(1), 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.10.069>
- Parra, M. A., Calia, C., García, A. F., Olazarán-Rodríguez, J., Hernandez-Tamames, J. A., Alvarez-Linera, J., Della Sala, S., & Fernandez-Guinea, S. (2019). Refining memory assessment of elderly people with cognitive impairment: Insights from the short-term memory binding test. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 83, 114–120. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2019.03.025>
- Parra, M. A., Calia, C., Pattan, V., & Della Sala, S. (2022). Memory markers in the continuum of the Alzheimer's clinical syndrome. *Alzheimer's Research & Therapy*, 14(1), 142. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01082-9>
- Parra, M. A., Gazes, Y., Habeck, C., & Stern, Y. (2024). Exploring the association between amyloid- β and memory markers for Alzheimer's disease in cognitively unimpaired older

- adults. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 11(2), 339–347.
<http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2024.11>
- Parra, M. A., Saarimäki, H., Bastin, M. E., Londoño, A. C., Pettit, L., Lopera, F., Della Sala, S., & Abrahams, S. (2015). Memory binding and white matter integrity in familial Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 138(5), 1355–1369.
<https://doi.org/10.1093/brain/awv048>
- Polis, B., & Samson, A. O. (2019). A new perspective on Alzheimer's disease as a brain expression of a complex metabolic disorder. In: T. Wisniewski (eds.), *Alzheimer's Disease*. Codon Publications. <http://dx.doi.org/10.15586/alzheimersdisease.2019>
- Piendel, L., Vališ, M., & Hort, J. (2023). An update on mobile applications collecting data among subjects with or at risk of Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15, 1134096. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1134096>
- Rentz, D. M., Amariglio, R. E., Becker, J. A., Frey, M., Olson, L. E., Frishe, K., Carmasin, J., Maye, J. E., Johnson, K. A., & Sperling, R. A. (2011). Face-name associative memory performance is related to amyloid burden in normal elderly. *Neuropsychologia*, 49(9), 2776–2783. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.06.006>
- Rentz, D. M., Klinger, H. M., Samaroo, A., Fitzpatrick, C., Schneider, O. R., Amagai, S., & Peipert, J. D. (2023). Face Name Associative Memory Exam and biomarker status in the ARMADA study: Advancing reliable measurement in Alzheimer's disease and cognitive aging. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 15(e12473), 1-12. <https://doi.org/10.1002/dad2.12473>
- Rentz, D. M., Locascio, J. J., Becker, J. A., Moran, E. K., Eng, E., Buckner, R. L., Sperling, R. A., & Johnson, K. A. (2010). Cognition, reserve, and amyloid deposition in normal aging. *Annals of Neurology*, 67(3), 353–364. <https://doi.org/10.1002/ana.21904>
- Rentz, D. M., Parra Rodriguez, M. A., Amariglio, R., Stern, Y., Sperling, R., & Ferris, S. (2013). Promising developments in neuropsychological approaches for the detection of preclinical Alzheimer's disease: a selective review. *Alzheimer's research & therapy*, 5(58), 1–10. <https://doi.org/10.1186/alzrt222>
- Ringman, J. M., Goate, A., Masters, C. L., Cairns, N. J., Danek, A., Graff-Radford, N., Ghetti, B., Morris, J. C. & Dominantly Inherited Alzheimer Network. (2014). Genetic

- heterogeneity in Alzheimer disease and implications for treatment strategies. *Current neurology and neuroscience reports*, 14, 1–9. <https://doi.org/10.1007/s11910-014-0499-8>
- Rusina, R., & Matěj, R. (2019). *Neurodegenerativní onemocnění* (2. přepracované a doplněné vydání). Mladá fronta.
- Sheardová, K., Vyhnálek, M., Nedelská, 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>
- Shimi, A., & Logie, R. H. (2019). Feature binding in short-term memory and long-term learning. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 72(6), 1387–1400. <https://doi.org/10.1177/1747021818807718>
- 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., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 280–292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
- Sperling, R. A., Jack, C. R., & Aisen, P. S. (2011). Testing the right target and right drug at the right stage. *Science Translational Medicine*, 3(111), 1–5. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002609>
- Starkstein, S. E. (2014). Anosognosia in Alzheimer's disease: Diagnosis, frequency, mechanism and clinical correlates. *Cortex*, 61, 64–73. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.07.019>
- Stricker, N. H., Stricker, J. L., Karstens, A. J., Geske, J. R., Fields, J. A., Hassenstab, J., Schwarz, C. G., Tosakulwong, N., Wiste, H. J., Jack, C. R., Kantarci, K., & Mielke, M. M. (2022). A novel computer adaptive word list memory test optimized for remote assessment: Psychometric properties and associations with neurodegenerative biomarkers in older women without dementia. *Alzheimer's & dementia: diagnosis, assessment & disease monitoring*, 14(12299), 1–10. <https://doi.org/10.1002/dad2.12299>

- Štěpánková, H., Nikolai, T., Lukavský, J., Bezdíček, O., Vrajová M., & Kopeček, M. (2015). Mini-mental state examination – česká normativní studie. *Czech and Slovak Neurology and Neurosurgery*, 78(1), 57–63
- Tabira, T., Hotta, M., Murata, M., Yoshiura, K., Han, G., Ishikawa, T., Koyama, A., Ogawa, N., Maruta, M., Ikeda, Y., Mori, T., Yoshida, T., Hashimoto, M., & Ikeda, M. (2020). Age-Related Changes in Instrumental and Basic Activities of Daily Living Impairment in Older Adults with Very Mild Alzheimer's Disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*, 10(1), 27–37. <https://doi.org/10.1159/000506281>
- Thomas, M. L. (2011). The value of item response theory in clinical assessment: A review. *Assessment*, 18, 291–307. <https://doi.org/10.1177/1073191110374797>
- 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.
- Tractenberg, R. E., & Freas, C. E. (2007). Benchmarking a computerized test of immediate verbal memory. *Behavior research methods*, 39(4), 863–869. <https://doi.org/10.3758/BF03192980>
- Uhrová, T., Roth, J., & a kol. (2020). *NEUROPSYCHIATRIE. Klinický průvodce pro ambulantní i nemocniční praxi*. Maxdorf.
- Urbanová, M., Vyhnálek, M., Nikolai, T., Michalec, J., Sheardová, K., Laczó, J., Hudeček, D., & Hort, J. (2014). Validita Testu 16 slov pro diferenciální diagnostiku demence Alzheimerova typu a behaviorální formy frontotemporální demence. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 77/ 110(5), 576–581.
- Vakil, E. (2012). Neuropsychological assessment: Principles, rationale, and challenges. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 34(2), 135–150. <https://doi.org/10.1080/13803395.2011.623121>
- Valdés Hernández, M. C., Clark, R., Wang, S. -han, Guazzo, F., Calia, C., Pattan, V., Starr, J., Della Sala, S., & Parra, M. A. (2020). The striatum, the hippocampus, and short-term memory binding: Volumetric analysis of the subcortical grey matter's role in mild cognitive impairment. *NeuroImage clinical*, 25, 102158-102158. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102158>

- Villeneuve, S., & Belleville, S. (2012). The nature of memory failure in mild cognitive impairment: Examining association with neurobiological markers and effect of progression. *Neurobiology of Aging*, 33(9), 1967–1978.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.004>
- Vyhnálek, M., Laczó, J., Nikolai, T., Sheardová, K., & Hort, J. (2012). Časná diagnostika Alzheimerovy nemoci ve světle nových diagnostických kritérií. *Neurologie pro praxi*, 13(6), 325–329.
- Vyhnálek, 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/10.2174/15672050166666191113125303>
- Vyhnálek, M., & Nikolai, T. (2023). Časná diagnostika Alzheimerovy nemoci – neurobiologie, klinická a neuropsychologická manifestace. In P. Kulišťák (Ed.), *Klinická neuropsychologie v praxi* (2. doplněné vydání). Univerzita Karlova Nakladatelství Karolinum.
- Watermeyer, T. J., Butler, J., Matterson, E., Harper, E. G., & Parra-Rodriguez, M. A. (2022). A digital biomarker for remote self-assessment of Alzheimer's Diseases: development and validation. *Alzheimer's Dementia*, 18(Suppl.2), e066066. <https://doi.org/10.1002/alz.066066>
- Weintraub, S., Besser, L., Dodge, H. H., Teylan, M., Ferris, S., Goldstein, F. C., Giordani, B., Kramer, J., Loewenstein, D., Marson, D., Mungas, D., Salmon, D., Welsh-Bohmer, K., Zhou, X.-H., Shirk, S., Atri, A., Kukull, W. A., Phelps, C., & Morris, J. C. (2018). Version 3 of the Alzheimer Disease Centers' Neuropsychological Test Battery in the Uniform Data Set (UDS). *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 32(1), 10–17.
<https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000223>
- Weintraub, S., Wicklund, A. H., & Salmon, D. P. (2012). The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(a006171), 1–18.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006171>
- World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. (2013). *JAMA*, 310(20), 2191.
<https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>

Yassuda, M. S., Carthery-Goulart, M. T., Cecchini, M. A., Cassimiro, L., Fernandes, K. D., Baradel, R. R., Garcia, R. B., Nitrini, R., Della Sala, S., & Parra, M. A. (2020). Free Recall of Bound Information Held in Short-Term Memory is Unimpaired by Age and Education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 35(2), 165–175.

<https://doi.org/10.1093/arclin/acz015>

Zemanová, N., Bezdíček, O., Michalec, J., Nikolai, T., Roth, J., Jech, R., & Růžička, E. (2016). Validity study of the Boston Naming Test Czech version. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 79/112(3), 307–316.

<https://doi.org/doi.10.14735/amcsnm2016307>

Zygouris, S., & Tsolaki, M. (2015). Computerized Cognitive Testing for Older Adults: A Review. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 30(1), 13–28.

<https://doi.org/10.1177/1533317514522852>

Seznam grafů

Graf 1: <i>Meziskupinové rozdíly ve výkonech u dvoutvarové verze VSTMBT</i>	64
Graf 2: <i>Meziskupinové rozdíly ve výkonech u třítvárové verze VSTMBT</i>	66
Graf 3: <i>Porovnání výkonů ve VSTMBT u biomarkery definovaných skupin aMCI</i>	70
Graf 4: <i>Rozdíly ve výkonech VSTMBT u biomarkery definovaných skupin pacientů s SCD</i>	72

Seznam obrázků

Obrázek 1: <i>Magnetická rezonance jednotlivých variant Alzheimerovy nemoci</i>	14
Obrázek 2: <i>Hypotetický model dynamiky biomarkerů Alzheimerovy nemoci</i>	16
Obrázek 3: <i>Typický neuropsychologický profil pro časnou a pozdní fázi AN</i>	23
Obrázek 4: <i>Měřítko standardně využívaných paměťových testů</i>	27
Obrázek 5: <i>Anatomické a funkční dělení mediotemporální oblasti</i>	36
Obrázek 6: <i>Proces administrace Memory Binding Testu</i>	39
Obrázek 7: <i>Proces administrace Face-Name Associative Memory Exam</i>	40
Obrázek 8: <i>Přehled geometrických obrazců využívaných v rámci VSTMBT</i>	55
Obrázek 9: <i>Průběh VSTMBT v tvarové podmínce a v podmínce paměťové vazby</i>	56

Seznam tabulek

Tabulka 1: <i>Paměťové testy dostupné v České republice podle konstrukce testování dílčích paměťových procesů</i>	30
Tabulka 2: <i>Neuropsychologická baterie</i>	53
Tabulka 3: <i>Deskriptivní statistika souboru pro Otázku 1</i>	61
Tabulka 4: <i>Neuropsychologická charakteristika výzkumného souboru</i>	62
Tabulka 5: <i>Výsledky analýz srovnání skupin – ANOVA a ANCOVA</i>	68
Tabulka 6: <i>Deskriptivní statistika souboru pro Otázku 2a</i>	69
Tabulka 7: <i>Deskriptivní statistika souboru pro Otázku 2b</i>	71
Tabulka 8: <i>Pearsonovy korelační koeficienty indexů VSTMBT s kognitivními doménami</i>	73
Tabulka 9: <i>Parciální korelační koeficienty s kovariáty věku, pohlaví a vzdělání</i>	74

Seznam příloh

Příloha 1: <i>Proces určení demence při AN dle autorů McKann et al. (2011)</i>	i
--	---

Přílohy

Příloha 1

Proces určení demence při AN dle autorů McKann et al. (2011)

Krok 1	Stanovení přítomnosti demence při kognitivních či behaviorálních symptomech, které:	<p>(1) narušují plnění aktivit denního života</p> <p>(2) představují zhoršení oproti předchozí úrovni fungování</p> <p>(3) nejsou vysvětlitelné deliriem či psychiatrickým onemocněním</p> <p>(4) vedou ke kognitivnímu deficitu (diagnostikovanému kombinací anamnézy a neuropsychologického vyšetření).</p> <p>(5) zahrnují narušení minimálně dvou z následujících domén:</p> <ul style="list-style-type: none"> - schopnost vstřípení a zapamatování nových informací; - schopnost usuzování a zvládání komplexních úkolů; - zrakově-prostorové schopnosti; - řečové funkce; - změny v osobnosti, chování či jejich kombinaci 	
Krok 2	Určení AN jako příčiny demence běžnými klinickými metodami	A. diagnóza „ pravděpodobné demence při AN “ (dle ne/přítomnosti narušení paměti amnestická nebo neamnestická varianta)	<ul style="list-style-type: none"> • přítomnost demence dle kroku 1 • anamnéza postupného vzniku a zhoršování • nepřítomnost výraznějších vaskulárních změn, nepřítomnost známek svědčících pro nemoc s Lewyho tělísky, frontotemporální lobární degeneraci či jinou etiologii; nepřítomnost dalšího onemocnění či farmakoterapie, které by mohly významněji ovlivnit kognici
		B. diagnóza „ možná demence při AN “	pacienti s typickým klinickým profilem, ale atypickým (rychlý začátek) či neznámým průběhem choroby, popř. pro pacienty se smíšenou etiologií obtíží
Krok 3	Určení eventuální zvýšené pravděpodobnosti přítomnosti AN	<p>„pravděpodobná demence při AN se zvýšenou mírou diagnostické jistoty“</p> <ul style="list-style-type: none"> a) klinicky dokumentované zhoršování v čase na opakovaných kontrolách, nebo b) prokázaná genetická (autozomálně dominantní) mutace způsobující AN. 	
Krok 4	Určení pravděpodobnosti přítomnosti AN patologie v mozku na základě zhodnocení biomarkerů.	A/ jasné podpoření diagnózy AN (pozitivita markerů ukládání beta amyloidu i neuronálního poškození)	
		B/ částečné podpoření diagnózy (při pozitivitě jedné ze skupin biomarkerů)	
		C/ velmi málo pravděpodobná diagnóza AN (při jasné negativitě obou skupin biomarkerů)	

Poznámka. Vytvořeno dle českého překladu a shrnutí v publikaci Vyhnálka et al. (2012).