

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Studijní program: Psychologie

Studijní obor: Lékařská psychologie a psychopatologie



Mgr. Tomáš Nikolai

Neuropsychologické aspekty úvodních stádií neurodegenerativních onemocnění

Disertační práce

Školitel: Prof. MUDr. Jan Roth, CSc.

Praha, 2015

Prohlášení

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

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

V Praze, 30.06.2015

Mgr. Tomáš Nikolai

Podpis

Identifikační záznam

NIKOLAI, Tomáš. *Neuropsychologické aspekty úvodních stádií neurodegenerativních onemocnění. [Neuropsychological aspects of early stages of neurodegenerative diseases]*. Praha, 2015. 149 stran, 6 příloh. Disertační práce (PhD.). Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Neurologická klinika 1.LF UK a VFN v Praze. Vedoucí závěrečné práce/Školitel: Prof. MUDr. Jan Roth, CSc.

Poděkování

Chtěl bych poděkovat svému školiteli prof. MUDr. Janu Rothovi, CSc. za trpělivé a klidné vedení mého studia i za inspiraci v mé klinické práci. Dále bych rád poděkoval svým nejbližším spolupracovníkům, Mgr. Ondřeji Bezdíčkoví, PhD., MUDr. Martinu Vyhnálkovi, PhD. a Mgr. Haně Markové za podporu a kolegiální spolupráci při výzkumu mírné kognitivní poruchy a PhDr. Haně Štěpánkové, PhD. za možnost spolupráce v oblasti geropsychologie. Dále bych rád poděkoval přednostovi Neurologické kliniky 1.LF UK a VFN v Praze prof. MUDr. Evženu Růžičkovi, DrSc. za možnost se vědecky a klinicky rozvíjet. Můj dík patří rovněž kolegům a kolegyním extrapyramidového centra Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze a Kognitivního centra Neurologické kliniky 2. LF UK a FN Motol v Praze za dlouhodobou spolupráci.

Nakonec děkuji své manželce Kristině Nikolaiové a dětem Kláře a Kristianovi za podporu, trpělivost a zázemí.

Souhrn

Neuropsychologické aspekty úvodních stádií neurodegenerativních onemocnění jsou široce zkoumaným tématem v rámci neuropsychologického výzkumu. V centru pozornosti jsou zejména preklinická a prodromální stadia neurodegenerativních onemocnění, kdy neuropsychologie může významně přispět k stanovení rizika rozvoje neurodegenerativních onemocnění u jednotlivých pacientů. Těžiště neuropsychologického výzkumu se tak ze stadia syndromu demence posouvá do stadia mírné kognitivní poruchy, případně k problematice změny psychické výkonnosti ještě před nástupem klinicky významného poklesu.

V teoretické části této práce je prezentován aktuální pohled na neuropsychologickou problematiku úvodních stádií neurodegenerativních onemocnění. V prodromálním stadiu neurodegenerativních onemocnění je nejvíce zkoumán syndrom mírné kognitivní poruchy (mild cognitive impairment, MCI), kterému se obsáhle věnujeme.

Ve výzkumné části shrnujeme pět studií věnujících se problematice screeningových testů kognice, paměťových testů a testu verbální fluence. Předkládáme normativní a validační data u starší populace pro jednotlivé testy a prokazujeme jejich užitečnost pro detekci MCI či preklinických stádií neurodegenerativních onemocnění, dále se věnujeme souvislosti atrofie hipokampů s výkonem v paměťových testech u starší populace bez syndromu demence.

Klíčová slova

mírná kognitivní porucha, syndrom demence, Alzheimerova nemoc, neuropsychologické vyšetření, diagnostická kritéria

Abstract

Neuropsychological aspects of preclinical stages of neurodegenerative diseases are an extensively studied topic in neuropsychological research. Neuropsychological assessment can be helpful for the estimation of conversion risk in individual cases. The focus of neuropsychological research shifted from the evaluation of dementia to mild cognitive impairment (MCI) or even to the detection of cognitive change before significant cognitive decline.

In the theoretical part is presented a contemporary outline of preclinical stages of neurodegenerative diseases. The construct of MCI is the most studied topic in the prodromal stage of neurodegeneration and this part is dedicated to comprehensive analysis of MCI.

The empirical research includes five studies on screening methods of cognitive abilities, memory and verbal fluency tests. We present normative and validity data in older adults and show their detection potential in MCI or preclinical stages of neurodegenerative diseases. Furthermore, we tried to show the detection potential of different memory measures in patients with MCI and estimate the relations between hippocampal atrophy and memory performance.

Key words

mild cognitive impairment, dementia syndrome, Alzheimer's Disease, neuropsychological assessment, diagnostic procedures

Obsah

Prohlášení	2
Identifikační záznam	3
Poděkování	4
Souhrn	5
Abstract	6
Obsah.....	7
I Teoretická část	9
1. Úvod.....	10
2. Neuropsychologie v konceptu MCI.....	11
2.1. Normální stárnutí a syndrom MCI	11
2.2. Incidence a prevalence MCI, přechod do demence.....	13
2.3. Neuropsychologická klasifikace MCI.....	13
2.4. Preklinická stadia	16
3. Syndrom MCI v rámci neurodegenerativních onemocnění	18
3.1. Neurobiologie MCI	18
3.2. MCI při AN	23
3.3. MCI při PN.....	27
4. Neuropsychologická diagnostika MCI.....	29
4.1. Pravděpodobnostní úroveň MCI	31
4.2. Specifikační úroveň MCI	35
4.3. Diferenciální diagnostika MCI.....	40
4.4. Problematika intraindividuální variability kognitivní výkonnosti	42
5. Závěr.....	44
II Výzkumná část	46
1. Cíle	47
Konkretizace cílů.....	48
2. Hypotézy	49
3. Komentář ke studiím vztahujícím se k cílům disertace.....	50
3.1. Studie 1.....	50
3.2. Studie 2.....	53
3.3. Studie 3.....	56
3.4. Studie 4.....	59
3.5. Studie 5.....	62
4. Diskuse	65
4.1. Diskuse výsledků studií 1.–2.....	65
4.2. Diskuse výsledku studie 3.	68
4.3. Diskuse výsledků studií 4.–5.....	69
5. Závěry.....	71
5.1. Shrnutí závěrů studií.....	71

5.2. Dosažené cíle vzhledem k hypotézám	72
Literatura	73
Seznam zkratek	86
Seznam publikací <i>in extenso</i> , které jsou podkladem disertace.....	88
Publikace přímo použité v disertaci	88
Další publikace k tématu disertace	89
Seznam publikací <i>in extenso</i> bez vztahu k tématu disertace	91
Přílohy	93

I Teoretická část

Pro teoretickou část jsou podkladem následující studie:

Nikolai T., Bezdíček O., Vyhnálek M., Hort J. (2012). Mírná kognitivní porucha: Diagnostická jednotka nebo stadium předcházející demenci? *Československá psychologie*. 56(4): 374–390. (IF₂₀₁₄ = 0,239)

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.

Nikolai, T., Štěpánková, H., Bezdíček, O. (2014). Neuropsychologická diagnostika mírné kognitivní poruchy a syndromu demence. *Medicína pro praxi*, 11(6), 274–277.

1. Úvod

V průmyslově rozvinutých zemích se v moderní době stále více zvyšuje počet lidí trpících kognitivními poruchami. Má to přímou souvislost se stárnutím populace ve všech vyspělých zemích včetně České republiky. Nejzávažnější kognitivní poruchou je syndrom demence, který může mít mnoho různých příčin. Kvalifikované odhady odborníků hovoří o tom, že v příštích čtyřiceti letech se ztrojnásobí počet jedinců trpících syndromem demence.

Nejčastější příčinou demence ve stáří (cca. 60 % případů) je Alzheimerova nemoc (AN). Trpí jí asi tři procenta pětadesátiletých a až třetina osmdesátiletých, v Česku je to zhruba 120–130 tis. postižených.

Mezi syndromem demence a normálním procesem stárnutí definujeme syndrom tzv. mírné kognitivní poruchy (MCI, z anglického „mild cognitive impairment“). Syndrom MCI se od demence liší tím, že pacienti s MCI jsou ještě zcela soběstační a narušení jejich aktivit denního života (activities of daily living, ADL, (Gauthier et al., 2006)) je pouze mírné. Mají již detekovatelnou poruchu kognice, která však není tak hluboká jako při syndromu demence, neodpovídá však normálnímu procesu stárnutí. Pacienti se syndromem MCI jsou ve zvýšeném riziku přechodu do demence oproti běžné populaci. V současné době se dostávají do klinického zkoušení léky, u kterých se předpokládá, že mohou cíleně zasáhnout do patofyziologického procesu demence, zejména u Alzheimerovy nemoci, ale i u jiných neurodegenerativních onemocnění. Jejich účinnost je však podmíněná nasazením ve velmi časném stadiu onemocnění, někdy dokonce dříve než ve stadiu MCI. Ve stadiu demence je jejich účinnost limitována a nepůsobí příliš protektivně. Proto se celosvětově zvyšuje důraz na schopnost zachytit úvodní stadia rozvoje neurodegenerativních onemocnění.

Neuropsychologická diagnostika je nejrozšířenější a také prozatím nejpřesnější metodou pro predikci přechodu do demence nejen ve stadiu MCI, ale již v preklinických stádiích onemocnění (Richard, Schmand, Eikelenboom, & Van Gool, 2013). V preklinických stádiích onemocnění často není kognitivní deficit ještě detekovatelný běžnými klinickými metodami, přesto se vyvíjejí neuropsychologické metody a přístupy, které označují osoby ve vyšším riziku rozvoje neurodegenerativního onemocnění (Rentz et al., 2013).

Zatímco v minulosti byla AN i jiná neurodegenerativní onemocnění diagnostikována až ve stadiu demence, v současné době se centrum pozornosti přesouvá do stadia MCI a ve výzkumné oblasti i do preklinických stádií, kdy kognitivní deficit ještě není přítomen, ačkoliv může být již detekovatelná změna v kognici na individuální úrovni. Předkládaná práce se zabývá neuropsychologickým vyšetřením ve stadiu MCI i v preklinických stádiích neurodegenerativních onemocnění.

2. Neuropsychologie v konceptu MCI

2.1. Normální stárnutí a syndrom MCI

Syndrom MCI a jeho diagnostika prošel v minulých letech poměrně dynamickým vývojem. V současné době se na jedné straně prosazují koncepty, jako je MCI, které se soustředí na pokles kognitivní výkonnosti ve stáří, který může signalizovat rozvoj patologických změn, na druhé straně čím dál více výzkumníků obrací svou pozornost na koncepty tzv. úspěšného stárnutí. Kanadský psychiatr českého původu Kral (Kral, 1962) byl autorem jednoho z prvních konceptů tzv. „benigního“ stárnutí, které se odlišovalo od „maligního“ stárnutí (Gauthier et al., 2006) a dohromady tvořily dichotomii mezi „normálním“ a „patologickým“ způsobem stárnutí. Tzv. benigní stařecká zapomnětlivost (benign senescent forgetfulness), byla jedním z prvních popisů věkově podmíněné změny psychické výkonnosti. Tato koncepce předpokládala, že součástí běžného procesu stárnutí je úbytek kognitivních funkcí, zejména v oblasti deklarativní paměti. Koncept benigního stárnutí byl rozvíjen v podobě propozice konstruktu věkově podmíněného postižení paměti (Age-Associated Memory Impairment, AAMI; (Crook & Ferris, 1992)), později reformulovaného na věkově podmíněný pokles kognice (Age-Associated Cognitive Decline, AACD; (Levy, 1994)). Původní dichotomii benigních a maligních změn kognice ve stáří nahradilo širší pojetí tzv. kognitivního kontinua, které ohraničuje na jedné straně kognitivní výkonnost přiměřená věku a druhým protipólem je syndrom demence. Dále uvádíme přehled nejčastějších definovaných syndromů v rámci tohoto kontinua s důrazem na úvodní stadia kognitivního deficitu (tab. 1).

V rámci výzkumu neurodegenerativních onemocnění se výzkum soustředil zejména na identifikaci „maligních“, tedy rizikových, forem stárnutí a prosadilo pojetí MCI v podobě definice Petersena et al. z Mayovy kliniky (Petersen et al., 1999). Od původní definice MCI prodělala diagnostická kritéria v pojetí Petersena et al. již několik drobných revizí. Původním záměrem autorů konceptu bylo identifikovat jedince s vyšší pravděpodobností progresu zejména do demence u AN (Gauthier et al., 2006), proto se původní diagnostická kritéria soustředila na poruchy paměti. Později byla původní diagnostická kritéria MCI přeformulována a MCI zahrnula i oblast neamnestických kognitivních deficitů (Smith, Machulda, & Kantarci, 2006).

Tabulka 1. Koncepty normálního a abnormálního stárnutí (Nikolai, Bezdíček, Vyhnálek, & Hort, 2012; Tuokko & Hultsch, 2006)

Normální stárnutí (kognitivní změny přiměřené věku)	Abnormální stárnutí (kognitivní zhoršení nepřiměřené věku)	Definice abnormálního stárnutí
benigní stařecká zapomnětlivost (benign senescent forgetfulness, Kral, 1962)	maligní stařecké zapominání (malignant senescent forgetfulness, Kral, 1962)	Progredující ztráta paměti spojená s dezorientací, konfabulacemi a podprůměrným výkonem v paměťových testech.
věkově podmíněného postižení paměti (Age-Associated Memory Impairment, AAMI, Crook et al., 1986, podle Tuokkové et al., 2006)	selektivní kognitivní porucha (limited cognitive disturbance, Gurland et al., 1982, podle Tuokkové et al., 2006)	Mírná porucha paměti, která ovšem nezbytně nezasahuje do každodenního života pacienta.
věkově přiměřené postižení paměti (age consistent memory impairment, LaRue et al., 1989, podle Tuokkové et al., 2006)	senescentní zapomnětlivost (late-life forgetfulness, (Blackford, La Rue, 1989, podle Tuokkové et al., 2006)	Změny v každodenní paměti u 50–80letých jedinců, jsou prokazovány standardizovaným sebehodnotícím paměťovým dotazníkem a na základě výkonu v inteligenčních testech. Pro stanovení diagnózy musí být výsledek mezi 1 a 2 SD pod průměrným skórem v alespoň 50 % předkládaných testů.
věkově podmíněný pokles kognice (Age-Associated Cognitive Decline, AACD; Levy, 1994, podle Tuokkové et al., 2006)	Mírná kognitivní porucha v koncepci DSM-III R (Zaudig, 1992, podle Tuokkové et al., 2006)	Typ 1: Krátkodobé nebo dlouhodobé poruchy paměti bez přítomnosti funkčního postižení, Typ 2: Krátkodobé nebo dlouhodobé postižení paměti bez funkčního omezení spojené nejméně s jednou z dalších poruch: porucha abstraktního myšlení, porucha rozhodování, poruchy fatických, praktických a gnostických funkcí nebo změny osobnosti.
věkově podmíněný kognitivní pokles (age-related cognitive decline DSM-IV, 1994, podle Tuokkové et al., 2006)	mírná neurokognitivní porucha (Mild Neurocognitive Disorder, MND American Psychiatric Association, 1994, podle Tuokkové et al., 2006)	Kognitivní porucha alespoň ve dvou oblastech trvajících nejméně 2 týdny zjištěná od pacienta nebo jeho okolí a zároveň objektivně zjištěná kognitivní abnormalita.
	mírná kognitivní porucha v MKN-10 (1993, podle Tuokkové et al., 2006)	Stížnosti na zhoršení výkonu v myšlení a paměti, zapomnětlivost, potíže s učením a poruchy pozornosti (zhoršená schopnost soustředit se na úkol déle než krátkou dobu). Může být reversibilní.
	mírná kognitivní porucha (Mild Cognitive Impairment, MCI, Mayo Clinic Group, Petersen et al., 1999)	Stížnosti na paměť zjištěné od pacienta, rodiny nebo ošetřujícího lékaře, které ovlivňují každodenní život pacienta a zároveň objektivně zjištěné poruchy paměti nebo jiných kognitivních funkcí alespoň 1,5 SD (nověji 1 SD) pod věkovým průměrem u standardních neuropsychologických testů, nejsou známky demence, nejsou narušeny aktivity denního života.
	Kognitivní porucha bez demence (Cognitive Impairment No Dementia, CIND, Palmer et al., 2002, podle Tuokkové et al., 2006)	Porucha kognitivních funkcí zjištěná pomocí standardních neuropsychologických testů a nesplňující kritéria demence.

2.2. Incidence a prevalence MCI, přechod do demence

MCI je ze své podstaty velmi heterogenním konceptem. Na tom, zda bude pacient diagnostikován v rámci syndromu MCI, má výrazný vliv použitá neuropsychologická baterie, klinické zkušenosti posuzovatele i použitý koncept MCI, respektive jeho šíře. Proto také velmi kolísají odhady incidence a prevalence syndromu MCI. Co se týče prevalence, Tuokková a McDowell (Tuokko & McDowell, 2006), kteří shromáždili přehled výzkumných studií o mírné kognitivní poruše obsahujících údaje o prevalenci, uvádí hodnoty prevalence od 1 % do více než 30 % v různých věkových skupinách.

Také údaje o incidenci jsou velice různorodé, Busse et al. (Busse, Bischof, Riedel-Heller, & Angermeyer, 2003) uvádí 8–77 nových případů na 1000 obyvatel za rok, nižší odhad prezentují Hort a Rusina (Hort et al., 2007), 8–25 nových případů za rok. Údaje o počtu jedinců konvertujících během určitého časového období do demence jsou udávány v mnoha výzkumných studiích. Při použití Petersenových kritérií mírné kognitivní poruchy konvertuje do stadia demence průměrně 15 % jedinců ročně (Petersen et al., 1999).

Asi nejpřesnější poznatky o prevalenci a incidenci MCI přináší populační studie. Populačních studií bylo realizováno relativně vysoké množství, v České republice se značným zpožděním za vyspělým světem je od roku 2012 realizována populační studie Národní studie kognitivních determinant zdravého stárnutí (NANOK, (Štěpánková, Bezdíček, et al., 2015)). Populační studie se obvykle nevěnují pouze jedné diagnóze, ale sledují trendy v celé populaci, i když často místně ohraničené. Podíl přechodu pacientů s MCI do demence v nich variuje od 41 % v prvním roce a dokonce 60 % v druhém roce (The Sunnybrook Memory Study (Tierney et al., 2006)) po 8,3 % během 1 roku. Také další populační studie potvrzují prediktivní hodnotu konstruktů MCI, ovšem se značnou variabilitou výsledků (Tuokko a McDowell, 2006).

2.3. Neuropsychologická klasifikace MCI

Syndrom MCI byl od svého počátku definován neuropsychologicky a neuropsychologické vyšetření dosud hraje klíčovou roli ve všech jeho klasifikacích. Petersenovo pojetí MCI, které je v současné době nejrozšířenějším konceptem, prošlo v minulosti několika drobnými změnami, které byly motivovány snahou zpřesnit jednotlivé subklasifikace konceptu MCI a zlepšit tak jejich schopnost predikce do demence u různých druhů neurodegenerativních onemocnění. V první fázi tvorby se diagnostická kritéria MCI dle Petersena (Petersen et al., 1999) zabývala především analýzou paměti a rozlišovala pacienty s izolovanými poruchami

paměti, pro které byla vytvořena kategorie amnestické jednodoménové MCI (aMCI_{sd} – amnesic single-domain). Pacienti s izolovaným narušením kognice, kde nedominuje oslabení paměti (např. poruchy pozornosti, exekutivních či vizuospeciálních funkcí) byli označeni jako podtyp neamnestické jednodoménové MCI (naMCI_{sd} – nonamnesic single-domain). Pokud se porucha paměti sdružuje s poruchou jiné kognitivní funkce, jsou takoví pacienti označeni jako podtyp amnestické vícedoménové MCI (aMCI_{md} – amnesic multiple-domain). Analogicky pacienti s postižením více kognitivních domén bez postižení paměti byli diagnostikováni jako podtyp neamnestické vícedoménové MCI (naMCI_{md} – nonamnesic multiple-domain). Pro každou takto definovanou skupinu se předpokládala odlišná pravděpodobnost konverze do demence, a tedy odlišné riziko rozvoje různých specifických neurodegenerativních onemocnění. Například u pacientů s amnestickou MCI je předpoklad zvýšeného rizika rozvoje demence při AN, naproti tomu neamnestická MCI častěji předchází do demence jiné etiologie, jakou je např. demence vaskulární či frontotemporální (tab. 2).

Tabulka 2. Subtypy MCI a jejich souvislost jinými onemocněními (Nikolai et al., 2012; Petersen et al., 1999)

Typ MCI	Počet postižených oblastí/domén	Etiologie degenerativní	Etiologie vaskulární	Etiologie psychiatrická
Amnestická	jedna (single)	AD	VD	Deprese
	více (multiple)	AD		Deprese
Neamnestická	více (multiple)	DLB	VD	
	jedna (single)	FTD, PPA, DLB, PDD, AD		

Legenda: AD – Alzheimerova nemoc, VD – Vaskulární demence, DLB – Demence s Lewyho tělísky, FTD – Frontotemporální demence, PPA – Primární progresivní afázie, PDD – Demence u Parkinsonovy nemoci.

V dalších letech se ukázalo, že toto neuropsychologické rozdělení je příliš hrubé a málo specifické zejména pro nejrozšířenější typ onemocnění, AN. Hledala se tedy cesta, jak odlišit pacienty s aMCI, kteří mají poruchu paměti specifickou pro riziko rozvoje AN, a pacienty s poruchou paměti, kteří toto riziko nemají vyšší než další skupiny MCI. Vrcholem těchto snah byla specifikace Petersenových kritérií Duboisem a Albertem (Dubois & Albert, 2004). Dubois a Albert vycházejí z představy, že koncept MCI je příliš heterogenní a sdružuje jak pacienty s vyšším rizikem rozvoje neurodegenerativních onemocnění, tak mnoho pacientů, u nichž zhoršení kognice dále neprogreduje, nebo se dokonce v dalších letech vrátí na úroveň před zachycením MCI. V klinické praxi nás však zajímají ti pacienti, kteří mají vysoké riziko rozvoje neurodegenerativních onemocnění. Proto bychom se podle Duboise a Alberta měli pokusit o rozdělení pacientů s MCI, které by bylo specifičtější k typu poruchy kognice, než je tomu u Petersenova rozdělení. Sami přinášejí nový koncept rozdělení pacientů s aMCI. Podle výsledků specifických testů paměti obsahujících vybavení s vodítky navrhují odlišit pacienty s tzv. hipokampální amnestickou mírnou kognitivní poruchou (HaMCI – hippocampal memory impairment, amnesic MCI) a nehipokampální amnestickou mírnou kognitivní poruchou (NHaMCI – non-hippocampal memory impairment, amnesic MCI; (Dubois & Albert, 2004). Pacienti s HaMCI mají dle teoretického předpokladu vyšší pravděpodobnost narušení funkce hipokampů a hipokampální formace, neboť jejich porucha paměti je charakteristická narušením ukládání, konsolidace, uchování a vybavení nových paměťových stop, a tedy funkcemi paměti přímo vztaženými k hipokampu. Pacienti s nehipokampální amnestickou MCI (NHaMCI) mají v tomto konceptu poruchu paměti spíše důsledkem narušení pozornosti a strategie, která se projevuje špatnou vybavností a vyhledáváním informací v paměti, nebo poruchami ukládání spojenými s pozornostním nebo exekutivním deficitem. Testy obsahující proces kontrolovaného ukládání a vybavení s vodítky dokáží podle Duboise a Alberta rozlišit mezi těmito dvěma typy paměťové poruchy, neboť kódované ukládání snižuje vliv poruch pozornosti a exekutivní dysfunkce na ukládání paměťové stopy a vybavení s vodítky přináší potřebnou strategii k vybavení paměťové stopy, která chybí pacientům s exekutivním deficitem. Při poškození hipokampů se očekává, že tyto mechanismy k normalizaci paměťového výkonu nepomáhají. Pacienti s HaMCI jsou ve zvýšeném riziku rozvoje AN oproti pacientům s NHaMCI, neboť při AN v její typické podobě dochází k maximu neurodegenerativních změn v hipokampální oblasti (Whitwell et al., 2012).

Na základě uvedených skutečností jsme vytvořili diagnostický algoritmus určení typu MCI podle výše uvedených kritérií, který uvádíme na obr. 1 (Nikolai, Bezdíček, Vyhnálek, & Hort, 2012).

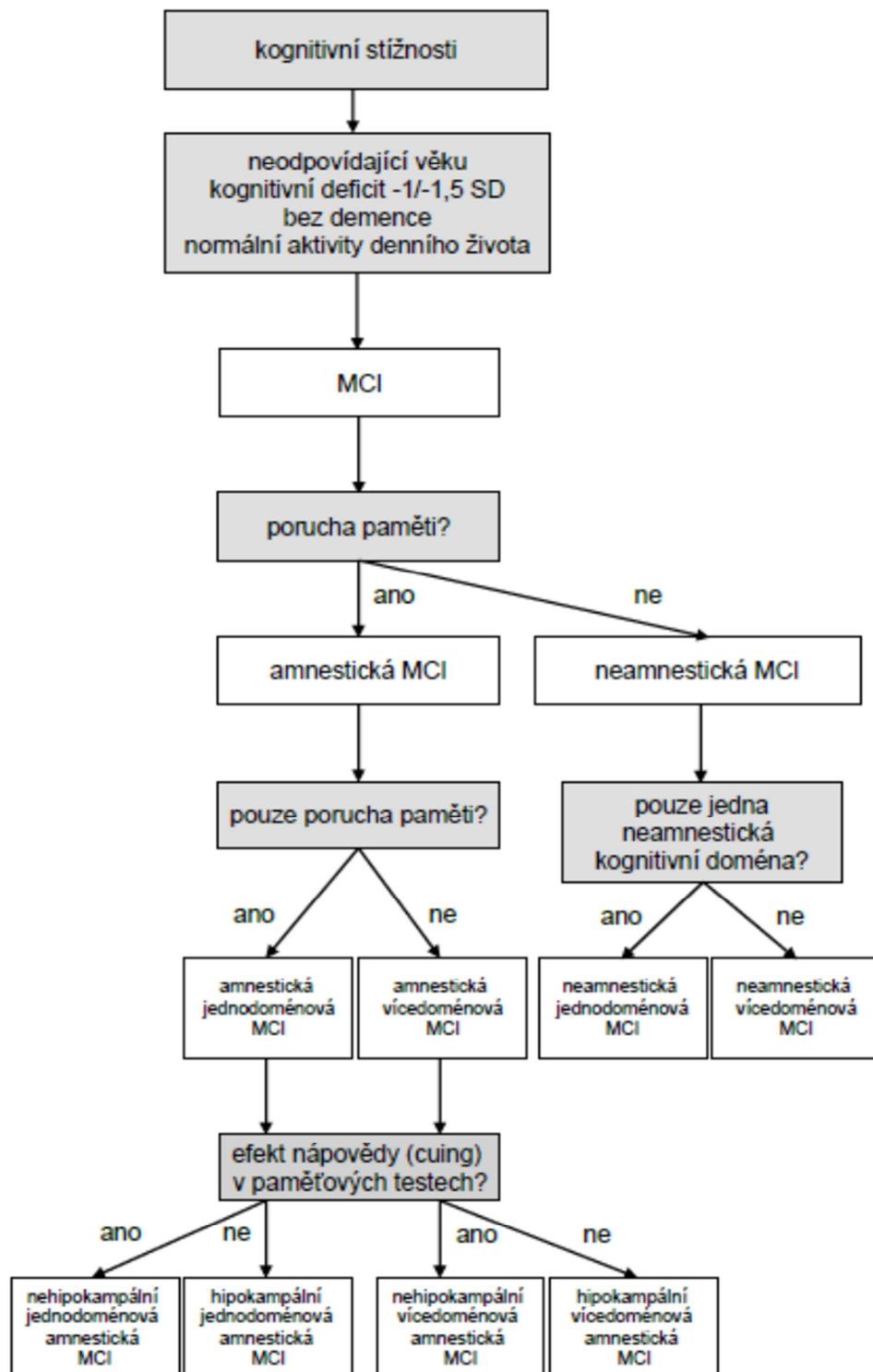
Neuropsychologické pojetí Petersena je v poslední době doplňováno nově definovanými kritérii MCI v rámci jednotlivých neurodegenerativních onemocnění, tedy MCI podle diagnózy jedince, tedy MCI u AN, u Parkinsonovy nemoci (PN), u frontotemporální lobární degenerace (FTLD), u Huntingtonovy nemoci (HN) apod. (Albert et al., 2011; Dubois & Albert, 2004; Litvan et al., 2012). Takto definované stadium MCI přináší i své specifické způsoby diagnostiky, ačkoliv se v hrubých rysech drží původní Petersenovy definice, ale přidává důraz na analýzu tzv. biomarkerů. Prozatím byly komplexně definovány MCI při AN (Albert et al., 2011) a MCI při PN (Litvan et al., 2012), jejichž rozdělení přinášíme níže v textu. Přestože ve stadiu MCI nyní převládá koncept diagnostiky MCI v rámci jednotlivých neurodegenerativních onemocnění, jsme svědky posunu problematiky typických neuropsychologických profilů spíše do preklinického stádia neurodegenerativních onemocnění, kde se navazuje na myšlenky postulované Duboisem a Albertem (srov. např. (Rantz et al., 2013).

2.4. Preklinická stadia

Neuropsychologické pojetí MCI Petersena je charakteristické požadavkem kognitivní výkonnosti pacientů stanovené na úrovni $-1/1,5$ směrodatné odchylky (SD) od demograficky vázaných norem. V klinické praxi se ukázalo, že existuje významná skupina pacientů, kteří si subjektivně stěžují na zhoršení kognitivní výkonnosti, ale v neuropsychologických testech nespĺňují požadavky na zhoršení kognitivní výkonnosti v daném rozmezí SD. Původní charakteristika takových osob jako jedinců se subjektivními stížnostmi na paměť (subjective memory complaints, SMC) byla rozvinuta v širší koncept subjektivní kognitivní poruchy (subjective cognitive impairment, SCI, (Reisberg & Gauthier, 2008) v rámci stadia pravděpodobně předcházejícímu mírné kognitivní poruše (pre-MCI). Výzkumy prokazují, že pacienti pouze se subjektivními stížnostmi na kognici bez objektivně prokázaného kognitivního deficitu jsou rovněž ve zvýšeném riziku rozvoje neurodegenerativních onemocnění oproti osobám bez subjektivních kognitivních stížností (Reisberg et al., 2008). Proto se v současné době do centra pozornosti dostávají právě tyto pacienti, u kterých je pravděpodobnost záchytu úvodních stadií neurodegenerativních onemocnění ještě v preklinické fázi vyšší než u ostatní populace. V poslední době vznikla nově definovaná

diagnostická kategorie pacientů se subjektivním kognitivním poklesem (Subjective Cognitive Decline, SCD, (Jessen et al., 2014)). Nově se sleduje souvislost SCD s paměťovými obtížemi a schopnost predikce rozvoje neurodegenerativních onemocnění u této kategorie pacientů (Blackburn et al., 2014; Lehrner et al., 2015; Studer, Donati, Popp, & von Gunten, 2014).

Obrázek 1 Diagnostický algoritmus MCI (Nikolai et al., 2012)



3. Syndrom MCI v rámci neurodegenerativních onemocnění

3.1. Neurobiologie MCI

Původní koncepty MCI včetně nejrozšířenějšího Petersenova byly koncipovány pro schopnost záchytu a identifikace jedinců, kteří jsou ve zvýšeném riziku rozvoje AN. Neurobiologické mechanismy syndromu MCI byly proto nejlépe popsány (a nejvíce zkoumány) z hlediska tohoto nejrozšířenějšího neurodegenerativního onemocnění ve starším věku (Gauthier et al., 2006). V průběhu stárnutí se přirozeně zhoršuje funkce a dochází k úbytku nervových buněk v mozku. I ve starším věku fungují mechanismy tzv. plasticity mozku, kdy dochází k nahrazování ubývajících funkcí mozku jinými mozkovými strukturami. Plasticita v mozku je ve starším věku ovšem již omezena a při rozvoji neurodegenerativního onemocnění se časem po dosažení určité prahové hodnoty počtu neuronů v určité struktuře dostaví dysfunkce zodpovědné funkce. Kognitivní funkce jsou navíc kromě přirozené plasticity chráněny tzv. kognitivní rezervou (Stern, 2009). Psychická i fyzická aktivita a vyšší vzdělání jsou preventivním faktorem rozvoje syndromu demence, existují i signály toho, že dokonce preventivně působí proti samotnému rozvoji neurodegenerace.

Již v preklinickém stadiu AN dochází ke kumulaci β -amyloidu v mozku a později i k patologii tau proteinu. V této fázi ještě běžné neuropsychologické vyšetření není schopno detekovat projevy poklesu kognitivní výkonnosti, ačkoliv v poslední době existují neuropsychologické testy, u nichž je důvodný předpoklad, že dokáží již v preklinickém stadiu AN odhalit první změny v paměti či dalších kognitivních funkcích.

V případech záchytu poklesu kognitivních funkcí, který má svou klinickou významnost, hovoříme již o prodromálním stadiu onemocnění, kdy však obvykle jsou ještě plně nebo téměř plně uchovány aktivity denního života pacientů. Syndrom MCI vzniknul právě jako charakteristika prodromálního stadia neurodegenerativních onemocnění, ačkoliv v původní Petersenově definici obsahuje spíše pacienty s vyšším rizikem rozvoje prodromálního stadia. V tomto kontextu všechny koncepty MCI jsou zatíženy určitou mírou chybovosti směrem k schopnosti identifikace pacientů v prodromálním stadiu onemocnění a pacientů pouze s poklesem kognitivní výkonnosti bez neurodegenerativní příčiny. Syndrom demence je pak považován za další stupeň kognitivní poruchy navazující na prodromální stádium onemocnění.

V současnosti jsou ve fázi preklinického a klinického zkoušení nové léky zasahující velmi specificky do patofyziologických mechanismů vzniku AN, zejména na úrovni akumulace β -amyloidu. Pro tyto nové léky je typické, že se jejich účinek zvyšuje při jejich časném nasazení (Lemere & Masliah, 2010). Ve fázi klinického zkoušení jsou rovněž čtená neuroprotektiva, jejichž účinek se též předpokládá pouze v časných stadiích kognitivního postižení, nejlépe ještě v preklinickém stadiu. Proto současná lékařská věda usiluje o nalezení co nejpřesnějšího a zároveň dostatečně spolehlivého signálu počátku neurodegenerativního onemocnění.

Co se týče AN, je předpoklad, že kognitivní postižení přichází až poměrně v pozdní fázi rozvoje tohoto onemocnění. Přibližně deset let (podle některých autorů již mnohem dříve) dochází u pacientů s AN k akumulaci fibrilárního β -amyloidu v mozku. Přítomnost β -amyloidu pravděpodobně vyvolá zvýšenou fosforylaci látky zvané tau protein, ten se hromadí v mozkových buňkách a vede k jejich odumírání. Ukládání hyperfosforylované formy tau v mozku velmi dobře koreluje s klinickým postižením a u naprosté většiny pacientů sleduje i typickou lokalizaci. Nejdříve je postižena vnitřní část spánkových laloků, která obsahuje mimo jiné hipokampální formaci – strukturu nezbytnou pro ukládání a vybavování z deklarativní paměti. Z tohoto důvodu je v naprosté většině případů prvním příznakem AN porucha paměti. Neuropatologické změny se dále šíří na konvexitu laloků a způsobují další klinické postižení, které nakonec vyústí v klasickou kombinaci poruchy paměti, exekutivních, fatických a gnostických funkcí, které jsou přítomny u všech pacientů s rozvinutou AN (Miller & Boeve, 2009).

Problémem časně detekce neurodegenerace při AN je, že v klinické praxi prozatím analýza výsledků tzv. biomarkerů, které dokáží zobrazit patologické procesu v mozku na biologické úrovni, je příliš málo senzitivní a specifická. Prozatím nejpřesnějším prediktorem budoucího rozvoje syndromu demence při AN je stále neuropsychologické vyšetření (někdy bývá udáváno, že v kombinaci s analýzou výsledků zobrazení pomocí strukturálního MRI, (Richard et al., 2013).

Znalost přesných patofyziologických mechanismů demencí je důležitá pro vývoj nových diagnostických a terapeutických metod. Odstupuje se proto v poslední době pouze od neuropsychologického určení typu kognitivního deficitu, ale využívá se významně častěji analýza tzv. biomarkerů. Například u homozygotů pro alelu 4 apolipoproteinu E (ApoE4/4) je prokázáno zvýšené riziko rozvoje AN, obdobně postoupil genetický výzkum i u dalších neurodegenerativních onemocnění. V současné době však panuje shoda na tom, že klinický význam pro individuální diagnostiku pacienta je u většiny obvyklých neurodegenerativních

onemocnění prozatím nedostatečný (nedokáže až na výjimky dobře předpovědět klinickou manifestaci onemocnění (Miller & Boeve, 2009)).

Z dalších specifických biomarkerů jmenujme nadějně se vyvíjející pokusy s přímým zobrazením β -amyloidu v mozku pomocí značených radionuklidů (Pittsburská substance) metodou pozitronové emisní tomografie (PET). Je silný předpoklad pro to, že nepřítomnost akumulace β -amyloidu v mozku u zdravého člověka významně snižuje riziko rozvoje AN. Problémem je, že pozitivní průkaz přítomností akumulace β -amyloidu v mozku nemá dobrou predikci rozvoje AN v budoucnosti, zejména kvůli tomu, že k akumulaci může docházet mnoho let před vznikem klinicky významných obtíží, zároveň toto vyšetření není stoprocentní pro zobrazení β -amyloidu. Další nevýhodou této metody je její značná finanční náročnost, proto ještě pravděpodobně dlouhou dobu nebude rutinně používána.

Dalším biomarkerem AN, který přináší významné zpřesnění diagnózy, je kombinované stanovení tau, fosfotau a β -amyloidu v mozkomíšním moku. Jsou předpoklady pro to, že toto vyšetření dokáže již v časně fázi předpovědět rozvoj AN již v preklinických a zejména v prodromálních stádiích onemocnění. Na druhou stranu tato přesnost predikce je stále poměrně nízká ve srovnání s neuropsychologickým vyšetřením. Pro klinickou praxi je také velkou nevýhodou invazivnost této metody, která snižuje její dostupnost zejména u osob v preklinickém stádiu onemocnění.

Nejrozšířenější metodou z tzv. biomarkerů je analýza strukturální magnetické rezonance pomocí volumetrie. Toto vyšetření umožní přesné změření objemu jednotlivých mozkových struktur. Úbytek mozkové tkáně v hipokampu je jednou z časných známek AN. Pro velkou pracnost metody byla volumetrie dosud používána hlavně ve výzkumu. S rozvojem automatizovaných měření se však nyní dostává i do rutinního klinického využití (Minati, Edginton, Bruzzone, & Giaccone, 2009). V klinické praxi se jako vhodnější pomůcka pro orientační měření úrovně atrofie v jednotlivých částech mozku ukazují tzv. vizuální škály. Neznámější a nejpoužívanější škálou je škála mezeitemporální atrofie, kdy se měří úroveň atrofie hipokampů a hipokampální formace (Scheltens, Launer, Barkhof, Weinstein, & van Gool, 1995). Dalšími používanými škálami jsou hodnocení celkové mozkové atrofie, atrofie parietálního laloku (Koedam et al., 2011) či hodnocení přítomnosti změn v bílé hmotě (Wang et al., 2012).

Kognitivní deficit při AN se projevuje několika typickými způsoby. Zdaleka nejčastější prezentace je amnestická, kdy dochází k postižení paměti hipokampálního typu již v časně fázi onemocnění důsledkem ukládání neurofibrilárních klubek s výrazným úbytkem buněk, které vedou k atrofii mezeitemporální oblasti mozku. Z neuropsychologických funkcí

kromě poruchy učení a recentní paměti hipokampálního typu je narušena allocentrická navigace (Hort et al., 2007; Laczó et al., 2009; Vlček & Laczó, 2014) a pravděpodobně je přítomen i diskrétní deficit exekutivních funkcí, které ovšem klinickému obrazu nedominuje. V další fázi je pak většinou zasažena konvexita temporálního laloku, lalok parietální a zadní cingulum (Braak & Braak, 1991; Nikolai, Vyhnálek, Literáková, Marková, & Hort, 2013). K poruše paměti se později přidávají poruchy pozornosti a rozvíjí se tzv. anosognózie, tedy schopnost uvědomit si vlastní chorobu. Pokud šíření pokračuje spíše posteriorně k okcipitálnímu laloku, bývají v dalším sledu narušeny vizuospatiální funkce. Nakonec v pokročilých stádiích AN jsou neuropatologické změny rozšířeny ve většině kortikálních oblastí, relativně ušetřeny zůstávají až do pozdních stádií primární sensitivní a motorické oblasti (proto většinou nemají pacienti s AN nápadnější postižení chůze a motoriky).

Kromě výše popsané typické prezentace AN existují i atypické formy prezentace kognitivní poruchy. Je to způsobeno tím, že neurodegenerace nemá svoje maximum v hipokampální oblasti, ale počíná v jiných mozkových lokalizacích. Rozlišují se tři atypické prezentace kognitivní poruchy u AN (Albert et al., 2011; Nikolai, Vyhnálek, Literáková, Marková, & Hort, 2013):

- 1) Posteriorní kortikální atrofie, pro kterou je typické fokální postižení posteriorního parietálního a okcipitálního laloku. Z neuropsychologického hlediska se projevuje poruchou vizuospatiálních funkcí, vizuální agnózií, případně dominují korové poruchy vize (porucha vnímání barev, tvarů, vizuální halucinace, poruchy zrakové ostroty, které mohou někdy vyústit až do obrazu korové slepoty). Tyto poruchy se často pojí s alexií, agrafií či apraxií.
- 2) fatická prezentace AN (pod obrazem primární progresivní afázie), pro AN je nejobvyklejší logopenická varianta primární progresivní afázie, kdy převažuje porucha exprese řeči v podobě zpomalení řeči a anomie (hledání slov), ale jsou přítomné i problémy s percepcí řeči zejména v podobě porozumění gramaticky složitějším větným vazbám a komplexním větám. Později se přidávají problémy s opakováním slov a porucha ústí až v úplný mutismus. Na rozdíl od řečových variant u FTLD mají věty pacientů s AN sice zjednodušenou, ale většinou správnou syntaktickou strukturou bez agramatismů, rovněž nedochází k tak rozsáhlému komolení slov jako u FTLD. V pozadí této prezentace AN je degenerace temporoparietálního pomezí dominantní hemisféry, kde můžeme obvykle vidět maximum atrofie prokazující probíhající neurodegeneraci.
- 3) dysexekutivní prezentace (frontální varianta) AN, kdy již v časně fázi dominuje klinickému obrazu porucha exekutivních funkcí a porucha paměti nehipokampálního typu. Pacienti mívají problémy s plánováním, řešením problémů, iniciací, inhibicí a schopností změny nastavení

psychického procesu. Příčinnou je neurodegenerace probíhající ve frontálních lalocích, která připomíná proces probíhající při FTLD. Na rozdíl od FTLD však u pacientů s AN na počátku onemocnění chybí behaviorální korelát poruchy exekutivních funkcí v podobě změn v osobnosti a chování, ale spíše poruchy logického myšlení a dysexekutivní syndrom má své maximum v kognitivní oblasti (Woodward et al., 2010).

Atypické prezentace kognitivního deficitu při AN jsou častější u pacientů mladšího věku (od 50 let), kde představují až 1/3 všech případů na rozdíl od pacientů s klasickou pozdní formou AN, kde tvoří jen cca 12% všech případů (Koedam et al., 2010).

AN je nejčastější příčinou demence ve starším věku. Existuje však celá řada dalších příčin neurodegenerativních onemocnění. Všem je společný patologický proces ukládání proteinu v mozkové tkáni, liší se druh tohoto proteinu. Například akumulace synukleinu je typická pro nemoc s Lewyho tělísky nebo Parkinsonovu nemoc, ubiquitin a jeho akumulace je typická pro některé formy frontotemporální lobární degenerace. Důležitým faktem pro klinickou praxi je, že typické prezentace jednotlivých neurodegenerativních onemocnění mají také svůj typický počátek v různých mozkových oblastech, kde dochází k nejvýraznějšímu postižení nervových buněk. Frontotemporální demence například obvykle počíná sníženou funkcí frontotemporálního pomezí, u demence s Lewyho tělísky počíná neurodegenerace obvykle na parietookcipitálním pomezí apod. Tyto oblasti mozku jsou zodpovědné za různé mozkové funkce a mají tedy různou klinickou manifestaci včetně typického neuropsychologického korelátu. Například pacienti s frontotemporální demencí mají již v počátku onemocnění výraznější exekutivní deficit a nehipokampální typ postižení paměti, u pacientů s demencí s Lewyho tělísky zase dominuje deficit vizuospeciálních funkcí již v relativně časně fázi. Podobně můžeme najít typické neuropsychologické profily i u dalších druhů neurodegenerativních onemocnění, což společně se znalostí typické klinické manifestace umožňuje zpřesnění diferenciální diagnózy již v prvních fázích poruchy kognice.

3.2. MCI při AN

S přihlédnutím k typickým neuropatologickým mechanismům u jednotlivých neurodegenerativních onemocnění dochází v poslední době k proměně diagnostických kritérií MCI. Příkladem může být koncept MCI při AN, kde vzhledem ke změně pojetí AN jako celoživotního onemocnění došlo k ustanovení nových diagnostických kritérií. V roce 2011 byla nově publikována diagnostická kritéria AN (Albert et al., 2011; Jack et al., 2011; McKhann et al., 2011; Sperling et al., 2011). S novými diagnostickými kritérii dělíme AN na tři základní fáze, preklinickou fázi AN, stadium mírné kognitivní poruchy při Alzheimerově nemoci (MCI při AN) a stadium demence při AN (viz tab. 3).

V preklinickém stádiu AN pacienti nemají objektivně prokazatelný kognitivní deficit (Sperling et al., 2011). Přesto existuje silná evidence o tom, že již v tomto stádiu dochází k prvním změnám kognitivní výkonnosti specifickým pro AN. Mohou se projevovat například specifickými subjektivními stížnostmi na paměť či specifickým profilem minimálních kognitivních změn objektivizovatelných speciálním neuropsychologickým vyšetřením. V takzvaném preklinickém stádiu má pacient v mozku již přítomné patologické známky AN, avšak nemá ještě žádné subjektivní ani objektivní příznaky kromě malých odchylek, které lze objektivizovat zejména komplexními kognitivními úlohami, popřípadě pomalým zhoršováním v čase při opakovaných neuropsychologických vyšetřeních (Snyder et al., 2011). Preklinická fáze AN se stává v poslední době centrem neuropsychologického výzkumu, kdy identifikace pacientů se zvýšeným rizikem rozvoje AN již v této fázi je jednoznačně největším úkolem neuropsychologického vyšetření. V tomto případě si nevystačíme s běžně používanými neuropsychologickými bateriemi, ale je nutné zařadit specifické přístupy podložené více psychometricky, případně i specifické metody, které se prozatím využívají pouze výzkumně (Baddeley, Allen, & Vargha-Khadem, 2010; Parra et al., 2010; Rentz et al., 2011). Užitečné jsou v tomto směru například počítačově administrované baterie testů a zejména pak ty, které mají minimální efekt učení při opakování úlohy v časovém odstupu.

Tabulka 3. Neuropsychologické postupy u jednotlivých stadií AN (Nikolai, Vyhánek, Literáková, Marková, & Hort, 2013)

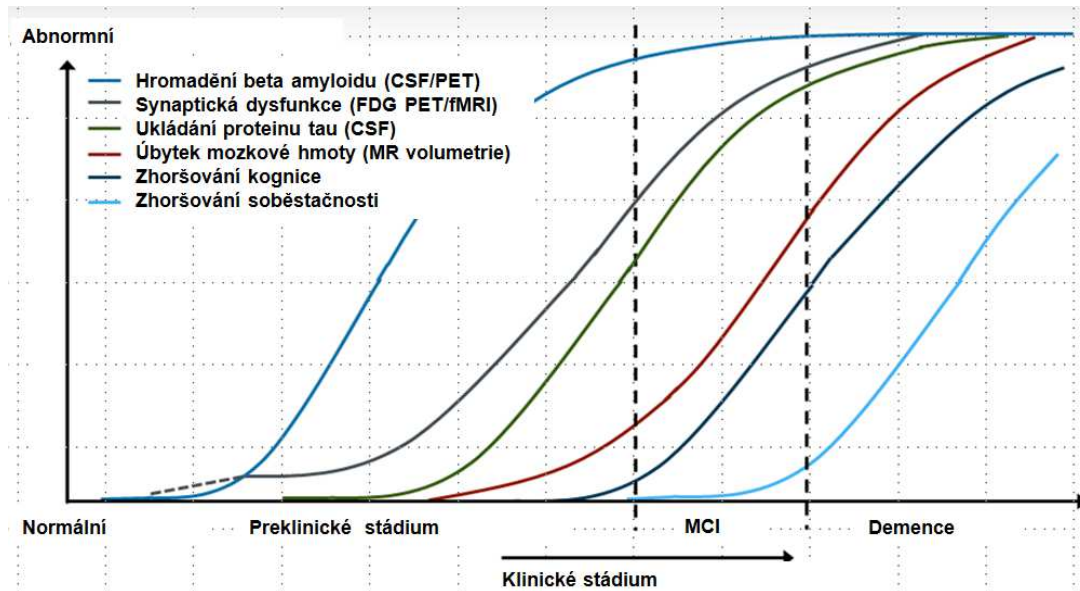
Stadium Alzheimerovy nemoci	Kognitivní procesy	Vhodné neuropsychologické nástroje hodnocení
Preklinické stadium	Postupný úbytek kognitivních funkcí v čase nedosahující klinicky významné úrovně	Opakovatelné neuropsychologické baterie, počítačové testy, longitudinální sledování
Stadium MCI při AN	Kognitivní deficit v jedné nebo více kognitivních doménách při zachovaných aktivitách denního života	Komplexní neuropsychologická baterie
Stadium demence při AN	Kognitivní deficit minimálně dvou kognitivních domén s narušenými aktivitami denního života	Screeningové kognitivní testy nebo škály demence

Výhodou těchto testů je možnost dlouhodobého sledování kognitivní výkonnosti jedince a zachycení poklesu v čase, který je charakteristický pro neurodegeneraci. Příkladem může být program Cogstate, který pracuje na principu sledování klinicky významné změny kognitivní výkonnosti (Snyder et al., 2011). Cogstate je tvořen sadou úloh, které se adaptivně mění při každém retestu a umožňují prakticky neomezenou opakovatelnost úloh.

Dalším specifickým přístupem je již výše zmíněná problematika SCD. Subjektivní stížnosti na zhoršení kognice mohou být přítomny již v preklinickém stádiu AN a je pravděpodobné, že mohou signalizovat riziko rozvoje neurodegenerativních onemocnění (Reisberg et al., 2008). Problémem je skutečnost, že subjektivní stížnosti na paměť ve stáří udává více než polovina osob starších 50 let a nemusí vždy dobře predikovat rozvoj kognitivního deficitu (Amariglio et al., 2012). Například i depresivní pacienti udávají zhoršení paměti. Pravděpodobně více záleží na typu subjektivně pocíťovaných kognitivních obtíží než na samotném faktu subjektivních stížností na kognici. V každém případě, pacienty v preklinickém stádiu AN je nutné longitudinálně sledovat a jejich obtíže analyzovat

kvalitativně a specifickými metodami, které přesahují rámec rutinního neuropsychologického vyšetření.

Obrázek 2: Schematické znázornění dynamiky biomarkerů u AN (Jack et al., 2011)



Poznámka: na ose x čas – klinická stádía, na ose y míra abnormality biomarkeru

Kromě preklinického stádía AN se rozlišují dvě stadia odlišná hloubkou zasažení kognitivní výkonnosti a aktivit denního života pacientů, syndrom MCI při AN (Albert et al., 2011) a syndrom demence při AN (McKhann et al., 2011). Diagnostická kritéria MCI při AN se navracejí k původním Petersenovým kritériím pro MCI (Petersen et al., 1999; Petersen, 2004). Jejich základem jsou: (a) subjektivní stížnosti na kognici referované pacientem nebo jeho okolím a (b) objektivizované narušení kognice v neuropsychologických testech (c) při ušetřených aktivitách denního života a (d) bez přítomnosti syndromu demence (tab. 4).

Tabulka 4. Kognitivní kritéria MCI při AN (Albert et al., 2011)

Kognitivní stížnosti reflektující změnu kognice sdělované pacientem nebo jeho okolím (např. pozorovatelný nebo doložitelný pokles kognitivní výkonnosti v čase)
Objektivně doložitelný deficit v jedné nebo více kognitivních doménách, zahrnující zejména paměť (formální nebo bedside testy zjišťující kognitivní výkonnost v jednotlivých kognitivních doménách)
Zachované (nebo pouze mírně zasažené) aktivity denního života
Bez demence

Syndrom MCI při AN není pouze neuropsychologickým konstruktem, ale vyžaduje i analýzu dalších biomarkerů, minimálně zobrazení mozku na MRI, kde se pátrá po specifických znacích neurodegenerace pro AN. Proto již není tolik užitečná specifikace kognitivního profilu (ačkoliv zůstává důležitá pro podporu diferenciální diagnózy), neboť AN se může neuropsychologicky manifestovat i pod méně typickým profilem, než její nejobvyklejší amnestická varianta. Ve fázi MCI se dobře uplatní klasické neuropsychologické vyšetření zaměřené na analýzu základních kognitivních domén, které může významně obohatit diferenciální diagnózu kognitivních poruch.

Syndrom demence při AN je typický výraznějším zasažením kognice než u MCI, kdy jsou již významně postiženy aktivity denního života. Pro vyšetření kognitivních funkcí ve stadiu demence vystačíme obvykle již pouze se screeningovými metodami a posuzovacími škálami. Ačkoliv i ve fázi demence lze nalézt typický profil pro AN, v pozdějších fázích je již zasažení kognice komplexní a specifické znaky pro AN již lze identifikovat poměrně obtížně.

3.3. MCI při PN

V současnosti zřejmě nejpropracovanější diagnostický postup hodnocení syndromu MCI přinesly nové diagnostické kategorie pro určení MCI při PN (PN-MCI). PN-MCI je diagnostikována pouze u pacientů, kteří splňují diagnostická kritéria PN dle kritérií UK PD Brain Bank Criteria (Hughes, Daniel, Kilford, & Lees, 1992). Pro tyto pacienty byla vytvořena neuropsychologická baterie pro zhodnocení celkové úrovně kognitivního deficitu a jeho specifikaci (Litvan et al., 2012). Vychází ze shody konsorcia odborníků pro výzkum kognitivních poruch při PN (Litvan et al., 2011; Tröster, 2011).

Neuropsychologické vyšetření probíhá na dvou základních úrovních. První úroveň (Level 1) tvoří screeningové vyšetření kognitivní výkonnosti, které je pouze orientační a neumožňuje další specifikaci typu MCI. Druhou úroveň (Level II) tvoří komplexní neuropsychologické vyšetření, které umožňuje klasifikaci podoby MCI. Na druhé úrovni jsou vyjmenovány a doporučeny i testy vhodné k zachycení kognitivního deficitu při PN. Diagnostický algoritmus pak uvádí, že pro každou z definovaných kognitivních domén (viz níže v textu) mají být použity pouze dvě měřítka (dva testy). Kognitivní deficit v tomto pojetí musí být potvrzen výkonem minimálně ve dvou testech, který se pohybuje v rozmezí $-1/-2$ SD od demograficky vázaných norem (Litvan et al., 2012). Zároveň musí být uchovány aktivity denního života a musí být přítomen průkaz zhoršení kognitivní výkonnosti v čase, například formou subjektivních stížností na kognici (Giovannetti et al., 2012). Pacienti nesmí splňovat kritéria syndromu demence, musí mít tedy uchovány ADL, i když je známo, že pacienti s PN mohou mít v průběhu nemoci i bez kognitivního deficitu obtíže zejména v instrumentálních aktivitách denního života (Pirogovsky et al., 2014). V současné době již proběhla validace tohoto způsobu definice PN-MCI a dále se pracuje na multicentrické analýze dat pomocí longitudinálního sledování pacientů s PN (Geurtsen et al., 2014). Kritéria pro PN-MCI byla formulována i v ČR a jsou připravena pro použití i v českém prostředí ((Bezdicek et al., 2014); tab. 5).

Tabulka 5. Standardní diagnostická kritéria pro mírnou kognitivní poruchu u Parkinsonovy nemoci (Bezdicek et al., 2014)

<p>I. Kritéria pro zařazení</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóza PN založená na UK PD Brain Bank Criteria. • Postupný pokles kognitivní výkonnosti v rámci zavedené diagnózy PN, který uvádí buď pacient, anebo pečovatel, anebo pozorovatelný klinikem. • Kognitivní deficity lze prokázat testovým neuropsychologickým vyšetřením globální škálou kognitivní výkonnosti (specifikované v sekci III [1]). • Kognitivní deficity nejsou takové, aby významně omezovaly funkční nezávislost, i když jemné obtíže v komplexních úlohách lze pozorovat.
<p>II. Kritéria pro vyřazení</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóza Parkinsonovy nemoci a syndromu demence (PN-D), která je založená na kritériích MDS Task Force [2,7]. • Jiné primární vysvětlení pro kognitivní deficit (tj. delirium, CMP, depresivní porucha, metabolická nerovnováha, efekt medikace, kraniotrauma atd.). • Jiné komorbidity asociované s PN (tj. úzkostné a depresivní stavy, nadměrná denní spavost nebo psychóza), které dle názoru klinika významně ovlivňují výsledky psychologického testování.
<p>III. Specifická kritéria pro PN-MKP (úroveň I a II)</p> <p>A. Úroveň I (screening)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kognitivní deficit na škále celkové kognitivní výkonnosti, která byla validována pro užití na PN nebo • kognitivní deficit nejméně ve dvou testech, pokud je vyšetření provedeno zkrácenou baterií (tj. tato baterie neobsahuje vždy dva testy pro každou z pěti kognitivních funkcí, anebo je vyšetřeno méně než pět kognitivních funkcí). <p>B. Úroveň II (komplexní vyšetření)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuropsychologické vyšetření obsahuje dva testy pro každou kognitivní funkci (tj. 1. pozornost a pracovní paměť, 2. exekutivní funkce, 3. řečové funkce, 4. paměťové funkce, 5. zrakově-prostorové funkce). • Kognitivní deficit se projevuje nejméně ve dvou neuropsychologických testech, a to buď minimálně dvěma podprůměrnými testy v jedné kognitivní funkci, anebo jedním podprůměrným testem minimálně ve dvou různých kognitivních funkcích. • Deficit v neuropsychologických testech lze prokázat: <ul style="list-style-type: none"> • výkonem pod -1 až -2 SD ve srovnání s referenční normativní skupinou, • nebo signifikantním úpadkem výkonu prokazatelným opakovaným kognitivním vyšetřením, anebo signifikantním úpadkem výkonu oproti odhadované premorbidní kognitivní výkonnosti.
<p>IV. Klasifikace typů PN-MKP</p> <p>(volitelná, vyžaduje minimálně dva testy pro každou z pěti kognitivních funkcí (tj. vždy úroveň II), je však velmi doporučována pro výzkumné účely)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>PN-MKP jednodoménová</i> – kognitivní deficit prokazatelný ve dvou testech v rámci jedné kognitivní funkce (nutno uvést konkrétní postiženou kognitivní funkci) současně při nepostižení funkcí zbývajících, nebo • <i>PN-MKP vícedoménová</i> – kognitivní deficit prokazatelný minimálně v jednom testu v rámci dvou a více kognitivních funkcí (nutno uvést konkrétní postižené kognitivní funkce).

4. Neuropsychologická diagnostika MCI

V klinické praxi může být problematické, jak syndrom MCI podle současného stupně poznání správně neuropsychologicky diagnostikovat. Neuropsychologické vyšetření je považováno za jeden ze standardních postupů při diagnostice MCI. Liší se ovšem pojetí neuropsychologického konceptu MCI v podobě Petersena et al. (Petersen et al., 1999) a pojetí MCI v rámci diagnostických kritérií jednotlivých neurodegenerativních onemocnění. Zatímco v prvním případě stačí pro diagnostiku MCI samotné neuropsychologické vyšetření, v druhém případě jsou nutné i výsledky biomarkerů či dalších specifických vyšetření, a tedy pravděpodobnostní odhad etiologie MCI. Pro neuropsychologickou část diagnostiky je společný předpoklad normální úrovně kognitivního fungování, od kterého odvozujeme případné odchylky v kognitivní výkonnosti. Tento předpoklad normálního fungování odvozujeme od tzv. normativních standardů získaných pomocí normativních studií, nebo individuálním standardem, tedy předpokladem premorbidní úrovně výkonnosti pacienta. V ideálním případě se neuropsychologické vyšetření zakládá na součinnosti obou přístupů (Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012). Tuokková a McDowell (Tuokko & McDowell, 2006) rozlišují tři základní přístupy k měření MCI (tab. 6).

Všechny zmíněné přístupy přináší určité výhody a nevýhody. Klinický přístup je nejrozšířenějším, je však známo, že testový přístup založený na kvalitním normativním a individuálním standardu obvykle přináší přesnější odhad změny v kognitivní výkonnosti, než klinická úvaha (Poreh, 2006). Významnou komplikací pro kvalitní odhad změny v kognitivní výkonnosti je pak problematika dostupných kvalitních normativních studií k používaným testům stejně jako otázka odhadu přirozené variability kognitivní výkonnosti ve fixních a zejména flexibilních neuropsychologických bateriích, kterou pojednáme níže podrobněji. Petersenovo pojetí MCI nepřinášelo doporučení pro použití testů v neuropsychologické baterii, jednotlivá centra proto využívala testy zcela nekoordinovaně. Nová diagnostická kritéria MCI při AN vyjmenovávají doporučení pro zařazení některých testů do baterie a ve Spojených Státech se prosadil jako zlatý standard vyšetření pomocí krátké baterie Uniform Data Set. Pro MCI při PN jsou naopak konkrétně doporučeny jak jednotlivé testy, tak i postup jejich základního vyhodnocení.

Tabulka 6. Přístupy k diagnostice MCI (Nikolai et al., 2012 podle Tuokko & McDowell, 2006)

Normativní přístup: jedinec je zařazen do skupiny MCI, pokud jeho kognitivní výkon je $\geq -1/-1,5$ SD pod průměrem referenční skupiny ve standardizovaném neuropsychologickém testu nebo baterii. Normativní přístup vychází z předpokladu jednotného kontinua kognitivní výkonnosti, kognitivně postižení by měli být odlišní od kognitivně nepostižených kvantitativně spíše než povahou (kvalitou) svého deficitu. Nevýhodou tohoto přístupu je, že cca. 7 % normální populace je nutně vzhledem k normálnímu rozdělení kognitivní výkonnosti pod $-1,5$ SD, a budou tak mylně klasifikováni jako „MCI“, v případě -1 SD dokonce 13,9 % normální populace.

Kriteriální přístup: obvykle volba specifického skóru citlivého testu. Příkladem tohoto přístupu může být diagnostika MCI na základě výkonu v MMSE (pro MCI platí jako kritérium hodnota 18–23 bodů, (Tombaugh & McIntyre, 1992). Výhodou je stejné posouzení prevalence MCI, nevýhodou že počet jedinců se bude lišit v závislosti na kritériu (pokud zvolíme jiný test nebo měřítko). A pokud kritérium upravíme například dle věku subjektů, rázem se z něho stane měřítko relativní. Kritériem u MCI může být také selhávání v každodenních životních situacích, měřitelné posuzovacími škálami. Problematika relativity takového kritéria ovšem zůstává i při využití posuzovacích škál.

Klinický přístup: využívá klinické usuzování založené na diferenciální psychologii a behaviorální neurologii. Podkladem je celkový klinický dojem z několika paměťových testů či měřítek (Petersen, 2004). Efektivnost takového přístupu je podložena komplexními vztahy chování a mozku a nutným vyhodnocením celé řady faktorů (vliv premorbidních schopností na kognitivní výkon, velmi vysoké nebo velmi nízké vzdělání, vliv sociokulturních charakteristik jedince aj.).

V klinické praxi diagnostikujeme MCI na dvou úrovních, pravděpodobnostní a specifikační. Pravděpodobnostní úroveň zahrnuje zejména screeningové vyšetření kognice (často bed-side), specifikační úroveň pak umožňuje komplexní neuropsychologické vyšetření pomocí neuropsychologické baterie. Přestože nevládne shoda na podobě komplexní baterie pro vyšetření MCI, snaží se odborná veřejnost sjednotit alespoň základní principy vyšetření (Jak et al., 2009).

4.1. Pravděpodobnostní úroveň MCI

Při diagnostice pravděpodobnostní úrovně MCI jsou zejména v ordinacích lékařů rutinně používány screeningové testy kognice. Jsou oblíbené mezi různými odbornostmi pro svou dostupnost a nenáročnost administrace. Obvykle trvají od 5 do cca 40 minut, obvyklejší volbou jsou testy, kde doba administrace nepřesáhne 15 minut. Některé screeningové testy navíc umožňují retestové použití v relativně krátké době. Z výše uvedených skutečností vyplývá, že screeningové testy jsou vhodným nástrojem pro pravděpodobnostní odhad kognitivního deficitu MCI, pro který mají obvykle až na výjimky omezenou schopnost senzitivity a specifity a zejména neumožňují specifikaci kognitivního deficitu a jeho podoby. Pro syndrom demence naopak obvykle jsou zcela dostatečné a senzitivita i specifita bývá mnohem vyšší (tab. 7). Screeningové testy mohou být konstruovány jako zkrácené neuropsychologické baterie, případně jako komplexní či specifické jednotlivé úkony (např. Test hodin aj.).

Nejrozšířenějším screeningovým testem kognice je v klinické praxi Mini Mental State Examination (MMSE). MMSE hodnotí orientaci, rozsah pozornosti, pozornost a počítání, paměť a řeč (Štěpánková, Nikolai, et al., 2015). Pro diagnostiku MCI je však vzhledem ke svým nízkým hodnotám sensitivity zcela nevhodný. Lepší uplatnění nalézá pro diagnostiku demence zejména při AN, umožňuje také dlouhodobé sledování kognitivní výkonnosti, neboť významnou část testu tvoří položky na orientaci v čase a místě, které se neustále mění. Neobsahuje však dostatečné množství úloh na frontální (exekutivní) funkce, a proto je zejména nevhodný pro zachycení kognitivního deficitu u MCI s dominující poruchou exekutivních funkcí. Ale i paměťové položky a položky na pojmenování jsou příliš jednoduché pro úspěšný záchyt počínajícího kognitivního deficitu. V praxi je časté, že se vyšetření MMSE doplňuje o testy senzitivnější k zachycení poruchy exekutivních funkcí, jako je například Test hodin (Clock Drawing test, CDT). Tato kombinace mírně zvyšuje senzitivitu i specifitu pro syndrom MCI, nedosahuje však uspokojivé úrovně (Rubínová et al., 2014). Při hodnocení výsledků v MMSE můžeme využít cut-off skóre viz tab. 8. nebo vycházet z demograficky vázaných norem (Štěpánková et al., 2015).

Tabulka 7. Senzitivita a specificita vybraných screeningových testů kognice (Nikolai et al., 2013)

	MCI		Dementia	
	Cut-off/celkový skóre	Senzitivita / specificita	Cut-off / celkový skóre	Senzitivita / Specificita
MMSE	<26/30	18% / 100%	<26 / 30	78% / 100% (Nasreddine et al., 2005)
MoCA	<26/30	90% / 87% (Nasreddine et al., 2005)	<26 / 30	100% / 87% (Nasreddine et al., 2005)
ACE-R	Není k dispozici		<88 / 100	94% / 88% (Mioshi, Dawson, Mitchell, Arnold, & Hodges, 2006)
7 minutový test	Není k dispozici		Není uveden	95% / 93% (Topinková, Jiráek, & Kožený, 2002)
Test hodin	9/10	58% / 57% (Ehreke, Luppá, König, & Riedel-Heller, 2010)	6(8)* / 10	61% / 88% (Ladeira, Diniz, Nunes, & Forlenza, 2009)

Legenda: MMSE Mini Mental State Examination, MoCA – Montrealský kognitivní test, ACE-R – Adenbrookský kognitivní test – revised, *cut-off 6 pro pacienty do 8 let vzdělání, 8 pro pacienty nad 8 let vzdělání

Tabulka 8. Interpretace MMSE

30–27 bodů	normální kognitivní funkce (může se jednat o MCI)
26–25 bodů	hraniční náleze (může jít o MCI nebo počínající demenci)
24–18 bodů	lehká demence
17–6 bodů	středně těžká demence
0–5 bodů	těžká demence

Reakcí na nedostatečné hodnoty senzitivity pro diagnostiku MCI u nejpoužívanějšího testu hodnocení kognitivní výkonnosti MMSE byl vznik a vývoj Montrealského kognitivního testu (MoCA, www.mocatest.org volně ke stažení, (Nasreddine et al., 2005)). MoCA hodnotí následující kognitivní funkce: zrakově-prostorové funkce, pojmenování, paměť včetně oddáleného vybavení, pozornost, řeč, abstrakci a orientaci. Na rozdíl od MMSE má tedy náročnější úkoly hodnocení exekutivních funkcí, pojmenování i pozornosti a paměti a je celkově obtížnějším i o něco delším testem. Toto platí zejména o české verzi (Kopeček et al., n.d.).

MMSE a MoCA jsou představiteli testů, jejichž administrace trvá od 5 do cca 15 minut. V klinické praxi se však používají i kratší screeningové zkoušky nepřesahující pět minut a delší poloscreeningové baterie, kde doba administrace přesahuje 20 minut. Nejrozšířenější krátkou screeningovou zkouškou v ČR je Test hodin (Clocktest, CDT). Testem hodin a dalšími screeningovými technikami jsme se detailně zabývali v textu Nikolai et al (Nikolai et al., 2013). Pro analýzu kognitivní výkonnosti v Testu hodin existují různé skórovací systémy, které lze v praxi použít od prosté dichotomie špatný/ dobrý až po komplexní 18 bodové systémy. Hodnoty senzitivity a specifity pro MCI i pro syndrom demence však bez ohledu na použitý systém nedosahují přesnosti Montrealského kognitivního testu, a to ani v kombinaci s MMSE (Rubínová et al., 2014).

Rozšířenou metodou je tzv. Mini-Cog, tedy použití kombinace tří slov pocházejících z MMSE a jejich vybavení s Testem hodin (Borson, Scanlan, Chen, & Ganguli, 2003), který má podle autorů srovnatelnou senzitivitu i specifitu s testem MMSE u pacientů s demencí. Další krátkou zkouškou citlivou pro diagnostiku kognitivního deficitu u Alzheimerovy nemoci je v ČR méně známá zkouška kontrolovaného učení - Test pěti slov (Five Words Test, (Cowplli-Bony et al., 2005)). Prozatím však v ČR nebyla publikována adekvátní validační studie tohoto testu, zahraniční studie udávají maximální hodnoty senzitivity a specifity 83,6 procent (senzitivita) a 84,9 procent (specifita).

Screeningové testy s delší dobou administrace než dvacet minut jsou v ČR poměrně oblíbené a rozšířené. Jedním z nich je Addenbrookský kognitivní test ACE-R, který byl validován na pacientech s AN (senzitivita pro cut-off 88 – 100%, pro cut-off 83 – 96,6%, ovšem cut-off skóry byly odvozeny bez kontrolní skupiny (Hummelová-Fanfrdlová et al., 2009). Test byl dále upraven a přepracován pro potřeby klinické praxe (Bartoš, Raisová, & Kopeček, 2011). Protože však tento test obsahuje MMSE, který je nyní placeným testem a jeho distribuce tedy podléhá zákonu o duševním vlastnictví, v zahraničí byl modifikován a v ČR používané verzi se již neobjevuje. V minulosti distribuovaným a stále rozšířeným

testem je česká adaptace Solomonova 7- minutového screeningového testu (Topinková, Jiráček, & Kožený, 2002). Navzdory názvu trvá administrace tohoto testu obvykle cca 20-30 minut. Výhodou tohoto testu je skutečnost, že obsahuje subtest vybavení s vodítky, tzv. Enhanced Cued Recall Test (Urbanová et al., 2014), v současnosti jediný test na paradigma vybavení s vodítky, který je rozšířen v české klinické praxi.

Zejména u pacientů s PN-MCI je rozšířeno používání poloscreeningového testu Mattisova škála demence (Dementia Rating Scale 2, DRS2 (Bezdicek et al., 2015)). V ČR byla provedena validace na pacientech s PN-MCI, kdy hodnoty senzitivity a specifity jsou na uspokojivé úrovni. Oproti zdravým osobám při cut-offu 139/140 byla senzitivita 78 a specifita 88 procent, oproti pacientům s PN bez kognitivního deficitu pak byla při stejném cut-offu senzitivita 78 a specifita 76 procent.

Existuje mnoho dalších screeningových zkoušek kognice vhodných pro použití v klinické praxi. Pro syndrom MCI mají vyšší hodnoty senzitivity obvykle komplexnější poloscreeningové testy, z kratších testů je pro MCI relativně senzitivní škála MoCA. V české verzi se však ukazuje, že je pravděpodobně pro pacienty příliš složitá a její hodnoty specifity na pacientech s PN-MCI jsou nižší, než vyplývá ze zahraničních studií (Bezdicek et al., 2014).

Bez ohledu na použití screeningového testu v klinické praxi je důležité mít na paměti, že screeningová diagnostika nenahrazuje komplexní neuropsychologické vyšetření. Teprve při neuropsychologickém vyšetření se lze posunout z pravděpodobnostní úrovně odhadu hloubky a typu kognitivního deficitu na úroveň jeho specifikace.

4.2. Specifikační úroveň MCI

Pokud chceme specifikovat kognitivní deficit, využíváme při vyšetření komplexní fixní nebo flexibilní neuropsychologické baterie. Neuropsychologické baterie pro diagnostiku MCI bývají v klinické praxi velmi různorodé. V kognitivní neurologii se vyšetření kognitivních funkcí obvykle soustředí na analýzu funkcí gnostických, praktických a fatických, někteří autoři ještě zvláště vydělují exekutivní funkce (Hort et al., 2007). V neuropsychologické praxi při vyšetření MCI hodnotíme pět základních kognitivních funkcí a pak dále analyzujeme detailněji jejich dílčí procesy. Za základní kognitivní domény se považují:

Paměť

Pozornost a pracovní paměť

Exekutivní funkce

Fatické funkce

Vizuospaciální schopnosti

Kromě těchto základních domén bývají popisovány další charakteristiky vztahující se ke kognitivní výkonnosti, jako například psychomotorické tempo, sociální kognice a neuropsychiatrické funkce jako deprese, úzkost, apatie aj. Na narušení základních kognitivních domén a procesů, které je tvoří, se usuzuje na základě analýzy anamnézy, pozorování, rozhovoru a vhodně zvolené neuropsychologické baterie.

Neuropsychologické baterie pro diagnostiku MCI se používají relativně nekoordinovaně (Maruta, Guerreiro, de Mendonça, Hort, & Scheltens, 2011), přesto s vývojem specifických diagnostických kritérií pro diagnostiku MCI při AN jsou doporučeny alespoň zásady pro jejich tvorbu. V rámci MCI při AN Albertová (Albert et al., 2011) doporučuje, aby neuropsychologická baterie obsahovala testy epizodické paměti, které hodnotí proces učení a okamžité i oddálené vybavení. Nejrozšířenější jsou testy na seznam slov, jako je v ČR rozšířený Paměťový test učení (Auditory Verbal Learning Test, AVLT, (Bezdicek et al., 2013), nebo nově jednodušší Filadelfský test verbálního učení (Philadelphia Verbal Learning Test, PVLV (Bezdicek et al., 2014)). Dalšími používanými testy paměti jsou okamžité a oddálené vybavení příběhu (v ČR například povídka z Wechslerovy škály paměti 3 revize, WMS III, (Wechsler, 1997b)). Neverbální paměťové testy zastupuje například Brief Visuospatial Memory Test (Benedict, 1997). Dále by měla baterie obsahovat testy exekutivních funkcí, doporučeným testem je Test cesty (Trail Making Test, TMT, (Bezdicek et al., 2012)). Hodnocení fatických funkcí zastupuje minimálně Bostonský test pojmenování (Kaplan, Goodlass, & Weintraub, 1983) nebo testy verbální fluence (v ČR Test

fonemické i sémantické verbální fluence (Nikolai et al., 2015). Pro pozornost a pracovní paměť jsou doporučeny testy opakování čísel (např. subtest Opakování čísel z Wechslerovy škály inteligence WAIS III (Wechsler, 1997a). Pro vizuospeciální schopnosti jsou navrhovány testy obkreslení figury (Meyers & Meyers, 1995).

Jak vyplývá z výše uvedených doporučení, obecná podoba neuropsychologické baterie pro hodnocení kognitivního deficitu u MCI není přesně specifikována. Obvyklou praxí na pracovištích zabývajících se problematikou kognitivních poruch bývá existence několika verzí neuropsychologických flexibilních baterií, které se liší podle stadia předpokládaného kognitivního deficitu. Pro počáteční stadium MCI je vhodné použít dostatečně rozsáhlou a zároveň specifickou neuropsychologickou baterii umožňující co nejpřesnější diskriminaci mezi normálním procesem stárnutí a fází MCI. Zároveň by však taková baterie měla umožňovat v dostatečné míře profilaci kognitivní výkonnosti v jednotlivých kognitivních doménách. Jak bylo zmíněno výše, ve Spojených státech se prosadil jako minimální standard vyšetření MCI při AN tzv. Uniform Data Set (UDS, (Weintraub et al., 2009)), které dále doplňují zejména paměťové testy na seznam slov.

V České republice v rámci výzkumu MCI u AN považujeme za dostatečně senzitivní a klinicky ověřenou Neuropsychologickou baterii Kognitivního centra Neurologické kliniky 2. LF UK a FN Motol, která vychází zejména z protokolů používaných ve studiích Mayovy kliniky. Základem jsou testy tvořící UDS (Weintraub et al., 2009). Dále jsou obsaženy testy s ohledem na možnost komplexní diagnostiky paměti a dalších kognitivních domén. V tabulce shrnujeme jednotlivé procesy v rámci diagnostiky kognitivní výkonnosti a vhodné testy či skóry v testech, ze kterých je možné na narušení těchto procesů usuzovat. Jedná se o souhrn osvědčených a vyzkoušených testů, se kterými máme klinickou zkušenost a zároveň jsou relativně dobře dostupné i v ČR (tab. 9). V současné době se snažíme k většině uvedených testů baterie doplnit normativní a validační studie na české populaci u starších osob (Štěpánková, Bezdíček, et al., 2015).

Komplexněji propracována je diagnostika MCI při PN (Litvan et al., 2011). Jak jsme uvedli výše, Litvanová et al. stanovují dvě úrovně vyšetření PN-MCI. Na první (screeningové) úrovni se doporučují k použití krátké screeningové testy, v českém prostředí jsou z doporučených testů adaptovány MoCA a DRS 2, další doporučené zkoušky dosud nemají český ekvivalent (PD-CRS, Parkinson's Disease-Cognitive Rating scale); SCOPA-COG, Scales for Outcomes of Parkinson's Disease–Cognition).

Na druhé úrovni komplexního neuropsychologického vyšetření, které umožňuje stanovit podobu PN-MCI, by měly být vyšetřeny základní kognitivní funkce (vymezené již na počátku

kapitoly, tedy pozornost a pracovní paměť, exekutivní funkce, fatické funkce, paměť a vizuospeciální schopnosti). V rámci specifického diagnostického postupu by každá s uvedených kognitivních domén měla být vyšetřena dvěma testy (Litvan et al., 2012; Marras et al., 2013). V českém prostředí baterii pro vyšetření PN-MCI navrhl Bezdíček et al. (Bezdíček et al., 2014). Přehled navržených kognitivních funkcí, konkrétních testů do baterie a jejich procesuální vymezení pro PN-MCI uvádíme v tab. 10.

Tabulka 9. Návrh protokolu MCI při AN

Kognitivní doména	Specifikace	Doporučené testy	Doporučené indexy testů
Celková kognitivní výkonnost (screening)		MMSE/MoCA	
Premorbidní kognitivní výkonnost		Slovník WAIS III/CART	
Paměť verbální materiál	Oddálené vybavení	AVLT	7 pokus AVLT
		Logická paměť WMS III, modifikace UDS	Vybavení po 20 minutách
	Vybavení s vodítky	ECR	Celkový skór
	Křivka učení	AVLT	Pokus 1-5
	Rekognice	AVLT	Rekognice
	Spontánní vybavnost	ECR	Okamžité vybavení
	Retence	AVLT	Pokus 6
	Kapacita paměti	AVLT	Součet 1-5
Paměť nonverbální materiál	Oddálené vybavení	BVMT-R	Po 25 minutách
	Křivka učení	BVMT-R	Pokus 1-3
	Rekognice	BVMT-R	Rekognice
	Spontánní vybavnost	ROCFT	Po 3 minutách
	Retence	BVMT-R	4 pokus
	Kapacita paměti	BVMT-R	Součet 1-3
Exekutivní funkce	Iniciace činnosti (Start)	Fonematická verbální fluence (N,K,P)	Celkový počet
	Schopnost udržet průběh činnosti (Maintain)	Verbální fluence	Celkový počet, počet chyb
	Generace/exekuce plánu (Plan)	ROCFT Kostky (WAIS III)	Strategie kresby Celkový počet, typ chyb
	Schopnost zastavit/ukončit činnost (Stop)	Fonematická verbální fluence (N,K,P)	Celkový počet, počet chyb
	Změna nastavení (Shift)	TMT Verbální fluence	Podíl TMT B/A Počet přepnutí (switchů)
	Schopnost upravit odpověď (Inhibit)	PST	Barvy
	Vizuospeciální funkce	Vizuální konstrukce	ROCFT
CDT			Konstrukce
Vizuospeciální funkce		JLO	Celkový skór
		Kostky (WAIS III)	Celkový skór, typ chyb
Fatické funkce	Pojmenování	BNT	Celkový skór, efektivita fonemické nápovědy
	Sémantika	Podobnosti (WAIS III)	Celkový skór
		Sémantická verbální fluence (zvřřata)	Celkový skór, délka shluků (clusterů)
Pozornost a pracovní paměť	Pozornost (auditivní zaměřená)	Opakování čísel (WAIS III)	Opakování čísel popředu
	Pozornost (vizuální zaměřená)	TMT	TMT A
		VST	Dots, Words
	Pracovní paměť	Opakování čísel (WAIS III)	Opakování čísel pozadu
		Kódování symbolů (WAIS III)	Celkový skór
Psychomotorické tempo	Rychlost zpracování	Kódování symbolů (WAIS III)	Celkový skór
		TMT	TMT A
		PST	Body, Slova

Legenda: AVLT – Auditory Verbal Learning Test (Paměťový test učení), BNT – Boston Naming Test (Bostonský test pojmenování), BVMT-R – Brief Visuospatial Memory Test Revised, CDT – Clock Drawing Test (Test hodin), CART – Czech Adult Reading Test (česká verze NART, National Adult Reading Test), ECR - Enhanced Cued Recall (subtest ze 7 minutového screeningového testu), JLO – Judgment of Line Orientation (Test orientace čar), MMSE – Mini-Mental State Examination, MoCA – Montreal Cognitive Assessment (Montrealský kognitivní test), ROCFT – Rey-Osterrieth Complex Figure Test (Rey-Osterriethova komplexní figura), PST – Pražský Stroopův Test (Stroopova zkouška, Pražská Victoria modifikace), TMT – Trail Making Test (Test cesty), UDS – Uniform Data Set, WAIS-III – Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Revision (Wechslerova škála inteligence pro dospělé, třetí revize), WMS-III – Wechsler Memory Scale, Third Revision (Wechslerova paměťová škála, třetí revize).

Tabulka 10. Komplexní baterie pro mírnou kognitivní poruchu u Parkinsonovy nemoci

Kognitivní funkce	Test	Proces
premorbidní úroveň	NART/CART	premorbidní úroveň verbální inteligence
úroveň I: škály celkové kognitivní výkonnosti	MoCA	celkový kognitivní výkon
úroveň II: 1. pozornost a pracovní paměť	TMT Opakování čísel pozpátku	změna nastavení sluchová pracovní paměť
2. exekutivní funkce	ToL verbální fluence	plánování činnosti iniciace činnosti
3. řeč	WAIS-R/WAIS-III Podobnosti BNT-60	konceptualizace pojmenování
4. paměť	RAVLT WMS-III Obrázky rodiny/BVMT-R	křivka učení oddálené vybavení rekognice
5. zrakově-prostorové funkce	JLO Clox	zrakově-percepční funkce zrakově-konstrukční funkce zrakově-prostorové funkce

Legenda: NART/CART (National Adult Reading Test/národní test čtení; česká verze Czech Adult Reading Test/český test čtení); MoCA (Montreal Cognitive Assessment/montrealský kognitivní test; TMT (Trail Making Test/test cesty, forma A a B), WAIS-III opakování čísel pozpátku; ToL (Tower of London/londýnská věž); verbální fluence (COWA/Controlled Oral Word Association), WAIS-III podobnosti; BNT-60 (Boston Naming Test/bostonský test pojmenování); RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test/paměťový test učení); WMS-III obrázky rodiny; BVMT-R (Brief Visuospatial Memory Test – Revised/krátký test vizuospeciální paměti); JLO (Judgement of Line Orientation/test orientace čar); Clox (Executive clock drawing task/exekutivní test hodin).

4.3. Diferenciální diagnostika MCI

Diferenciální diagnostika MCI vzhledem k předpokládaným příčinám kognitivního poklesu je stěžejním úkolem neuropsychologického vyšetření v případě, že onemocnění pacienta ještě není známé. Prvním úkolem neuropsychologa je rozlišit změnu kognitivní výkonnosti pacienta, která není přiměřená věku. Druhým, neméně těžkým úkolem je rozhodnout, zda zjištěný pokles kognitivní výkonnosti je signálem rizika rozvoje neurodegenerativního onemocnění.

Neurodegenerativní onemocnění mají obvykle svou typickou prezentaci a specifický neuropsychologický profil, který vychází z neuropatologických mechanismů jednotlivých onemocnění. Protože nejčastější příčinou kognitivního deficitu ve stáří je AN, klinická diagnostika je nejlépe rozpracována směrem k rozpoznání pacientů v riziku rozvoje tohoto onemocnění či tímto onemocněním již trpících. Více se diferenciální diagnostice MCI při AN věnujeme v publikaci Nikolai et al. (Nikolai et al., 2013).

Při diagnostice MCI je neuropsychologický profil pouze jedním z údajů pro stanovení diagnózy, stejně důležité jsou projevy klinických charakteristik onemocnění. Spoléhat se pouze na neuropsychologický profil může vést v klinické praxi k významnému zkreslení diagnostické úvahy, neboť příčin kognitivního deficitu při shodném kognitivním profilu může být celá řada. Nejčastějšími příčinami kognitivního deficitu ve stáří jsou neurodegenerativní onemocnění, ať již AN, nebo frontotemporální lobární degenerace, nemoc s Lewyho tělísky či celá řada vzácnějších forem. Velmi častou příčinou jsou také vaskulární změny v kognitivně strategických oblastech. Specifickou problematikou je vliv deprese na kognitivní výkonnost. Depresivní onemocnění může samo osobě vést až k obrazu tzv. „pseudodemence“, kdy zasahuje významně kognitivní funkce. Zároveň je deprese průvodním znakem mnoha neurodegenerativních onemocnění ve všech jejich podobách i fázích. Typický průběh depresivního onemocnění lze odlišit od typického průběhu demence při AN podle několika klíčových rysů, které jsou uvedeny v tab. 11. Je ovšem nutné připomenout, že zejména ve fázi MCI může být subdepresivní nálada u pacienta důsledkem uvědomování si prvních kognitivních obtíží a jejich přímého dopadu na kvalitu života.

V klinické praxi je časté, že u pacienta nejsou k dispozici prakticky žádné biomarkery a neuropsychologické vyšetření je vedle lékařského vyšetření jediným zdrojem informací. V takovém případě je užitečné využívat původní Petersenova kritéria MCI (Petersen, 2004) a diferenciální diagnostiku směřovat pouze v podobě analýzy typických kognitivních profilů. Účelem vyšetření je pak především dobře popsat kognitivní výkonnost pacienta, jeho silné i

slabé stránky a odhadnout míru zasažení jednotlivých kognitivních domén. Více k této problematice shrneme v práci Nikolaie et al. (Nikolai, Vyhnálek, Štěpánková, & Horáková, 2014). Moderní přístupy k diagnostice MCI však vyžadují spolupráci celé řady odborností a neuropsychologické i lékařské vyšetření by mělo být doplněno kvalitní analýzou tzv. biomarkerů, minimálně MR. Již proto, že právě neuropsychologické vyšetření a MR jsou nejlepší kombinací pro predikci rozvoje neurodegenerativních onemocnění (Schmand, Eikelenboom, & van Gool, 2012; Silva et al., 2014).

Tabulka 11. Diferenciální diagnostika deprese/demence při Alzheimerově nemoci (AN) (Nikolai et al., 2013)

	Deprese	AN
Začátek	Často (sub)akutní	Postupný, plíživý
Nálada	Smutek, pocit viny	Normální, emoční labilita, apatie
Zapojení do společnosti	Narušené	Často normální
Subjektivní obtíže	Zdůrazňované pacientem („Vůbec si nepamatuji“)	Bagatelizované pacientem („Nemám potíže“)
Spolupráce při vyšetření	Špatná, výrazné sebepodceňování, kolísání výkonu	Dobrá, výkon v testech odpovídá obtížím v životě
Poruchy paměti	Poruchy vybavování z paměti, časté odpovědi „Já nevím“, pomáhá nápověda	Poruchy učení, zapomínání nedávných událostí
Poruchy řeči	Nejsou přítomny	Chybění slov
Vývoj	Rychlý vznik, poté stabilní	Pomalé zhoršování

4.4. Problematika intraindividuální variability kognitivní výkonnosti

Neuropsychologická diagnostika MCI je v praxi významně komplikována problematikou variability kognitivní výkonnosti (Plháčková, 2011). Při tvorbě neuropsychologických baterií bychom měli vždy počítat s tím, že i zdravé osoby mají určitou přirozenou variabilitu kognitivní výkonnosti, která je nám bohužel obvykle neznámá. Míra dynamiky intraindividuální variability je dokonce natolik vysoká, že ze statistického pohledu je přesnější spoléhat při diagnostice MCI spíše na podobu kognitivního profilu než na normativní srovnání výkonnosti, pokud neznáme přirozenou variabilitu používané baterie (Schretlen, Munro, Anthony, & Pearlson, 2003). Pacienti s MCI by měli v některém z testů hodnotících jednotlivé kognitivní domény skórovat přibližně -1 až -1,5 standardní odchylky pod průměrem v porovnání s věkově a vzdělanostně vázanými normami. Bylo však prokázáno, že délka i podoba neuropsychologické baterie významně ovlivňuje výsledky v neuropsychologických testech u zdravých jedinců (Iverson, Brooks, & Holdnack, 2012). Také ne každý z používaných neuropsychologických testů má kvalitní demograficky vázané normy. Proto se doporučovaný cut-off skór v podobě poklesu o -1 až -1,5 standardní odchylku bere pouze jako vodítko a rozhodnutí o signifikantním kognitivním zhoršení se ponechává na klinickém úsudku. V poslední době jsou vyvíjeny další přístupy, které mohou psychometricky podpořit klinická rozhodnutí o pravděpodobnosti kognitivního deficitu na základě analýzy výkonnosti jedince v neuropsychologické baterii (Iverson et al., 2012). Psychometrická analýza výkonnosti jedince by se ideálně měla opírat o znalost přirozené variability výsledků u zdravé populace v používané neuropsychologické baterii. Alternativním přístupem, který se prosazuje například ve výzkumu MCI při Parkinsonově nemoci (Litvan et al., 2012) může být přiřazení vždy dvou testů k jednotlivým kognitivním doménám. Doména je považována za narušenou v případě, že výsledky jsou v pásmu -1 až -2 SD, pro MCI svědčí takto podprůměrný výsledek minimálně ve dvou testech. Všechny zmíněné přístupy psychometrické podpory diagnostiky MCI však předpokládají existenci kvalitních normativních studií. V České republice na tuto potřebu reaguje longitudinální Národní normativní studie determinant zdravého stárnutí (NaNoK, (Štěpánková, Bezdíček, et al., 2015)), jejíž výsledky jsou průběžně publikovány v domácím i zahraničním tisku.

Kromě problematiky normativních studií je stejně důležitou součástí kvalitní neuropsychologické diagnostiky i zařazení dostatečně senzitivních testů do používané baterie, ze kterých je možné usuzovat na procesy uvnitř jednotlivých kognitivních domén. Při sledování stability kognitivní výkonnosti v čase a zhodnocení klinicky významné změny

vyvstává do popředí i problematika test-retestové reliability a různých způsobů hodnocení klinicky významné změny. Byly vyvinuty psychometrické postupy, které umožňují podpořit klinickou relevanci například pomocí indexů klinicky významné změny. Tyto postupy se uplatňují jak v zavedených fixních bateriích hodnocení kognitivní výkonnosti (např. v nové revizi Wechslerovy škály inteligence pro dospělé, WAIS IV), tak jako obecné principy umožňující při dostatečném množství dat výpočet indexu klinicky významné změny a psychické variability kognitivní výkonnosti i u flexibilních neuropsychologických baterií (Crawford & Howell, 1998). V současné době se objevují pokusy o mezinárodně sdílené databáze souborů dat u vybraných neuropsychologických zkoušek, které umožňují nový pohled na problematiku normativních studií z mezinárodní perspektivy (např. projekt profesora Schretlena International Neuropsychological Normative Database Initiative, INNDI, inndi.org).

5. Závěr

V teoretické části práce shrnujeme aktuální poznatky k problematice neuropsychologické diagnostiky v úvodních stádiích neurodegenerativních onemocnění.

Úvodní stadia neurodegenerativních onemocnění jsou z neuropsychologického hlediska charakteristická důrazem na počínající kognitivní oslabení, často již v preklinické fázi nemoci. U prodromálních stádií je stále v centru pozornosti koncept MCI, jehož diagnostika je v současné době již rutinním nástrojem k rozpoznání kognitivní poruchy ještě před rozvojem syndromu demence.

Koncept MCI prošel dynamickým vývojem od dichotomií normálního a patologického stárnutí přes Petersenovu neuropsychologickou definici MCI (Petersen et al., 1999), její zpřesnění a rozvinutí Duboisem (Dubois & Albert, 2004) až po moderní přístupy k diagnostice MCI v rámci jednotlivých neurodegenerativních onemocnění (Albert et al., 2011; Litvan et al., 2012). V současné době při znalosti neuropatologických mechanismů jednotlivých neurodegenerativních onemocnění převládá tendence diagnostikovat tato onemocnění v čím dál častější fázi a zasahuje již i do preklinických stádií (Sperling et al., 2011). Neuropsychologické vyšetření zůstává jednou ze stěžejních metod při identifikaci osob se zvýšeným rizikem rozvoje neurodegenerativních onemocnění (Schmand et al., 2012). V preklinické fázi se pozornost upíná zejména k analýze subjektivních stížností na kognici a jejich konkrétní podobě (Amariglio, Townsend, Grodstein, Sperling, & Rentz, 2011), případně k vývoji specifických testů pro hodnocení kognitivní výkonnosti, ať již fokusovaných například na paměť (Parra et al., 2010; Rentz et al., 2011), nebo v podobě individuálně administrovatelných opakovatelných počítačových baterií pro sledování klinicky významného poklesu kognice v čase (Snyder et al., 2011).

Neuropsychologické vyšetření v prodromálním stádiu MCI lze rozdělit do dvou úrovní. Na pravděpodobnostní úrovni jsou užitečné rychlé a dostatečně senzitivní screeningové testy kognice, které ovšem nenahradí klasické neuropsychologické vyšetření ani nedokáží přesně specifikovat hloubku zasažení kognitivní výkonnosti či specifikovat typický kognitivní profil (Fox, Warrington, Seiffer, Agnew, & Rossor, 1998). Proto je základem vyšetření MCI komplexní vyšetření pomocí neuropsychologických baterií. Nejvíce propracovaným modelem je aktuálně neuropsychologická baterie pro diagnostiku PN-MCI, jejíž českou verzi prezentujeme (Bezdicek et al., 2014). Pro diagnostiku MCI při AN jsou pravidla pro tvorbu neuropsychologické baterie volnější, v české verzi se klinicky osvědčil návrh baterie vypracovaný Kognitivním centrem neurologické kliniky 2. LF UK a FN Motol v Praze, jejíž podobu rovněž uvádíme.

Neuropsychologická diagnostika MCI je významně ztížena absencí kvalitních normativních i validačních studií, které mohou významně psychometricky podpořit klinickou úvahu při vyšetření pacientů. Na tuto potřebu reaguje rovněž výzkumná část této práce. Podporou neuropsychologické diagnostiky MCI založenou na důkazech je statistické určení MCI založené na znalosti přirozené variability kognitivní výkonnosti v předkládaných fixních i flexibilních neuropsychologických bateriích. Proto se v poslední době rovněž prosazují přístupy sdílení normativních dat testů mezinárodně a vývoj statistických postupů umožňujících určit přirozenou míru variability kognitivní výkonnosti pro zdravé osoby i pro jednotlivá neurodegenerativní onemocnění (Iverson et al., 2012).

II Výzkumná část

Výzkumnou část tvoří následující studie:

Nikolai, T., Štěpánková, H., Michalec, J., Bezdíček, O., Horáková, K., Marková, H., Růžička E. & Kopeček, M. (2015). Testy verbální fluence, česká normativní studie pro osoby vyššího věku. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 78/111(3), 292-299. (IF₂₀₁₄ = 0,165)

Nikolai, T., Bezdíček, O., Marková, H., Štěpánková, H., Michalec, J., Kopeček, M., Hort, J. & Vyhnálek M.: Semantic Verbal Fluency Impairment Is Detectable in Patients with Subjective Cognitive Decline. *Journal of the International Neuropsychological Society* (in review) (IF₂₀₁₄ = 2,963)

Vyhnálek, M., **Nikolai, T.**, Andel, R., Nedelska, Z., Rubínová, E., Marková, H., ... Hort, J. (2014). Neuropsychological Correlates of Hippocampal Atrophy in Memory Testing in Nondemented Older Adults. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 42 Suppl 3, 81-90. (IF₂₀₁₄ = 4,141)

Štěpánková, H., **Nikolai, T.**, Lukavský, J., Bezdíček, O., Vrajová, M., & Kopeček, M. (2015). Mini-Mental State Examination – česká normativní studie. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 78/111(1), 57–63. (IF₂₀₁₄ = 0,165)

Rubínová, E., **Nikolai, T.**, Marková, H., Šiffelová, K., Laczó, J., Hort, J., & Vyhnálek, M. (2014). Clock Drawing Test and the diagnosis of amnesic mild cognitive impairment: Can more detailed scoring systems do the work? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 36(10), 1076–1083. (IF₂₀₁₄ = 2,083)

1. Cíle

Hlavním cílem předložených studií byla vzhledem k nedostupnosti českých verzí běžně používaných metod pro diagnostiku kognitivního deficitu u úvodních stádií neurodegenerativních onemocnění v době zadání disertační práce normativní studie a validace základních neuropsychologických testů. Vybrané metody byly analyzovány zejména ve vztahu ke schopnosti detekovat stádium MCI. Dalším cílem pak bylo na základě proběhlých normativních a validačních studií nalézt metody citlivé pro časnou diagnostiku kognitivního deficitu ještě v preklinickém stadiu zejména AN jako nejrozšířenějšího neurodegenerativního onemocnění. Specifickou pozornosti jsme proto věnovali testům verbální fluence a testům paměti obsahujícím kódované ukládání, které by mohli být citlivější pro detekci úvodních kognitivních změn.

V první fázi jsme analyzovali možnosti a schopnosti běžně užívaných screeningových testů pro diagnostiku MCI, kdy jsme provedli normativní studii české verze nejpoužívanějšího screeningového testu kognice Mini Mental State Examination (Stepankova et al., 2015). Dále jsme ověřovali ekvivalenci skórovacích systémů dalšího z používaných screeningových testů, Testu hodin (Rubínová et al., 2014). Zabývali jsme se i schopností Montrealského kognitivního testu (MoCA) detekovat kognitivní deficit u PN (Bezdicek et al., 2014) a HN (Bezdicek et al., 2013) a normativními daty u starších osob u MoCA testu. Z delších screeningových testů jsme provedli českou normativní a validační studii na pacientech s PN u Mattisovy škály demence (DRS2) (Bezdicek et al., 2015).

Protože nejcitlivějšími kognitivními doménami pro úvodní stadia neurodegenerativních onemocnění a zejména AN jsou paměť a exekutivní funkce, soustředili jsme se na adaptaci nástrojů schopných diagnostikovat poruchy paměti a poruchy exekutivních funkcí. Z paměťových testů jsme provedli normativní studii nejpoužívanějšího testu na seznam slov, Paměťového testu učení (AVLT) (Bezdicek et al., 2013). Dále jsme se zabývali testem Enhanced Cued Recall, u kterého se předpokládalo specifické postižení paměti schopné odlišit hipokampální dysfunkci od poruchy paměti frontálního typu. Zkoumali jsme schopnost testu ECR odlišit pacienty s demencí Alzheimerova typu a pacienty s frontotemporální demencí (Urbanova et al., 2014). Dále jsme zjistili souvislost různých testů paměti včetně ECR s atrofií hipokampů u nedementní populace starších osob (Vyhnalek et al., 2014).

Z testů exekutivních funkcí jsme publikovali normativní studii používaného Testu cesty, kde jsme ověřili jeho klinickou užitečnost na pacientech s MCI a demencí při AN (Bezdicek et al., 2012). Dále jsme provedli validační studii testu Londýnské věže na populaci pacientů s PN (Michalec et al., 2014). Rovněž jsme vyvinuli vlastní verzi Stroopovy zkoušky

vhodnou pro použití u starších osob, Pražský Stroopův test (Bezdicek et al., in press). Centrem naší práce byla normativní a validační studie testů verbální fluence (VF), fonemické (FF) a sémantické (SF) (Nikolai et al., 2015).

Protože se autor podílel na více než 15 publikacích vztažených k tématu disertace, rozhodli jsme se zahrnout do tohoto textu pouze vybraných pět prací, kde je uveden jako první nebo druhý autor a přímo se týkají tématu normativních studií a validace na pacientech s MCI. Další práce jsou uvedeny v souhrnu publikací autora k tématu disertace.

Konkretizace cílů

1. Výběr metodik k ověřování hypotéz, vývoj českých verzí, validační a normativní studie screeningových metod.
2. Výběr metodik k ověřování hypotéz, vývoj českých verzí, validační a normativní studie testů paměti a exekutivních funkcí.
3. Provést normativní studii testu verbální fluence jako nejpoužívanější zkoušky pro hodnocení exekutivních schopností.
4. Ověřit schopnosti testu verbální fluence detekovat kognitivní deficit u pacientů s mírnou kognitivní poruchou a u pacientů se subjektivním kognitivním poklesem.
5. Zjistit, který paměťový test souvisí nejvíce s hipokampální dysfunkcí a zda je rozdíl mezi testem obsahujícím vybavení s vodítky (Enhanced Cued Recall, ECR) oproti běžně používaným paměťovým testům.

2. Hypotézy

1. Test verbální fluence u starších osob významně souvisí se vzděláním a věkem.
2. Sémantická verbální fluence dokáže odlišit pacienty se subjektivním kognitivním poklesem od zdravých kontrol.
3. Test Enhanced Cued Recall obsahující vybavení s vodítky odráží lépe hipokampální dysfunkci než testy verbální paměti (Paměťový test učení, AVLT) i neverbální paměti (Reyova-Osterriethova komplexní figura, ROCFT)
4. Výkon starších osob v nejpoužívanějším screeningovém testu kognice Mini-Mental State Examination (MMSE) významně souvisí s věkem a vzděláním.
5. Test hodin dokáže identifikovat pacienty s amnestickou mírnou kognitivní poruchou pomocí detailních skórovacích systémů lépe než pomocí běžných, méně detailních postupů.

3. Komentář ke studiím vztahujícím se k cílům disertace

3.1. Studie 1.

Nikolai, T., Štěpánková, H., Michalec, J., Bezdíček, O., Horáková, K., Marková, H., Růžička, E., Kopeček, M. (2015). Testy verbální fluence, česká normativní studie pro osoby vyššího věku [Verbal fluency tests. Czech normative study for older persons]. Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie, 78/111(3), 292-299. IF₂₀₁₄ = 0,165

Dosažení cíle (kap. II):

Výběr metodik k ověřování hypotéz, vývoj českých verzí, validační a normativní studie testů paměti a exekutivních funkcí.

Provést normativní studii testu verbální fluence jako nejpoužívanější zkoušky pro hodnocení exekutivních schopností.

Úvod:

Testy verbální fluence (VF) jsou široce užívanou metodou v klinické i experimentální neuropsychologii (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006). VF obvykle dělíme na fonemickou (FF) a sémantickou (SF). Testy FF sledují slovní produkci slov začínajících jednotlivými písmeny, nejčastěji užívané bývají písmena F, A, S. V rámci testů SF bývají nejčastěji používány kategorie jako zvířata, ovoce, zelenina, oblečení, obchod apod. (Lezak et al., 2012). Dosud provedené zahraniční normativní studie potvrzují vliv věku na výkonnost ve zkouškách FF (Elias, Elias, D'Agostino, Silbershatz, & Wolf, 1997; Gladsjo et al., 1999; Kavé, 2005; Kosmidis, Vlahou, Panagiotaki, & Kiosseoglou, 2004; Loonstra, Tarlow, & Sellers, 2001; Lucas et al., 2005; Tombaugh & McIntyre, 1992; Troyer, 2000) i SF (Acevedo et al., 2000; Fillenbaum, Heyman, Huber, Ganguli, & Unverzagt, 2001; Gladsjo et al., 1999; Harrison, Buxton, Husain, & Wise, 2000; Kosmidis et al., 2004; Lucas et al., 1998; Tombaugh, Kozak, & Rees, 1999; Troyer, 2000).

Cílem naší studie je analyzovat výkonnost v testech FF i SF u zdravých osob staršího věku a prezentovat normativní data zkoušky FF (K, P, S) a dvou zkoušek SF (zvířata, zelenina) s ohledem na výkonnost v jednotlivých časových intervalech testu.

Metody:

Testy verbální fluence byly administrovány jako součást neuropsychologické baterie, Administrace byla prováděna na záznamovém archu metodou tužka-papír, čas byl měřen pomocí stopek ve dvou nepřerušovaných půlminutových intervalech (0–30s a 30–60s). Nábor probíhal do předem daných kategorií stratifikovaných dle věku (5leté intervaly, 60, 65, 70, 75,

80 a nad 85 let), pohlaví a vzdělání (s maturitou či s vyšším vzděláním; bez maturity). Na výzvu reagovalo celkem cca 580 osob, z nichž bylo po úvodním kontaktu, ověření splnění kritérií a dokončení protokolu vyšetřeno 568 osob. Z celkového počtu 568 vyšetřených osob ve věku 60–98 let, byla do konečné analýzy zařazena data od 540 osob.

Výsledky:

Vliv sociodemografických charakteristik na výkon ve VF

Věk má statisticky významný ($p < 0,001$) slabý až středně silný vliv na výkon ve VF, reprezentovaný všemi třemi hlavními skóry KPS ($r = -0,236$), zvířata ($r = -0,359$) a zelenina ($r = -0,264$). Rovněž počet let vzdělání ovlivňuje slabě až středně silně výkon ve VF. Statisticky významně ($p < 0,001$) však pouze ve skórech KPS ($r = 0,297$) a zvířata ($r = 0,357$). Mezi věkem a skórem zelenina vztah není signifikantní ($r = 0,028$; $p = 0,523$).

Skór zelenina je dále jediný z hlavních skóru VF, v němž existuje signifikantní ($p < 0,001$) rozdíl mezi muži a ženami. Konkrétně velikost účinku (effect size) je 0,453, tj. rozdíl mezi skupinami je mírný až střední. Trend ke statisticky významnému rozdílu existuje také ve skóru KPS ($p = 0,051$). Velikost účinku je pouhých 0,169).

Závěr:

Výsledky naší studie prokazují statisticky významný vliv věku na všechny uvedené zkoušky VF. Fonemická VF a kategorie zvířata jsou závislá i na výši vzdělání, v kategorii zelenina není výkonnost závislá na vzdělání, ale na pohlaví. Prezentované normy pro všechny zkoušky VF mohou podle našeho názoru významně přispět k hodnocení kognitivní výkonnosti v klinické praxi (tab. 12 a 13).

Tabulka 12. Normy KPS a ZVÍŘATA

vzdělání	nižší (≤ 12 let)				vyšší (≥ 13 let)		
	M	10,7	9,8	9,6	15,2	14,9	14,7
	sd	1,77	1,88	2,29	2,58	3,02	3,39
věk	rozsah	60-75	70-85	85-96	60-75	70-85	85-96
	M	68	78	85	68	78	85
	sd	4,8	4,7	3,8	4,6	4,7	4,0
n		127	134	100	139	162	107
KPS							
percentil	T-skór	60-75	70-85	85-96	60-75	70-85	85-96
97,72	70	63	61	59	73	72	70
93,32	65	59	54	52	67	67	61
84,13	60	53	48	46	60	58	50
69,15	55	47	41	40	53	51	45
50,00	50	42	38	36	46	45	41
30,85	45	38	32	32	41	39	36
15,87	40	32	25	24	36	33	32
6,68	35	24	21	21	27	27	28
2,28	30	17	15	13	22	23	24
ZVÍŘATA							
percentil	T-skór	60-75	70-85	85-96	60-75	70-85	85-96
97,72	70	30	29	28	33	32	32
93,32	65	28	27	25	31	31	29
84,13	60	26	24	21	29	27	25
69,15	55	23	20	18	27	24	22
50,00	50	20	17	16	24	21	18
30,85	45	17	15	14	21	18	15
15,87	40	15	13	11	18	15	13
6,68	35	13	10	9	15	12	11
2,28	30	11	7	7	11	11	10

Poznámka. M značí průměr; sd značí směrodatnou odchylku

Tabulka 13. Normy ZELEENINA

		Muži			ženy		
vzdělání	M	13,6	13,4	15,5	12,5	12,0	11,6
	SD	3,48	4,38	3,84	2,76	2,81	2,64
věk	rozsah	60-75	70-85	85-96	60-75	70-85	85-96
	M	67	78	83	68	78	85
	SD	4,6	4,8	8,2	4,7	4,7	3,9
n		126	124	60	140	172	114
ZELEENINA							
percentil	T-skór	60-75	70-85	85-96	60-75	70-85	85-96
97,72	70	20	19	20	21	21	18
93,32	65	18	18	16	20	19	17
84,13	60	16	15	15	18	17	15
69,15	55	14	14	13	16	15	14
50,00	50	13	12	12	15	14	13
30,85	45	12	11	10	13	12	11
15,87	40	10	9	9	12	11	9
6,68	35	9	8	8	10	9	8
2,28	30	8	6	6	8	7	6

Poznámka. M značí průměr; SD značí směrodatnou odchylku

3.2. Studie 2.

Nikolai T., Bezdicek O., Markova H., Stepankova H., Michalec J., Kopecek M., Hort J. Vyhnaek M.: Semantic Verbal Fluency Impairment Is Detectable in Patients with Subjective Cognitive Decline. Journal of Intenational Neuropsychological Society. in review. IF₂₀₁₄ = 2,963

Dosažení cíle (kap. II):

Výběr metodik k ověřování hypotéz, vývoj českých verzí, validační a normativní studie testů paměti a exekutivních funkcí.

Ověřit schopnosti testu verbální fluence detekovat kognitivní deficit u pacientů s mírnou kognitivní poruchou a u pacientů se subjektivním kognitivním poklesem.

Úvod:

Verbální fluence (VF) se dělí na fonemickou (FF) a sémantickou (SF) fluenci. V naší předchozí studii jsme prokázali, že SF Zelenina nesouvisí se vzděláním a je obtížnějším úkolem než SF Zvířata (Nikolai et al., 2015). Analyzovali jsme rovněž výkonnost zdravých osob v půlminutových intervalech FF I SF. SF fluence bývá postižena již ve fázi MCI a identifikuje osoby v riziku rozvoje AN. Možným vysvětlením je souvislost výkonu v SF s

aktivací oblastí temporálního laloku (Baldo, Schwartz, Wilkins, & Dronkers, 2006; Birn et al., 2010), který bývá postižen v relativně časně fázi AN. Pacienti se subjektivním kognitivním poklesem (Subjective Cognitive Decline) jsou definováni jako pacienti stěžující si na pokles své kognitivní výkonnosti a zároveň bez objektivně prokázaného kognitivního deficitu v neuropsychologických testech (Reisberg & Gauthier, 2008; B Schmand, Jonker, Hooijer, & Lindeboom, 1996). Tito pacienti jsou rovněž ve zvýšeném riziku rozvoje AN oproti populaci bez SCD. Cílem naší studie bylo ověřit schopnost testů SF odlišit pacienty s SCD a aMCI oproti zdravým kontrolám.

Metody:

Vyšetřili jsme 108 osob kontrolní skupiny (KS), 49 pacientů s aMCI a 61 subjektů s SCD. Všem byla administrována neuropsychologická baterie obsahující testy VF. Výsledky testů VF nebyly použity pro definici klinických skupin.

Výsledky:

KS a SCD se lišily pouze v subtestu SF Zelenina a to v intervalu 30-60 sekund (velikost efektu = 0,28; $p < 0,001$) a v celkovém skóru Zelenina (velikost efektu = 0,20; $p = 0,009$). KS a SCD skórovaly statisticky signifikantně výše než pacienti s aMCI ve všech měřítkách VF, všechny s velikostí efektu $> 0,29$; $p < 0,05$) (tab. 14). V ostatních testech neuropsychologické baterie se osoby s SCD lišily oproti KS v testu Opakování čísel pozadu a v Bostonském testu pojmenování, kde ovšem skórovali výše pacienti s SCD oproti KS.

Závěr:

SF Zelenina je jediným měřítkem, ve kterém skórovali pacienti s SCD hůře než KS. Protože je zároveň Zelenina relativně obtížným testem sémantické paměti, který v českém jazyce omezuje možnosti strategií generace slov v rámci kategorie a neumožňuje efektivní přepínání mezi subkategoriemi, jsou důvodné předpoklady pro skutečnost, že by SF Zelenina mohla být citlivým měřítkem úvodních fází kognitivního deficitu ještě v preklinické fázi neurodegenerativních onemocnění. Vzhledem k faktu, že SF aktivuje zejména oblasti temporálního laloku, je možné, že by mohla SF zelenina identifikovat pacienty se zvýšeným rizikem rozvoje AN, tuto skutečnost však bude nutné podpořit dalšími longitudinálními daty.

Tabulka 14. Rozdíly mezi skupinami ve skórech VF

VF score	NC			SCD			aMCI			NC vs SCD		SCD vs aMCI		NC vs aMCI	
	Md	M±SD	(min-max)	Md	M±SD	(min-max)	Md	M±SD	(min-max)	ES	p	ES	p	ES	p
A30	14	14.07±3.58	(5-25)	14	14.84±3.4	(10-24)	11	11.08±2.94	(5-19)	.08	.286	.52	<.001*	.39	<.001*
A60	8	8.24±3.8	(0-18)	9	8.31±3.4	(1-17)	5	5.20±2.32	(0-10)	.01	.862	.47	<.001*	.39	<.001*
Animals	22	22.31±5.92	(9-40)	23	23.15±5.83	(12-41)	17	16.29±4.04	(6-24)	.06	.458	.58	<.001*	.45	<.001*
Veg30	10	9.94±2.66	(3-20)	9	9.70±2.85	(3-17)	7	7.16±2.6	(3-13)	.05	.490	.43	<.001*	.44	<.001*
Veg60	4	4.31±2.24	(0-13)	3	3.00±1.96	(0-8)	2	1.90±1.61	(0-6)	.28	<.001*	.28	.003*	.51	<.001*
Vegetables	14	14.24±3.61	(3-24)	13	12.7±3.82	(5-21)	9	9.06±3.3	(3-16)	.20	.009*	.44	<.001*	.57	<.001*
K30	10	10.00±3.17	(2-19)	9	9.36±2.73	(3-15)	8	7.39±2.35	(3-12)	.09	.247	.33	<.001*	.38	<.001*
K60	6	6.34±3.02	(1-13)	6	6.25±2.38	(1-12)	4	4.76±2.49	(0-12)	.03	.723	.32	.001*	.30	<.001*
K total	16	16.34±5.22	(1-32)	15	15.61±4.53	(7-27)	12	12.14±4.14	(5-23)	.08	.297	.37	<.001*	.40	<.001*
P30	10	9.59±2.95	(3-20)	8	8.90±2.68	(2-17)	8	7.14±2.67	(1-12)	.11	.140	.30	.002*	.36	<.001*
P60	6	6.18±2.58	(1-14)	6	6.36±2.65	(1-12)	5	4.67±2.16	(0-13)	.03	.744	.32	.001*	.29	<.001*
P total	16	15.77±4.58	(7-28)	15	15.26±4.63	(6-26)	11	11.82±4.22	(4-25)	.05	.490	.36	<.001*	.39	<.001*

Legenda. Md = medián; M±SD = průměr±standardní odchylka; (min-max) = minimální-maximální hodnota skóre v testu; ES = velikost efektu; * signifikantní po Bonferroniho korekci pro vícenásobné srovnání; A30 zvířata interval 0 – 30, A60 zvířata interval 30 – 60, Veg30 Zelenina interval 0 – 30, Veg60 Zelenina interval 30 – 60, K30 písmeno K interval 0 – 30, K60 písmeno K interval 30 – 60, P30 písmeno P interval 0 – 30, P60 písmeno P interval 30 – 60.

3.3. Studie 3.

Vyhnaek M., Nikolai T., Andel R., Nedelska Z., Rubínová E., Marková H., Laczó J., Bezdicek O., Sheardova K., Hort J. (2014). Neuropsychological Correlates of Hippocampal Atrophy in Memory Testing in Nondemented Older Adults. Journal of Alzheimers Disease 42 Suppl 3, 81-90. IF₂₀₁₄ = 4,141

Dosažení cíle (kap. II):

Výběr metodik k ověřování hypotéz, vývoj českých verzí, validační a normativní studie testů paměti a exekutivních funkcí.

Zjistit, který paměťový test souvisí nejvíce s hipokampální dysfunkcí a zda je rozdíl mezi testy obsahujícími vybavení s vodítky oproti běžně používaným paměťovým testům.

Úvod:

Patofyziologické změny u Alzheimerovy nemoci (AN) v úvodních fázích nejčastěji zasahují hipokampus a hipokampální formaci, pravděpodobně společně s parietálním lalokem (Braak & Braak, 1991). Hipokampus hraje klíčovou roli v paměti a procesu učení a jeho narušení způsobuje poruchu deklarativní, zejména epizodické paměti. Proto se při diagnostice kognitivního deficitu při AN uplatňují testy epizodické paměti. Nejčastěji se jedná o verbální testy na seznam slov, jako je Paměťový test učení (AVLT). V neverbální oblasti je oblíbenou metodou pro zjištění poruchy epizodické paměti oddálené vybavení Reyovy Osterriethovy komplexní figury (ROCF). Běžné paměťové testy ovšem nedokáží dobře rozlišit mezi poruchou paměti hipokampálního typu a poruchou paměti na hipokampu nezávislou. Proto byly vyvinuty testy obsahující k hipokampální dysfunkci specifický proces vybavení s vodítky, které dokáží mezi typem poruchy paměti lépe diferenciovat (Collie & Maruff, 2000; Snyder et al., 2011), jako jsou testy na vybavení s nápovědou Free and Cued Selective Reminding test (FCSRT, Buschke, Sliwinski, Kuslansky, & Lipton, 1997), Enhanced Cued Recall (ECR, zkrácená verze FCSRT). Existují studie prokazující klinickou užitečnost těchto specifických testů pro odhalení osob s rizikem rozvoje AN (Auriacombe et al., 2010; Grober, Lipton, Hall, & Crystal, 2000; Grober, Ocepek-Welikson, & Teresi, 2009).

Předpokládá se, že porucha paměti je u osob v riziku rozvoje AN přítomná nejen ve fázi MCI, ale již v preklinických stádiích. Může být důsledkem již probíhajících patofyziologických změn v oblasti hipokampů. Testy obsahující vybavení s vodítky by měly být citlivější metodou pro odhalení počínajících změn v hipokampech než běžně používané testy paměti. Porovnání výše zmíněných technik spolu s volumetrickými koreláty atrofie hipokampů dosud nebylo provedeno.

Metody:

Celkem 56 starších osob bez syndromu demence (30 s aMCI a 26 zdravých osob kontrolního souboru KS) podstoupilo komplexní neuropsychologické vyšetření obsahující z paměťových testů ECR – test s vybavením s vodítky, AVLT, LM a ROCFT.

Dále byli všechny osoby vyšetřeny pomocí 1,5T MR zobrazení mozku, které sloužilo ke stanovení jejich celkového intrakraniálního objemu (eTIV) spolu s pravým a levým hipokampem, jejichž objem byl ohodnocen kvantitativně za pomoci FreeSurfer (verze 4.4.0). Pro nenormální rozdělení dat jsme použili Spearmanovy parciální korelace s eliminací efektu věku.

Výsledky:

Našli jsme středně silné korelace ($\rho = 0,3-0,5$, $p \leq 0,05$) mezi volenem hipokampů a skóry RAVLT, pokus 1–5, RAVLT skórem retence, ECR volné vybavení a celkové vybavení (po nápovědě) a ROCFT vybavení po 3 minutách. Nalezli jsme střední korelaci objemů hipokampů s celkovým skóre učení v testu AVLT (výsledky pro levý a pravý hipokampus: AVLT 1-5, $r_L = 0,414$, $r_R = 0,281$), s pátým pokusem v učení první sady (AVLT 5, $r_L = 0,501$, $r_R = 0,314$), s oddáleným vybavením (AVLT 30, $r_L = 0,514$, $r_R = 0,431$), s vybavením v testu ECR (volné vybavení: $r_L = 0,442$, $r_R = 0,415$ a celkové vybavení: $r_L = 0,356$, $r_R = 0,334$) a s reprodukcí v testu ROCF ($r_L = 0,427$, $r_R = 0,488$). Korelace s vybavením v prvním pokusu AVLT nebyly signifikantní (AVLT 1, $p = 0,14$ a $0,08$ pro levý a pravý hipokampus). Celkový intrakraniální objem (eTIV) nekoreloval s žádným z paměťových testů (všechna $p > 0,10$) (tab. 15).

Závěr:

Test ECR má shodnou korelaci v oblasti volného vybavení jako testy AVLT a ROCFT s objemem pravého i levého hipokampu. Korelace mezi hipokampálními volumy a celkovým vybavením v testu ECR nebyla lepší v porovnání s volným vybavením ve všech třech paměťových testech. Celkové vybavení v ECR nemělo vyšší korelace než testy na volné vybavení ať verbální (RAVLT) či neverbální (ROCFT). Nepotvrdili jsme tedy vyšší korelaci výsledků testu ECR oproti běžně používaným paměťovým testům s atrofií pravého či levého hipokampu. Domníváme se, že příčinnou by mohl být významný efekt stropu, který obsahuje zejména skór celkového vybavení v testu ECR.

Tabulka 15: Neparametrické parciální korelace – Spearman rho: kontrolované pro vliv věku

	AVLT 1	AVLT 5	AVLT 1-5	AVLT 30	ECR - FR	ECR - TR	ROCF-R	ROCF-C	HPC - L	HPC - R
AVLT 5	0,520 ***									
AVLT 1-5	0,722 ***	0,922 ***								
AVLT 30	0,448 ***	0,854 ***	0,791 ***							
ECR – FR	0,377 **	0,656 ***	0,601 ***	0,752 ***						
ECR - TR	0,104 ns	0,605 ***	0,476 ***	0,628 ***	0,640 ***					
ROCF-R	0,210 ns	0,701 ***	0,611 ***	0,718 ***	0,768 ***	0,622 ***				
ROCF-C	0,044 ns	0,266 ns	0,245 ns	0,322 *	0,205 ns	0,194 ns	0,403 **			
HPC – L	0,242 ns	0,501 ***	0,414 **	0,514 ***	0,442 ***	0,350 **	0,427 **	0,410 **		
HPC – R	0,203 ns	0,314 **	0,281 *	0,431 ***	0,415 **	0,334 **	0,408 **	0,357 **	0,739 ***	
eTIV	-0,170 ns	0,026 ns	0,025 ns	-0,033 ns	0,116 ns	0,227 ns	0,134 ns	-0,012 ns	-0,323 *	-0,219 ns

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

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

3.4. Studie 4.

Štěpánková, H., Nikolai, T., Lukavský, J., Bezdíček, O., Vrajová, M., & Kopeček, M. (2015). Mini-Mental State Examination – česká normativní studie [Mini-Mental State Examination – Czech normative study]. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 78/111(1), 57–63. IF₂₀₁₄ = 0,165

Dosažení cíle (kap. II):

Výběr metodik k ověřování hypotéz, vývoj českých verzí, validační a normativní studie screeningových metod.

Úvod

Mini-Mental State Examination (MMSE) je pravděpodobně nejrozšířenějším screeningovým testem kognice. Využívá se v klinické i výzkumné praxi, v českém prostředí má klíčovou roli při preskripci tzv. kognitiv, tedy léků ovlivňujících kognitivní funkce pacientů s neurodegenerativními onemocněními. Ačkoliv pro syndrom MCI nemá optimální hodnoty specificity a senzitivity, využívá se pro orientační hodnocení tíže kognitivní poruchy. Během let používání metody se ukázalo, že skóre MMSE je závislý na věku a vzdělání a je tedy vhodné využívat normy zohledňující demografické charakteristiky. Hraniční skóre pro poruchu kognice bývá dle řady studií 24 či méně bodů (Folstein, Folstein, McHugh, & Fanjiang, 2001; Folstein, Robins, & Helzer, 1983). Klasifikace poruch dle získaného celkového skóru není zcela jednotná, např. Tombaugh a McIntyre (Tombaugh & McIntyre, 1992) uvádí: bez kognitivní poruchy 24–30 bodů, mírná porucha 18–23, závažná porucha 0–17 bodů.

Tombough a McIntyre zároveň doporučují, aby byla metoda užívána pouze u lidí s minimálním vzděláním 8 let základní školy, a nikoli u osob bez základního vzdělání. V ČR se za normální považuje výsledek 27–30 bodů; za hraniční skóre, suspektní pro mírnou kognitivní poruchu je považováno skóre 25–26 bodů; pásmo 24–18 bodů se klasifikuje jako úroveň lehké demence, 17–6 bodů středně těžká a méně než 6 bodů těžká demence. Toto rozdělení však není doprovázeno adekvátní normativní studií, ale je pouze přejaté ze zahraničních doporučení. Cílem naší studie je kromě standardizace české verze MMSE prezentace normativních dat pro osoby od 60 let věku získaných na populaci seniorů v ČR.

Metody:

Nábor probíhal do předem daných kategorií stratifikovaných dle věku (5leté intervaly, 60, 65, 70, 75, 80 a nad 85 let), pohlaví a vzdělání (s maturitou či s vyšším vzděláním; bez maturity). Na výzvu reagovalo celkem cca 580 osob, z nichž bylo po úvodním kontaktu, ověření splnění kritérií a dokončení protokolu vyšetřeno 568 osob.

Všichni účastníci byli vyšetřeni komplexní baterií testů včetně MMSE. Z celkového počtu 568 vyšetřených osob ve věku 60–98 let, byla do konečné analýzy zařazena data od 540 osob. V rámci původního souboru byla aplikována vylučovací kritéria na základě výkonů v testech, jež mohly být ovlivněny nediodagnostikovanou kognitivní či afektivní poruchou. Tato vylučující kritéria byla: výkon horší než 2 SD od průměru skupiny ve dvou kognitivních testech nebo v jednom kognitivním testu a zároveň skóru v Geriatrické škále deprese (GDS15) či v Dotazníku funkčního stavu (FAQ) ≥ 10 bodů. Kognitivními testy určujícími inkluzivní kritéria do finálního souboru byl Test cesty (TMT, část B), test verbální fluence (měřený kompozitním skórem z testů sémantické fluence zvířata a fonémické fluence) a Filadelfský test verbálního učení czP(r)VLT-12 (kompozitní skór – součet pokusů 1–5 (index kapacity učení) a oddálené vybavení (index retence)). Po aplikaci těchto kritérií se soubor zmenšil na 547 vyšetřených osob, nicméně u dalších 7 osob byla zjištěna nekompletní data od administrátorů, finální soubor čítal 540 osob.

Výsledky:

Vliv věku: Zjistili jsme statisticky významný vliv věku na celkový skór v MMSE (Pearson $r = -0,308$; $p < 0,001$). Při rozdělení souboru na dvě věkové kategorie 60–74 a 75+ let je vliv věku patrný, průměrný výsledek v MMSE ve starší skupině je o 0,88 bodu horší ($t(520,8) = 5,73$; $p < 0,001$; Cohenovo $d = 0,50$).

Vliv vzdělání: Vzdělání má významný vliv na výkon v MMSE, lidé s vyšším vzděláním skórují o 0,79 bodu výše ($t(533,9) = 5,03$; $p < 0,001$; Cohenovo $d = 0,43$).

Vliv pohlaví: pohlaví nemá vliv na výkon v MMSE. Celkové srovnání ukazuje minimální rozdíly mezi muži a ženami (po zpětné transformaci: průměr muži = 27,88; průměr ženy = 27,95; $t(527,7) = 0,43$; $p = 0,668$; Cohenovo $d = 0,04$).

Analýza rozptylu pro pohlaví, vzdělání a věk ukazuje, že vliv vzdělání i věku je aditivní: oba faktory významně ovlivňují výkon v MMSE (věk: $F(1, 532) = 34,76$; $p < 0,001$, vzdělání: $F(1, 532) = 27,27$; $p < 0,001$), jejich interakce není statisticky významná ($F(1, 536) = 1,15$; $p = 0,284$). Efekt pohlaví ani ostatní interakce nebyly statisticky významné ($F(1, 532) < 1,25$, všechna $p > 0,250$).

Závěr:

Studie poskytuje poprvé rozsáhlá normativní data pro českou standardní verzi MMSE na osobách vyššího věku (tab. 16). Podrobně analyzuje vliv demografických proměnných, jako jsou věk, vzdělání a pohlaví a dokumentuje techniky po odečtení jejich vlivu na výkon v MMSE.

Tabulka 16. Percentilová tabulka pro skóry MMSE v 4 skupinách dle věku a vzdělání

Věk	Mladší (60–74)		Starší (75 a víc)	
Vzdělání	nižší	vyšší	nižší	vyšší
Percentil MMSE				
95	30	30	29	30
90	30	30	29	30
85	30	30	29	29
80	29	30	28	29
75	29	29	28	29
70	29	29	28	29
65	28	29	27	29
60	28	29	27	28
55	28	29	27	28
50	28	28	27	28
45	28	28	26	27
40	27	28	26	27
35	27	28	26	27
30	27	28	26	27
25	26	27	25	26
20	26	27	25	26
15	25	27	24	25
10	25	26	23	25
5	24	26	22	24

3.5. Studie 5.

Rubínová E., Nikolai T., Marková H., Šiffelová K., Laczó J., Hort J., Vyhnálek M. (2014). Clock Drawing Test and the diagnosis of amnesic mild cognitive impairment: Can more detailed scoring systems do the work? Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 36(10), 1076–1083. IF₂₀₁₄ = 2,083

Dosažení cíle (kap. II):

1. Výběr metodik k ověřování hypotéz, vývoj českých verzí, validační a normativní studie screeningových metod.

Úvod:

Test hodin je celosvětově jedním z nejpoužívanějších screeningových testů kognice. Jeho výhodou je zejména krátká doba administrace a jednoduchost vyhodnocení metody. Vzhledem k preklinickým a prodromálním stádiím neurodegenerativních onemocnění však nedosahuje uspokojivé míry senzitivity a specifity pro syndrom MCI.

Existuje mnoho skórovacích systémů testu hodin, od jednoduchých po složité. V této studii bylo naším cílem porovnat psychometrické charakteristiky Testu hodin pro tři skórovací systémy. Vybrali jsme dva komplexní 18 bodové systémy, Babinsův a Cohenův a standardně využívaný šestibodový systém dle Shulmana. Zároveň jsme zjišťovali jejich schopnost detekce kognitivního deficitu u pacientů s aMCI a to samostatně a v kombinaci s testem MMSE.

Metody:

Administrovali jsme Test hodin jako součást neuropsychologické baterie 48 pacientům s aMCI a 26 zdravým kontrolám. Výsledky Testu hodin byly hodnoceny zaslepeně třemi různými neuropsychology a byly vypočítány hodnoty shody mezi pozorovateli. Použili jsme adaptovaný Cohenův a Babinsův systém na Test hodin s předkresleným kruhem a Shulmanův systém. Dále jsme vypočítali hodnoty senzitivity a specifity pro jednotlivé skórovací systémy a to i při použití MMSE jako prediktoru kognitivního deficitu pro diagnózu aMCI.

Výsledky:

Skóry v testu hodin vykazovaly silnou konvergenční validitu ($r = 0,84 - 0,87$) a slabě korelovalo s testem globální kognice MMSE ($r = 0,23 - 0,31$).

Shoda mezi hodnotiteli byla dostatečná pro všechny skórovací systémy: velmi vysoká u nejdetailejšího Babinsova (Babins et al., 2008) a Cohenova systému (Cohen et al., 2000) ($r = 0,91$ a $r = 0,89$) a vysoká u kratšího Shulmanova systému (Shulman et al., 1993) ($r = 0,80$).

Plocha pod ROC křivkou byla 0,67 (95% CI(interval spolehlivosti) [0,55, 0,80], $p = 0,014$) u Babinsova systému, 0,71 (95% CI[0,59, 0,83], $p = 0,003$) u Cohenova systému, a 0,67 (95% CI[0,54, 0,80], $p = 0,016$) u Shulmanova systému. Při porovnání všech tří skórovacích systémů vykazoval Cohenův systém nejvyšší celkovou přesnost (0,73) a PPV (pozitivní prediktivní hodnotu) (0,85) a nejspokojivější kombinaci sensitivity (62,5%) a specificity (76,9%) a to při cut-off skóre 14 bodů. Cohenův systém jsme proto vybrali pro analýzu schopnosti detekce kognitivní poruchy u pacientů s aMCI v kombinaci s MMSE. Plocha pod ROC křivkou byla 0,84 (95% CI[0,75, 0,93], $p < 0,001$) a nejspokojivější kombinace sensitivity (85,4%) a specificity (69,2%) byla pro cut-off skóre 43. (tab. 17)

Závěr:

Všechny skórovací systémy vykazovaly vysokou konvergenční validitu a vysokou míru shody mezi hodnotiteli. V souladu s našimi očekáváními jsme našli nejlepší kombinaci sensitivity a specificity u nejkompaktnějších systémů Babinsova (Babins, Slater, Whitehead, & Chertkow, 2008) a Cohenova (Cohen, Ricci, Kibby, & Edmonds, 2000) ve srovnání s krátkým skórovacím systémem dle Schulmana (Shulman, 2000). Prokázali jsme lepší psychometrické vlastnosti kombinovaného skóre CDT + MMSE ve srovnání se skóre CDT pro screening pacientů s aMCI.

Tabulka 17. Cut-off skóry pro skórovací systém CDT a kombinace CDT plus MMSE

Výsledky CDT a CDT plus MMSE

Skórovací systém	Cut-off	Sensitivita	Specifická
CDT/Babins et al. (2008)	15.5	95.8%	14.6%
	14.5	81.3%	27.1%
	13.5	64.6%	43.8%
	12.5	45.8%	68.8%
	11.5	33.3%	83.3%
CDT/Cohen et al. (2000)	16.5	87.5%	12.5%
	15.5	70.8%	39.6%
	14.5	62.5%	62.5%
	13.5	43.8%	75.0%
	12.5	29.2%	85.4%
MMSE	29.5	87.5%	31.3%
	28.5	72.9%	56.3%
	27.5	52.1%	77.1%
	26.5	39.6%	87.5%
MMSE + CDT/Cohen et al. (2000)	45.5	91.7%	22.9%
	44.5	87.5%	37.5%
	43.5	85.4%	43.8%
	42.5	72.9%	66.7%
	41.5	50.0%	77.1%
	40.5	37.5%	83.3%
MMSE + CDT/Babins et al. (2008)	44.5	93.8%	18.8%
	43.5	87.5%	27.1%
	42.5	83.3%	43.8%
	41.5	77.1%	56.3%
	40.5	66.7%	75.0%
	39.5	43.8%	77.1%

Legenda: CDT = Clock Drawing Test; MMSE = Mini-Mental State Examination

4. Diskuse

4.1. Diskuse výsledků studií 1.–2.

První dvě studie se věnují VF a představují normativní data pro českou populaci starších osob a validační studii na pacientech s SCD a MCI.

Ve studii **Testy verbální fluence, česká normativní studie pro osoby vyššího věku jsme u FF** potvrdili významný vliv vzdělání a věku, což je v souladu se zahraničními studiemi (Acevedo et al., 2000; Crossley, D'Arcy, & Rawson, 1997; Elias et al., 1997; Fillenbaum et al., 2001; Gladsjo et al., 1999; Kavé, 2005; Kosmidis et al., 2004; Lucas et al., 2005; Tombaugh et al., 1999; Troyer, 2000). Naopak jsme nepotvrdili vliv pohlaví na výkonnost v testech FF. Časová analýza přináší potvrzení toho, že v první půlminutě je generace slov vyšší než v druhé půlminutě u všech použitých hlásek. Jednotlivé hlásky K, P, S se od sebe lišily pouze mírně, nejvíce slov osoby generovaly od hlásky K, přestože byla na počátku zkoušky. Charakteristiky výkonů v produkci slov od jednotlivých hlásek se od sebe však liší pouze minimálně. Souběžnou validitu jsme zjišťovali pomocí korelace testu VF s dalšími kognitivními testy v neuropsychologické baterii.

FF korelovala s testy exekutivních funkcí a paměti středně silně. Domníváme se, že středně silná korelace s TMT-B a testem paměti czP(r)VLT-12 může být způsobena tím, že FF je považována stejně jako TMT-B za test převážně exekutivních funkcí, a tedy aktivuje funkce frontální oblasti (Baldo et al., 2006; Birn et al., 2010; Gourovitch et al., 2000; Henry & Crawford, 2004). Exekutivní funkce však mají vliv i na výkonnost v testech paměti, zejména zhoršují vybavnost materiálu a strategii jeho uložení (Duff, Schoenberg, Scott, & Adams, 2005; Higginson et al., 2003). Předpokládáme však, že FF aktivuje více složek kognice a zachycuje tedy i oblasti kognice jinými zkouškami v naší baterii nepostihnuté. V SF v kategorii zvířata jsme našli silný vliv věku a vzdělání na výkon v testu podobně jako Tombaugh (Tombaugh et al., 1999). Naopak vliv pohlaví se neukázal být klíčovým, což je v souladu s jinou studií (Brickman et al., 2005). V časové analýze prokazujeme, že značně vyšší výkon v SF zvířata mají zdravé osoby v prvních 30 sekundách testu. SF kategorie zvířata silně korelovala s TMT-B a středně silně, podobně jako FF, s testem paměti czP(r)VLT-12. Domníváme se, že výkonnost v testu SF zvířata je charakterizována schopností úspěšně přepínat mezi subkategoriemi (Troyer, Moscovitch, Winocur, Alexander, & Stuss, 1998), a je tedy podmíněná kromě uchované sémantické paměti (vazba s czP(r)VLT-12) i exekutivními funkcemi v oblasti schopnosti změny nastavení stejně, jako je tomu v TMT-B. SF zelenina se významně lišila od všech ostatních zkoušek VF zejména v tom, že

jsme zde neprokázali významný efekt vzdělání. Naopak zde byl potvrzen významný vliv věku a pohlaví na výkon v testu. Ženy v testu skórovaly lépe než muži, což je v souladu s jinou studií (Marra, Ferraccioli, & Gainotti, 2007). SF zelenina nejvíce korelovala, a sice středně silně, s testem paměti czP(r)VLT-12. Vzhledem k tomu, že je zelenina sémantickou kategorií s omezeným počtem zástupců, je zde tedy znemožněno mnohonásobné přepínání mezi subkategoriemi. Domníváme se proto, že by zelenina mohla být zkouškou, která je na rozdíl od ostatních použitých zkoušek VF více definována paměťovými než exekutivními funkcemi (tedy čistěji funkcí mediálních temporálních, než frontálních oblastí). Díky tomu může zelenina sloužit jako citlivější zkouška k identifikaci osob s časným narušením funkcí mediálních temporálních oblastí než zvířata a FF.

Na normativní studii VF jsme navázali validační studií **Semantic Verbal Fluency Impairment Is Detectable in Patients with Subjective Cognitive Decline** s úmyslem potvrdit charakteristiky SF Zelenina jako zkoušky, která může souviset s kognitivními obtížemi u osob ve zvýšeném riziku rozvoje AN. Prokázali jsme oslabení SVF Zelenina u pacientů s SCD, v jiných částech VF toto oslabení nebylo detekováno. Toto oslabení bylo způsobeno zejména poklesem vybavení slov v intervalu 30-60 sekund. Tyto naše výsledky jsou v souladu se studii prokazujícími deficit SF již v preklinických a prodromálních stádiích AN (Clark et al., 2009; Murphy, Rich, & Troyer, 2006). Vysvětlením by mohla přinést teorie sémantických sítí, kdy Lerner, Ogrocki, and Thomas (Lerner, Ogrocki, & Thomas, 2009) poukázali, že sémantická síť je signifikantně změněna na kontinuu od normálního stárnutí po demenci při AN a její dysfunkce se projevuje deficitem v SF spíše než FF (Monsch et al., 1992).

V SF jsme našli deficit u SCD pouze v kategorii Zelenina a nikoliv v kategorii Zvířata, ačkoliv ve fázi MCI byly postiženy obě kategorie. Vysvětlením může být skutečnost, že pacienti jsou v různé fázi onemocnění postiženy v různých specifických typech kategorií SF (Garrard, Patterson, Watson, & Hodges, 1998; Gonnerman, Andersen, Devlin, Kempler, & Seidenberg, 1997). Garrard et al. (1998) rozlišuje dvě kategorie, “přirozené” a “artefakty”. Tzv. “artefakty” jsou postiženy rovnoměrně během stadia onemocnění a průběh hloubky jejich postižení je lineární, zatímco “přirozené” kategorie jsou postiženy v časném stadiu onemocnění, v pozdějších stádiích však zůstávají relativně zachovány oproti “artefaktům” (Gonnerman et al., 1997). Naše výsledky naznačují, že kategorie Zelenina pravděpodobně reprezentuje spíše kategorii “Artefaktů” a je tak postižena dříve než širší a “přirozená” kategorie “Zvířata”.

Dalším možným vysvětlením je teorie exekutivního deficitu, který se spolupodílí na deficitu u SF. Exekutivní funkce bývají zodpovědné za tzv. “přepínání” mezi subkategoriemi dané kategorie, které umožňuje generovat větší počet slov změnou sémanticky podřízených kategorií (například u zvířat přepínat mezi domácími zvířaty jako jednou subkategorií a zvířaty v ZOO jako další subkategorií). Sémantická paměť bývá zodpovědná za procesu “shlukování”, který zajišťuje naplnění jednotlivých subkategorií (Bertola et al., 2014). Lanting, Haugrud, and Crossley (Lanting, Haugrud, & Crossley, 2009) pozorovali větší používání “shlukování” a menší schopnost “přepínání” mezi subkategoriemi u SF jako výsledek normálního stárnutí. U FF tento efekt nebyl pozorován (D. L. Hughes & Bryan, 2002). SF “Zelenina” ze své podstaty neumožňuje efektivní “přepínání” mezi subkategoriemi oproti SF Zvířata, neboť je příliš sémanticky úzkou a jednoznačnou kategorií, je tak pravděpodobně v přímějším vztahu s funkcí sémantické paměti, která je postižena již v časných stádiích AN. Také Price et al. (Price et al., 2012) prokazuje u pacientů s aMCI produkci menšího počtu “shluků” než u zdravých kontrol.

Dále naše výsledky prokazují uspokojivou diskriminativní validitu všech měřítek VF pro detekci pacientů s aMCI a to i v jednotlivých časových intervalech, tedy první a druhé půlminutě testu. Tyto výsledky jsou v souladu s již publikovanými studiemi (Fernaes & Almkvist, 1998; Lamar, Price, Davis, Kaplan, & Libon, 2002; Weakley & Schmitter-Edgecombe, 2014).

4.2. Diskuse výsledku studie 3.

Ve studii **Neuropsychological Correlates of Hippocampal Atrophy in Memory Testing in Nondemented Older Adults** jsme se zabývali souvislostí výkonu ve třech paměťových testech, dvou klinicky rutinně používaných testech verbální (AVLT) a neverbální (ROCFT) paměti a testu ECR obsahujícího vybavení s vodítky, s atrofií pravého a levého hipokampu. Na skupině pacientů bez syndromu demence jsme zkoumali, který z testů nejlépe odráží hipokampální atrofii, která je specifická pro úvodní stádium AN. Všechny paměťové testy korelovali středně silně s objemem hipokampů ve fázi volného vybavení. Test ECR neměl lepší charakteristiky než rutinně používané testy AVLT a ROCFT. Ve fázi celkového vybavení a tedy při použití vybavení s vodítky dokonce koreloval s atrofií hipokampů méně než ve fázi volného vybavení. Tyto výsledky doplňují informace studie Sarazina et al. (Sarazin et al., 2010), kteří konstatovali středně silnou korelaci s atrofií hipokampů u pacientů s demencí při AN s testem FCSRT vycházejícího ze stejných principů jako ECR, kde ovšem chybí srovnání s výsledky jiných testů paměti. V předchozích studiích byla nalezena vyšší specifická testů obsahujících vybavení s vodítky k detekci hipokampálních poruch paměti díky své schopnosti omezit vliv pozornosti a strategie během procesu učení a vybavování (Buschke et al., 1997; Dubois et al., 2007). U pacientů s demencí byla schopnost těchto testů diskriminovat mezi AN a jinými demencemi prokázána (Pasquier & Grymonprez, 2001), v české populaci na naší studii Urbanové et al. (Urbanova et al., 2014), nicméně nebyla jednoznačně prokázána u nedementní populace (Carlesimo, Perri, & Caltagirone, 2011). Co se týče souvislostí s objemem hipokampů, předchozí studie našly středně silné korelace mezi celkovým vybavením v testu FCSRT a objemem levého hipokampu (Sarazin et al., 2010), či objemem obou hipokampů (Deweert et al., 1995) u pacientů s AN. Volné vybavení v těchto studiích s objemem hipokampů nebyly signifikantní. V Sarazinově studii (Sarazin et al., 2010) byla nalezena korelace jak volného tak i celkového vybavení v testu FCSRT s objemem hipokampálního pole CA1, který je považován za specifičtější pro paměťové funkce, než celkový hipokampální objem (Mueller, Chao, Berman, & Weiner, 2011). U testu ECR jsme v naší studii našli výrazný efekt stropu, kdy většina zdravých kontrol a velká část pacientů s aMCI po poskytnutí nápovědy dosáhla maximálního počtu bodů. Obdobně podobný efekt stropu lze nalézt i u studií s testem FCSRT (Grober, Merling, Heimlich, & Lipton, 1997).

4.3. Diskuse výsledků studií 4.–5.

Další dvě studie představují normativní a validační studie screeningových testů kognice. V práci **Mini-Mental State Examination – česká normativní studie u starších osob** jsme předložili dosud nejkvalitnější údaje k rozložení skóre MMSE v běžné české populaci starších osob. Zešíkmená distribuce skóre s výrazným efektem stropu odpovídá nálezům ostatních normativních studií stejně jako nalezená vyšší variabilita skóre u vyšších věkových pásem (Crum, Anthony, Bassett, & Folstein, 1993). Rovněž v souladu s těmito studii zjišťujeme vyšší variabilitu skóre u vyšších věkových kategorií.

Naše výsledky potvrdily závislost skóre MMSE na věku i vzdělání v české seniorské populaci. Současně ukázaly, že vliv pohlaví na skóre MMSE je zanedbatelný. Pro klinickou praxi bude nutné ověřit psychometrické vlastnosti hraničních skóre reflektujících závislost na věku a vzdělání ve vztahu ke klinickým skupinám, jako je mírná kognitivní porucha nebo syndrom demence u Alzheimerovy nemoci.

MMSE je nejužívanější screeningovou metodou pro zjištění kognitivního stavu v ČR. Užívají ji lékaři, zdravotní sestry, psychologové, někdy i sociální pracovníci. Ovšem, často bez standardního zadání a vyhodnocení, a také bez povědomí o tom, že test je citlivý k věku a vzdělání. Skóre 30 u vysokoškolsky vzdělaného člověka nemusí nutně znamenat, že není přítomna kognitivní porucha (Hoops et al., 2009). MMSE je validním testem kognice, nicméně již původní autoři zdůraznili, že není možné jím nahradit kompletní klinické hodnocení při stanovování finální diagnózy pacienta (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975). MMSE je pouze funkčním měřítkem kognitivní výkonnosti pacienta s podezřením na kognitivní deficit a je nezbytné takové vyšetření doplnit vyšetřením lékařským i zobrazovacím.

V poslední zde prezentované práci **Clock Drawing Test and the diagnosis of amnesic mild cognitive impairment: Can more detailed scoring systems do the work?** jsme představili rozlišovací charakteristiky tří skórovacích systémů pro hodnocení Testu hodin. Skórovací kritéria komplexních systémů dle Cohena (Cohen et al., 2000) i Babinse (Babins et al., 2008) jsou podrobně a jednoznačně popsána a jejich použití zabere stejné množství času, jako u krátkého systému dle Shulmana (Shulman, 2000). Prokázali jsme, že komplexnější systémy skórování testu hodin mají ve srovnání s krátkou škálou hodnocení vyšší senzitivitu i specifitu pro rozlišení mezi skupinami jedinců s mírnou kognitivní poruchou a zdravými. Ve srovnání s MMSE byla u testu hodin nižší pouze senzitivita. Jako celkově přesnější se ukázala kombinace skóre testu hodin s MMSE, která výrazně zvyšuje

senzitivitu při zachování uspokojivé specifity. Srovnání s výsledky jiných studií jsou obtížné vzhledem k přísnějšímu výběru populace (nepracovali jsme s kombinací pacientů s MCI a demencí) i použitým skórovacím systémem (Cohenův nebyl dříve použit u dospělé populace). Hodnoty senzitivity a specifity jsou ve studiích, které evaluovaly kombinované skóry MMSE a testu hodin s použitím 10bodového skórování, odlišné: Ladeira, Diniz, Nunes a Forlenza (Ladeira, Diniz, Nunes, & Forlenza, 2009) uvádějí senzitivitu 19 % a specifitu 97 %, Cacho et al., (Cacho et al., 2010) uvádějí senzitivitu 76 % a specifitu 77 %. Naše výsledky se v této kombinaci s použitím detailnějšího systému ukazují jako vhodnější. Výsledky naší studie ukazují, že použití samostatného Testu hodin nebo MMSE je pro screening MCI nevhodné, kombinace skóre detailního hodnotícího systému testu hodin s MMSE však výrazně zvyšuje senzitivitu. Psychometrické hodnoty kombinovaných skóre se v naší studii dokonce ukázaly jako vhodnější, než při použití Cambridgeského Kognitivního testu (senzitivita 64 % a specifita 88 %; (Nunes et al., 2008)). V kontextu komplexnějších screeningových testů se však stále jako nejpřesnější metoda ukazuje Montrealský kognitivní test (senzitivita 90 % a specifita 87 %; (Nasreddine et al., 2005)).

5. Závěry

5.1. Shrnutí závěrů studií

Naše studie dosáhli následujících cílů:

Studie 1

- předkládá české odborné veřejnosti první normativní data u starších osob pro fonemickou (písmena K, P, S) i sémantickou (kategorie Zvířata a Zelenina) verbální fluenci.
- prezentována jsou normativní data v dvou časových intervalech 0-30 sekund a 30-60 sekund.

Studie 2

- zjišťuje, že pacienti se subjektivním kognitivním poklesem (SCD) skórují níže v testu sémantické verbální fluence Zelenina než věkově vázané kontroly.
- testy verbální fluence rozlišují mezi skupinou osob bez kognitivního deficitu a skupinou pacientů s amnestickou mírnou kognitivní poruchou (aMCI) ve všech zkoumaných parametrech i volbou časových epochách (0-30 sekund a 30-60 sekund).

Studie 3

- prezentuje významné korelace mezi objemem hipokampů a jednotlivými testy na paměť (ECR, RAVLT, ROCFT) u aMCI.
- přináší informaci, že test ECR obsahující vybavení s vodítky se v korelaci s objemem hipokampů neliší od běžně používaných testů verbální i neverbální paměti (RAVLT a ROCFT).

Studie 4

- předkládá odborné obci česká normativní data pro nejčastěji používaný screeningový test kognice MMSE v klinické neuropsychologii;
- přináší oficiální českou verzi testu MMSE a sjednocuje jeho administraci v ČR.

Studie 5

- porovnává psychometrické charakteristiky dvou komplexních a nejrozšířenějšího krátkého skórovacího systému Testu hodin.
- přináší informace o senzitivě a specifitě skórovacích systémů v Testu hodin pro detekci aMCI samostatně i v kombinaci s MMSE.

Doporučuje pro klinickou praxi jako nejcitlivější systém Cohenův komplexní systém hodnocení Testu hodin.

5.2. Dosažené cíle vzhledem k hypotézám

Hypotéza č.1: V první studii jsme potvrdili naši hypotézu, že testy verbální fluence u starších osob významně souvisí se vzděláním a věkem, s výjimkou SF Zelenina, která souvisela s věkem a pohlavím, proto jsme její normativní data předložili samostatně.

Hypotéza č.2: Potvrdili jsme náš předpoklad, že sémantická verbální fluence dokáže odlišit pacienty se subjektivním kognitivním poklesem od zdravých kontrol.

Hypotéza č.3: Nepotvrdili jsme, že test ECR obsahující vybavení s vodítky odráží lépe hipokampální dysfunkci než testy verbální paměti (AVLT) i neverbální paměti (ROCFT), korelace byly shodné pro všechny testy paměti

Hypotéza č.4: Potvrdili jsme, že výkon starších osob v nejpoužívanějším screeningovém testu kognice Mini-Mental State Examination (MMSE) významně souvisí s věkem a vzděláním. Proto pro klinickou praxi doporučujeme místo cut-off skóreů používat námi prezentovaná normativní data a psychometricky stanovené cut-off skóre pro detekci demence v jednotlivých věkových a vzdělanostních pásmech.

Hypotéza č.5: Prokázali jsme, že Test hodin dokáže identifikovat pacienty s amnestickou mírnou kognitivní poruchou pomocí detailních skórovacích systémů lépe než pomocí běžných, méně detailních postupů. Nejlepší psychometrické charakteristiky měl Cohenův skórovací systém, který doporučujeme pro užití v klinické praxi ideálně v kombinaci s MMSE.

Literatura

- Acevedo, A., Loewenstein, D. A., Barker, W. W., Harwood, D. G., Luis, C., Bravo, M., ... Duara, R. (2000). Category fluency test: normative data for English- and Spanish-speaking elderly. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 6(7), 760–9.
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's and Dementia*, 7, 270–279.
- Amariglio, R. E., Becker, J. A., Carmasin, J., Wadsworth, L. P., Lorus, N., Sullivan, C., ... Rentz, D. M. (2012). Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal older individuals. *Neuropsychologia*, 50(12), 2880–6.
- Amariglio, R. E., Townsend, M. K., Grodstein, F., Sperling, R. A., & Rentz, D. M. (2011). Specific subjective memory complaints in older persons may indicate poor cognitive function. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(9), 1612–7.
- Auriacombe, S., Helmer, C., Amieva, H., Berr, C., Dubois, B., & Dartigues, J. F. (2010). Validity of the free and cued selective reminding test in predicting dementia: The 3C study. *Neurology*, 74(22), 1760–1767.
- Babins, L., Slater, M.-E., Whitehead, V., & Chertkow, H. (2008). Can an 18-point clock-drawing scoring system predict dementia in elderly individuals with mild cognitive impairment? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(2), 173–186.
- Baddeley, A., Allen, R., & Vargha-Khadem, F. (2010). Is the hippocampus necessary for visual and verbal binding in working memory? *Neuropsychologia*, 48(4), 1089–95.
- Baldo, J. V., Schwartz, S., Wilkins, D., & Dronkers, N. F. (2006). Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 12(6), 896–900.
- Bartoš, A., Raisová, M., & Kopeček, M. (2011). Novelizace české verze Addenbrookského kognitivního testu (ACE-CZ). *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 74/107(6), 681–684.
- Benedict, R. (1997). *Brief Visuospatial Memory Test - Revised*. PAR, Inc.
- Bertola, L., Mota, N. B., Copelli, M., Rivero, T., Diniz, B. S., Romano-Silva, M. A., ... Malloy-Diniz, L. F. (2014). Graph analysis of verbal fluency test discriminate between patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and normal elderly controls. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 185.

- Bezdicek, O., Libon, D. J., Stepankova, H., Panenkova, E., Lukavsky, J., Garrett, K. D., ... Kopecek, M. (2014). Development, validity, and normative data study for the 12-word Philadelphia Verbal Learning Test [czP(r)VLT-12] among older and very old Czech adults. *The Clinical Neuropsychologist*, 28(7), 1162–81.
- Bezdicek, O., Lukavsky, J., Stepankova, H., Nikolai, T., Axelrod, B., Michalec, J., ... Kopecek, M. (n.d.). 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*. In press
- Bezdicek, O., Majerova, V., Novak, M., Nikolai, T., Ruzicka, E., & Roth, J. (2013). Validity of the Montreal Cognitive Assessment in the Detection of Cognitive Dysfunction in Huntington's Disease. *Applied Neuropsychology-Adult*, 20(1), 33–40.
- Bezdicek, O., Michalec, J., Nikolai, T., Havrankova, P., Roth, J., Jech, R., & Ruzicka, E. (2015). Clinical Validity of the Mattis Dementia Rating Scale in Differentiating Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease and Normative Data. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 39(5-6), 303–311.
- Bezdicek, O., Michalec, J., Nikolai, T., Stepankova, H., Panenkova, E., Harsa, P., ... Ruzicka, E. (2014). Validity of the Montreal Cognitive Assessment in the Detection of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*, 77(1), 47–53.
- Bezdicek, O., Motak, L., Axelrod, B. N., Preiss, M., Nikolai, T., Vyhnalek, M., ... Ruzicka, E. (2012). Czech version of the Trail Making Test: normative data and clinical utility. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 27(8), 906–14.
- Bezdicek, O., Stepankova, H., Moták, L., Axelrod, B. N., Woodard, J. L., Preiss, M., ... Poreh, A. (2013). Czech version of Rey Auditory Verbal Learning test: Normative data. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 21(6), 693-721..
- Birn, R. M., Kenworthy, L., Case, L., Caravella, R., Jones, T. B., Bandettini, P. A., & Martin, A. (2010). Neural systems supporting lexical search guided by letter and semantic category cues: a self-paced overt response fMRI study of verbal fluency. *NeuroImage*, 49(1), 1099–107.
- Blackburn, D. J., Wakefield, S., Shanks, M. F., Harkness, K., Reuber, M., & Venneri, A. (2014). Memory difficulties are not always a sign of incipient dementia: a review of the possible causes of loss of memory efficiency. *British Medical Bulletin*, 112(1), 71–81.
- Borson, S., Scanlan, J. M., Chen, P., & Ganguli, M. (2003). The Mini-Cog as a screen for dementia: Validation in a population-based sample. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51(10), 1451–1454.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological Staging of Alzheimer-Related Changes. *Acta Neuropathol.*, 82, 239–259.

- Brickman, A. M., Paul, R. H., Cohen, R. A., Williams, L. M., MacGregor, K. L., Jefferson, A. L., ... Gordon, E. (2005). Category and letter verbal fluency across the adult lifespan: relationship to EEG theta power. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 20(5), 561–73.
- Buschke, H., Sliwinski, M. J., Kuslansky, G., & Lipton, R. B. (1997). Diagnosis of early dementia by the Double Memory Test: encoding specificity improves diagnostic sensitivity and specificity. *Neurology*, 48(4), 989–997.
- Busse, A., Bischkopf, J., Riedel-Heller, S. G., & Angermeyer, M. C. (2003). Subclassifications for mild cognitive impairment: prevalence and predictive validity. *Psychological Medicine*, 33(6), 1029–38.
- Cacho, J., Benito-León, J., García-García, R., Fernández-Calvo, B., Vicente-Villardón, J. L., & Mitchell, A. J. (2010). Does the combination of the MMSE and clock drawing test (mini-clock) improve the detection of mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment? *Journal of Alzheimer's Disease*, 22(3), 889–896.
- 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(1), 54-65.
- Clark, L. J., Gatz, M., Zheng, L., Chen, Y.-L., McCleary, C., & Mack, W. J. (2009). Longitudinal verbal fluency in normal aging, preclinical, and prevalent Alzheimer's disease. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 24(6), 461–8.
- Cohen, M. J., Ricci, C. A., Kibby, M. Y., & Edmonds, J. E. (2000). Developmental progression of clock face drawing in children. *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 6(1), 64–76.
- Collie, A., & Maruff, P. (2000). The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 24(3), 365-74.
- Cowppli-Bony, P., Fabrigoule, C., Letenneur, L., Ritchie, K., Alperovitch, A., Dartigues, J. F., & Dubois, B. (2005). Validity of the five-word screening test for Alzheimer's disease in a population based study. *Revue Neurologique*, 161(12 Pt 1), 1205–1212.
- Crawford, J. R., & Howell, D. C. (1998). Regression equations in clinical neuropsychology: an evaluation of statistical methods for comparing predicted and obtained scores. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(5), 755–762.
- Crook, T. H., & Ferris, S. H. (1992). Age associated memory impairment. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 304(6828), 714.
- Crossley, M., D'Arcy, C., & Rawson, N. S. (1997). Letter and category fluency in community-dwelling Canadian seniors: a comparison of normal participants to those with dementia of the Alzheimer or vascular type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19(1), 52–62.

- Crum, R. M., Anthony, J. C., Bassett, S. S., & Folstein, M. F. (1993). Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 269(18), 2386–2391.
- Deweer, B., Lehericy, S., Pillon, B., Baulac, M., Chiras, J., Marsault, C., ... Dubois, B. (1995). Memory disorders in probable Alzheimer's disease: the role of hippocampal atrophy as shown with MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 58(5), 590–597.
- Dubois, B., & Albert, M. L. (2004). Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurology*. 3(4), 246-8
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., ... Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology*. 6(8),734-46.
- Duff, K., Schoenberg, M. R., Scott, J. G., & Adams, R. L. (2005). The relationship between executive functioning and verbal and visual learning and memory. *Archives of Clinical Neuropsychology : The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 20(1), 111–22.
- Elias, M. F., Elias, P. K., D'Agostino, R. B., Silbershatz, H., & Wolf, P. A. (1997). Role of age, education, and gender on cognitive performance in the Framingham Heart Study: community-based norms. *Experimental Aging Research*, 23(3), 201–35.
- Fernaues, S. E., & Almkvist, O. (1998). Word production: dissociation of two retrieval modes of semantic memory across time. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(2), 137–43.
- Fillenbaum, G. G., Heyman, A., Huber, M. S., Ganguli, M., & Unverzagt, F. W. (2001). Performance of elderly African American and White community residents on the CERAD Neuropsychological Battery. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 7(4), 502–9.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–98.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., McHugh, P. R., & Fanjiang, G. (2001). *Mini-Mental State Examination user's guide*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources (PAR).
- Folstein, M. F., Robins, L. N., & Helzer, J. E. (1983). The Mini-Mental State Examination. *Archives of General Psychiatry*, 40(7), 812.
- Fox, N. C., Warrington, E. K., Seiffer, A. L., Agnew, S. K., & Rossor, M. N. (1998). Presymptomatic cognitive deficits in individuals at risk of familial Alzheimer's disease. A longitudinal prospective study. *Brain*, 121(9), 1631–1639.
- Garrard, P., Patterson, K., Watson, P. C., & Hodges, J. R. (1998). Category specific semantic loss in dementia of Alzheimer's type. Functional-anatomical correlations from cross-sectional analyses. *Brain : A Journal of Neurology*, 121 (4), 633–46.

- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., ... Winblad, B. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet*, 367(9518), 1262–70.
- Geurtsen, G. J., Hoogland, J., Goldman, J. G., Schmand, B. A., Tröster, A. I., Burn, D. J., & Litvan, I. (2014). Parkinson's disease mild cognitive impairment: Application and validation of the criteria. *Journal of Parkinson's Disease*, 4(2), 131-7.
- Giovannetti, T., Britnell, P., Brennan, L., Siderowf, A., Grossman, M., Libon, D. J., ... Seidel, G. A. (2012). Everyday Action Impairment in Parkinson's Disease Dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society (JINS)*, 18(5), 787-98.
- Gladsjo, J. A., Schuman, C. C., Evans, J. D., Peavy, G. M., Miller, S. W., & Heaton, R. K. (1999). Norms for letter and category fluency: demographic corrections for age, education, and ethnicity. *Assessment*, 6(2), 147–78.
- Gonnerman, L. M., Andersen, E. S., Devlin, J. T., Kempler, D., & Seidenberg, M. S. (1997). Double dissociation of semantic categories in Alzheimer's disease. *Brain and Language*, 57(2), 254–79.
- Gourovitch, M. L., Kirkby, B. S., Goldberg, T. E., Weinberger, D. R., Gold, J. M., Esposito, G., ... Berman, K. F. (2000). A comparison of rCBF patterns during letter and semantic fluency. *Neuropsychology*, 14(3), 353–60.
- Grober, E., Lipton, R. B., Hall, C., & Crystal, H. (2000). Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology*, 54(4), 827–832.
- Grober, E., Merling, A., Heimlich, T., & Lipton, R. B. (1997). Free and cued selective reminding and selective reminding in the elderly. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19(5), 643–654.
- Grober, E., Ocepek-Welikson, K., & Teresi, J. A. (2009). The Free and Cued Selective Reminding Test : evidence of psychometric adequacy. *Psychology Science Quarterly*, 51, 266–282.
- Harrison, J. E., Buxton, P., Husain, M., & Wise, R. (2000). Short test of semantic and phonological fluency: normal performance, validity and test-retest reliability. *The British Journal of Clinical Psychology / the British Psychological Society*, 39(2), 181–91.
- Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2004). A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology*, 18(2), 284–95.
- Higginson, C. I., King, D. S., Levine, D., Wheelock, V. L., Khamphay, N. O., & Sigvardt, K. A. (2003). The relationship between executive function and verbal memory in Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 52(3), 343–52.
- Hoops, S., Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Xie, S. X., Stern, M. B., & Weintraub, D. (2009). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*, 73(21), 1738–1745.

- Hort, J., Laczó, J., Vyhnanek, M., Bojar, M., Bures, J., & Vlcek, K. (2007). Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(10), 4042–4047.
- Hort, J., Rusina, R., & et al. (2007). *Paměť a její poruchy*. (J. Hort & R. Rusina, Eds.). Praha: Maxdorf.
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *55*(3), 181–4.
- Hughes, D. L., & Bryan, J. (2002). Adult age differences in strategy use during verbal fluency performance. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *24*(5), 642–54.
- Hummelová-Fanfrdlová, Z., Rektorová, I., Sheardová, K., Bartoš, A., Línek, V., Ressler, P., ... Hort, J. (2009). Česká adaptace Addenbrookského kognitivního testu (Addenbrookes Cognitive Examination). *Československá Psychologie*, *4*, 376–388.
- Iverson, G. L., Brooks, B. L., & Holdnack, J. A. (2012). Evidence-based neuropsychological assessment following work-related injury. In S. S. Bush & G. L. Iverson (Eds.), *Neuropsychological Assessment of Work-Related Injuries* (pp. 360–400). New York: Guilford Press.
- Jack, C. R., Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., ... Phelps, C. H. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, *7*(3), 257–262.
- Jak, A. J., Bondi, M. W., Delano-Wood, L., Wierenga, C., Corey-Bloom, J., Salmon, D. P., & Delis, D. C. (2009). Quantification of five neuropsychological approaches to defining mild cognitive impairment. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *17*(5), 368–375.
- Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., ... Wagner, M. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *10*(6), 844–52.
- Kaplan, E., Goodlass, H., & Weintraub, S. (1983). *Boston Naming Test*. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Kavé, G. (2005). Phonemic fluency, semantic fluency, and difference scores: normative data for adult Hebrew speakers. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *27*(6), 690–9.
- Koedam, E. L. G. E., Lauffer, V., Van Der Vlies, A. E., Van Der Flier, W. M., Scheltens, P., & Pijnenburg, Y. A. L. (2010). Early-versus late-onset Alzheimer's disease: More than age alone. *Journal of Alzheimer's Disease*, *19*(4), 1401–1408.

- Koedam, E. L. G. E., Lehmann, M., Van Der Flier, W. M., Scheltens, P., Pijnenburg, Y. A. L., Fox, N., ... Wattjes, M. P. (2011). Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *European Radiology*, *21*(12), 2618–2625.
- Kopecek, M., Stepankova, H., Lukavsky, J., Ripova, D., Nikolai, T., & Bezdíček, O. (n.d.). Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Normative Data for Old and Very Old Czech Adults. *Applied Neuropsychology: Adult*. In press
- Kosmidis, M. H., Vlahou, C. H., Panagiotaki, P., & Kiosseoglou, G. (2004). The verbal fluency task in the Greek population: normative data, and clustering and switching strategies. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, *10*(2), 164–72.
- Kral, V. A. (1962). Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Canadian Medical Association Journal*, *86*, 257–60.
- Laczó, J., Vlček, K., Vyhnálek, M., Vajnerová, O., Ort, M., Holmerová, I., ... Hort, J. (2009). Spatial navigation testing discriminates two types of amnesic mild cognitive impairment. *Behavioural Brain Research*, *202*(2), 252–259.
- Ladeira, R. B., Diniz, B. S., Nunes, P. V, & Forlenza, O. V. (2009). Combining cognitive screening tests for the evaluation of mild cognitive impairment in the elderly. *Clinics (São Paulo, Brazil)*, *64*(10), 967–73.
- Lamar, M., Price, C. C., Davis, K. L., Kaplan, E., & Libon, D. J. (2002). Capacity to maintain mental set in dementia. *Neuropsychologia*, *40*(4), 435–45. Retrieved from
- Lanting, S., Haugrud, N., & Crossley, M. (2009). The effect of age and sex on clustering and switching during speeded verbal fluency tasks. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, *15*(2), 196–204.
- Lehrner, J., Kogler, S., Lamm, C., Moser, D., Klug, S., Pusswald, G., ... Auff, E. (2015). Awareness of memory deficits in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *International Psychogeriatrics / IPA*, *27*(3), 357–66.
- Lemere, C. A., & Masliah, E. (2010). Can Alzheimer disease be prevented by amyloid-beta immunotherapy? *Nature Reviews. Neurology*, *6*(2), 108–119.
- Lerner, A. J., Ogrocki, P. K., & Thomas, P. J. (2009). Network graph analysis of category fluency testing. *Cognitive and Behavioral Neurology : Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, *22*(1), 45–52.
- Levy, R. (1994). Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *International Psychogeriatrics / IPA*, *6*(1), 63–8.
- Lezak, M., Howieson, D., Bigler, E., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment*, 5th ed. New York: Oxford University Press.

- Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C. H., Goldman, J. G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., ... Weintraub, D. (2011). MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 26(10), 1814-24.,
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., ... Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders*, 27(3), 349-356.
- Loonstra, A. S., Tarlow, A. R., & Sellers, A. H. (2001). COWAT metanorms across age, education, and gender. *Applied Neuropsychology*, 8(3), 161-6.
- Lucas, J. A., Ivnik, R. J., Smith, G. E., Bohac, D. L., Tangalos, E. G., Graff-Radford, N. R., & Petersen, R. C. (1998). Mayo's older Americans normative studies: category fluency norms. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(2), 194-200.
- Lucas, J. A., Ivnik, R. J., Smith, G. E., Ferman, T. J., Willis, F. B., Petersen, R. C., & Graff-Radford, N. R. (2005). Mayo's Older African Americans Normative Studies: norms for Boston Naming Test, Controlled Oral Word Association, Category Fluency, Animal Naming, Token Test, WRAT-3 Reading, Trail Making Test, Stroop Test, and Judgment of Line Orientation. *The Clinical Neuropsychologist*, 19(2), 243-69.
- Marra, C., Ferraccioli, M., & Gainotti, G. (2007). Gender-related dissociations of categorical fluency in normal subjects and in subjects with Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 21(2), 207-11.
- Marras, C., Armstrong, M. J., Meaney, C. a, Fox, S., Rothberg, B., Reginold, W., ... Duff-Canning, S. (2013). Measuring mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 28(5), 626-33.
- Maruta, C., Guerreiro, M., de Mendonça, A., Hort, J., & Scheltens, P. (2011). The use of neuropsychological tests across Europe: the need for a consensus in the use of assessment tools for dementia. *European Journal of Neurology*, 18(2), 279-285.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., ... 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 and Dementia*. 7(3), 263-9.
- Meyers, J., & Meyers, K. (1995). *Rey complex figure test and recognition trial: Professional manual*. (I. PAR, Ed.).
- Michalec, J., Bezdicek, O., Nikolai, T., Harsa, P., Zaloudkova, H., Ruzicka, E., & Shallice, T. (2014). Standardization of the Czech Version of the Tower of London Test - Administration, Scoring, Validity. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*, 77(5), 596-601.

- Miller, B., Boeve, B., & Eds. (2009). *The Behavioral Neurology of Dementia*. New York: Cambridge University Press.
- Minati, L., Edginton, T., Bruzzone, M. G., & Giaccone, G. (2009). Current concepts in Alzheimer's disease: a multidisciplinary review. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 24(2), 95–121.
- Monsch, A. U., Bondi, M. W., Butters, N., Salmon, D. P., Katzman, R., & Thal, L. J. (1992). Comparisons of verbal fluency tasks in the detection of dementia of the Alzheimer type. *Archives of Neurology*, 49(12), 1253–8.
- Mueller, S. G., Chao, L. L., Berman, B., & Weiner, M. W. (2011). Evidence for functional specialization of hippocampal subfields detected by MR subfield volumetry on high resolution images at 4T. *NeuroImage*, 56(3), 851–857.
- Murphy, K. J., Rich, J. B., & Troyer, A. K. (2006). Verbal fluency patterns in amnesic mild cognitive impairment are characteristic of Alzheimer's type dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 12(4), 570–4.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–9.
- Nikolai, T., Bezdíček, O., Vyhnálek, M., & Hort, J. (2012). Mírná kognitivní porucha: Diagnostická jednotka nebo stadium předcházející demenci? *Ceskoslovenska Psychologie*, 56(4), 374–390.
- Nikolai, T., Štěpánková, H., Michalec, J., Bezdíček, O., Horáková, K., Marková, H., ... Kopeček, M. (2015). Testy verbální fluence, česká normativní studie pro osoby vyššího věku [Verbal fluency tests. Czech normative study for older persons]. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 78/111(3), 292-299.
- 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.
- Nikolai, T., Vyhnálek, M., Štěpánková, H., & Horáková, K. (2014). *Neuropsychologická diagnostika kognitivního deficitu u Alzheimerovy nemoci*. Praha: Psychiatrické centrum Praha (PCP).
- Nunes, P. V., Diniz, B. S., Radanovic, M., Abreu, I. D., Borelli, D. T., Yassuda, M. S., & Forlenza, O. V. (2008). CAMCOG as a screening tool for diagnosis of mild cognitive impairment and dementia in a Brazilian clinical sample of moderate to high education. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(11), 1127–1133.
- Parra, M. a, Abrahams, S., Logie, R. H., Méndez, L. G., Lopera, F., & Della Sala, S. (2010). Visual short-term memory binding deficits in familial Alzheimer's disease. *Brain : A Journal of Neurology*, 133(9), 2702–13.

- Pasquier, F., & Grymonprez, L. (2001). Memory Impairment Differs in Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease. *Neurocase*, 7, 161–171.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. In *Journal of Internal Medicine*, 256, 183–194.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183–94.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303–8.
- Pirogovsky, E., Schiehser, D. M., Obtera, K. M., Burke, M. M., Lessig, S. L., Song, D. D., ... Filoteo, J. V. (2014). Instrumental activities of daily living are impaired in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 28(2), 229–37.
- Plháková, A. (2011). *Učebnice obecné psychologie*. Praha: Academia.
- Price, S. E., Kinsella, G. J., Ong, B., Storey, E., Mullaly, E., Phillips, M., ... Perre, D. (2012). Semantic verbal fluency strategies in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 26(4), 490–7.
- Reisberg, B., & Gauthier, S. (2008). Current evidence for subjective cognitive impairment (SCI) as the pre-mild cognitive impairment (MCI) stage of subsequently manifest Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics / IPA*, 20(1), 1–16.
- Reisberg, B., Prichep, L., Mosconi, L., John, E. R., Glodzik-Sobanska, L., Boksay, I., ... de Leon, M. J. (2008). The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 4(1 Suppl 1), 98–108.
- Rentz, D. M., Amariglio, R. E., Becker, J. A., Frey, M., Olson, L. E., Frishe, K., ... Sperling, R. A. (2011). Face-name associative memory performance is related to amyloid burden in normal elderly. *Neuropsychologia*, 49(9), 2776–83.
- 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(6), 58.
- Richard, E., Schmand, B. A., Eikelenboom, P., & Van Gool, W. A. (2013). MRI and cerebrospinal fluid biomarkers for predicting progression to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a diagnostic accuracy study. *BMJ Open*, 3(6), pii: e002541.
- Rubínová, E., Nikolai, T., Marková, H., Siffelová, K., Laczó, J., Hort, J., & Vyhnálek, M. (2014). Clock Drawing Test and the diagnosis of amnesic mild cognitive impairment: Can more detailed scoring systems do the work? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 36(10), 1076–83.

- Sarazin, M., Chauviré, V., Gerardin, E., Colliot, O., Kinkingnéhun, S., De Souza, L. C., ... Dubois, B. (2010). The amnesic syndrome of hippocampal type in Alzheimer's disease: An MRI study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 22(1), 285–294.
- Shulman, K. I. (2000). Clock-drawing: Is it the ideal cognitive screening test? In *International Journal of Geriatric Psychiatry* 15, 548–561.
- Scheltens, P., Launer, L. J., Barkhof, F., Weinstein, H. C., & van Gool, W. A. (1995). Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: interobserver reliability. *Journal of Neurology*, 242(9), 557–560.
- Schmand, B., Eikelenboom, P., & van Gool, W. a. (2012). Value of diagnostic tests to predict conversion to Alzheimer's disease in young and old patients with amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 29(3), 641–8.
- Schmand, B., Jonker, C., Hooijer, C., & Lindeboom, J. (1996). Subjective memory complaints may announce dementia. *Neurology*, 46(1), 121–5.
- Schretlen, D. J., Munro, C. A., Anthony, J. C., & Pearlson, G. D. (2003). Examining the range of normal intraindividual variability in neuropsychological test performance. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 9(6), 864–870.
- Silva, D., Guerreiro, M., Faria, C., Maroco, J., Schmand, B. A., & Mendonça, A. de. (2014). Significance of subjective memory complaints in the clinical setting. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 27(4), 259–65.
- Smith, G., Machulda, M., & Kantarci, K. (2006). A perspective from the Mayo Clinic. In H. Tuokko & D. Hultsh (Eds.), *Mild Cognitive Impairment* (pp. 131–163). New York: Taylor & Francis.
- Snyder, P. J., Jackson, C. E., Petersen, R. C., Khachaturian, A. S., Kaye, J., Albert, M. S., & Weintraub, S. (2011). Assessment of cognition in mild cognitive impairment: a comparative study. *Alzheimer's and Dementia*, 7(3), 338–355.
- Sperling, R. a., Aisen, P. S., Beckett, L. a., Bennett, D. a., Craft, S., Fagan, A. M., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's and Dementia*, 7, 280–292.
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015–2028.
- Strauss, E., Sherman, E., & Spreen, O. (2006). *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary (3rd ed.)* (3rd ed.). New York: Oxford University Press.
- Studer, J., Donati, A., Popp, J., & von Gunten, A. (2014). Subjective cognitive decline in patients with mild cognitive impairment and healthy older adults: association with personality traits. *Geriatrics & Gerontology International*, 14(3), 589–95.

- Štěpánková, H., Bezdíček, O., Nikolai, T., Horáková, K., Lukavský, J., & Kopeček, M. (2015). Zpráva o projektu Národní normativní studie kognitivních determinant zdravého stárnutí. *E-Psychologie*, 9(1), 43–64.
- Štěpánková, H., Nikolai, T., Lukavský, J., Bezdíček, O., Vrajobá, M., & Kopeček, M. (2015). Mini-Mental State Examination – česká normativní studie. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 78/111(1), 57–63.
- Tombaugh, T. N., Kozak, J., & Rees, L. (1999). Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Archives of Clinical Neuropsychology : The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 14(2), 167–77.
- Tombaugh, T. N., & McIntyre, N. J. (1992). The Mini-Mental State Examination: A comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40(9), 922–935.
- Topinková, E., Jiráček, R., & Kožený, J. (2002). Krátká neurokognitivní baterie pro screening demence v klinické praxi: Sedmiminutový screeningový test. *Neurologie pro Praxi (online)*, 6, 323–328.
- Tröster, A. I. (2011). A Précis of Recent Advances in the Neuropsychology of Mild Cognitive Impairment(s) in Parkinson's Disease and a Proposal of Preliminary Research Criteria. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 17(3), 393-406.
- Troyer, A. K. (2000). Normative data for clustering and switching on verbal fluency tasks. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22(3), 370–8.
- Troyer, A. K., Moscovitch, M., Winocur, G., Alexander, M. P., & Stuss, D. (1998). Clustering and switching on verbal fluency: the effects of focal frontal- and temporal-lobe lesions. *Neuropsychologia*, 36(6), 499–504.
- Tuokko, H., & Hultsch, D. F. (2006). *Mild Cognitive Impairment*. New York: Taylor & Francis.
- Tuokko, H., & McDowell, I. (2006). An overview of mild cognitive impairment. In H. Tuokko & D. Hultsch (Eds.), *Mild Cognitive Impairment* (pp. 3–29). New York: Taylor & Francis.
- Urbanová, M., Vyhnaček, M., Nikolai, T., Michálek, J., Sheardová, K., Laczo, J., ... Hort, J. (2014). Validity of Enhanced Cued Recall Test in the Diagnosis of Alzheimer Dementia and Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*, 77(5), 576–581.
- Vlček, K., & Laczó, J. (2014). Neural correlates of spatial navigation changes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8(3), 89.
- Vyhnaček, M., Nikolai, T., Andel, R., Nedelska, Z., Rubínová, E., Marková, H., ... Hort, J. (2014). Neuropsychological Correlates of Hippocampal Atrophy in Memory Testing in Nondemented Older Adults. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 42 Suppl 3, 81-90.

- Wang, Y., West, J. D., Flashman, L. A., Wishart, H. A., Santulli, R. B., Rabin, L. A., ... Saykin, A. J. (2012). Selective changes in white matter integrity in MCI and older adults with cognitive complaints. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1822(3), 423–30.
- Weakley, A., & Schmitter-Edgecombe, M. (2014). Analysis of verbal fluency ability in Alzheimer's disease: the role of clustering, switching and semantic proximities. *Archives of Clinical Neuropsychology : The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 29(3), 256–68.
- Wechsler, D. (1997a). *Wechsler Adult Intelligence Scale - Third Edition*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1997b). *Wechsler Memory Scale - Third Edition*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Weintraub, S., Salmon, D., Mercaldo, N., Ferris, S., Graff-Radford, N. R., Chui, H., ... Morris, J. C. (2009). The Alzheimer's Disease Centers' Uniform Data Set ({UDS}:) The Neuropsychological Test Battery. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 23, 91–101.
- Whitwell, J. L., Dickson, D. W., Murray, M. E., Weigand, S. D., Tosakulwong, N., Senjem, M. L., ... Josephs, K. A. (2012). Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer's disease: a case-control study. *The Lancet. Neurology*, 11(10), 868–77.
- Woodward, M., Brodaty, H., Boundy, K., Ames, D., Blanch, G., & Balshaw, R. (2010). Does executive impairment define a frontal variant of Alzheimer's disease? *International Psychogeriatrics / IPA*, 22(8), 1280–1290.

Seznam zkratk

ACE-R Addenbrookský kognitivní test – revize (Addenbrooke Cognitive Examination– Revised)

ADL aktivity denního života (activities of daily living)

aMCI Amnestická mírná kognitivní porucha

aMCI_{md} Amnestická mírná kognitivní porucha vícedoménová

aMCI_{sd} Amnestická mírná kognitivní porucha jednodoménová

AN Alzheimerova nemoc

ApoE4 Apolipoprotein E, alela E4

AUC Hodnotu oblasti pod ROC křivkou

AVLT Auditory verbal learning test

BNT Boston Naming Test (Bostonský test pojmenování)

bvFTD Behaviorální forma frontotemporální demence

BVMT-R Brief Visuospatial Memory Test Revised

CART Czech Adult Reading Test (česká verze NART, National Adult Reading Test)

CDR Clinical dementia rating

CDT Clock Drawing Test (Test hodin)

Clox exekutivní test hodin

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

ECR Enhanced Cued Recall (subtest ze 7 minutového screeningového testu)

ECR-FR Volné vybavení v ECR testu

ECR-TR Celkové vybavení v ECR testu

FCSRT Free and cued selective reminding test

FTLD Frontotemporální lobární degenerace

HaMCI Hipokampální aMCI

HPC – L Korigovaný objem levého hipokampu

HPC – R Korigovaný objem pravého hipokampu

IADL instrumentální aktivity denního života (instrumental activities of daily living)

IF impakt faktor (impact factor)

JLO Judgment of Line orientation (Test orientace čar)

LBD Lewy body dementia - demence s Lewyho tělísky

LM Logical memory test z WAIS III – test logické paměti

MCI Mild cognitive impairment - mírná kognitivní porucha

MCI_{md} Mírná kognitivní porucha vícedoménová
MCI_{sd} Mírná kognitivní porucha jednodoménová
MMSE Mini Mental State Examination
MoCA Montrealský kognitivní test
naMCI Neamnestická mírná kognitivní porucha
naMCI_{md} Neamnestická mírná kognitivní porucha vícedoménová
naMCI_{sd} Neamnestická mírná kognitivní porucha jednodoménová
NANOK Národní studie kognitivních determinant zdravého stárnutí
NART National reading test, Národní test čtení
NHaMCI Nehipokampální aMCI
PD-CRS Parkinson's Disease-Cognitive Rating scale (škála pro rating kognitivního stavu u Parkinsonovy nemoci)
PN-MCI Mírná kognitivní porucha při Parkinsonově nemoci
PN Parkinsonova nemoc
PNFA Primární nonfluentní afázie
PPA Primární progresivní afázie
PPV Pozitivní prediktivní hodnota
PST Pražský Stroopův Test
ROC Receiver Operating Characteristic křivka
ROCFT Rey-Osterrieth Complex Figure Test (Rey-Osterriethova komplexní figura)
SCOPA-Cog – Scales for Outcomes of Parkinson's disease–Cognition (škála kognitivního stavu u Parkinsonovy nemoci)
SMD Subjektivní kognitivní pokles (Subjective Cognitive Decline)
TMT Trail Making Test (Test cesty)
ToL londýnská věž (Tower of London)
UDS Uniform Data Set
VD Vaskulární demence
PST Pražský Stroopův Test (Stroopova zkouška, Pražská verze Victoria modifikace)
WAIS Wechsler Adult Intelligence Scale
WMS-III Wechslerova paměťová škála pro dospělé, třetí vydání (Wechsler Memory Scale—Third revision)
WMS-III LM Wechslerova paměťová škála pro dospělé, třetí vydání, subtest logická paměť (Logical Memory)

Seznam publikací *in extenso*, které jsou podkladem disertace

– kumulativní IF₂₀₁₄ = 23,742

Publikace přímo použité v disertaci

Teoretická část:

Nikolai T., Bezdíček O., Vyhnálek M., Hort J. (2012). Mírná kognitivní porucha: Diagnostická jednotka nebo stadium předcházející demenci? *Československá psychologie*. 56(4), 374–390. (IF₂₀₁₄ = 0,239)

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.

Nikolai, T., Štěpánková, H., Bezdíček, O. (2014). Neuropsychologická diangotika mírné kognitivní poruchy a syndromu demence. *Medicína pro praxi*, 11(6), 274–277

Výzkumná část:

Nikolai, T., Štěpánková, H., Michalec, J., Bezdíček, O., Horáková, K., Marková, H., Růžička E. & Kopeček, M. (2015). Testy verbální fluence, česká normativní studie pro osoby vyššího věku. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 78/111(3), 292-299. (IF₂₀₁₄ = 0,165)

Nikolai, T., Bezdíček, O., Marková, H., Štěpánková, H., Michalec, J., Kopeček, M., Hort, J. & Vyhnálek M.: Semantic Verbal Fluency Impairment Is Detectable in Patients with Subjective Cognitive Decline. *Journal of the International Neuropsychological Society* (in review) (IF₂₀₁₄ = 2,963)

Vyhnalek, M., **Nikolai, T.**, Andel, R., Nedelska, Z., Rubínová, E., Marková, H., ... Hort, J. (2014). Neuropsychological Correlates of Hippocampal Atrophy in Memory Testing in Nondemented Older Adults. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 42 Suppl 3, 81-90. (IF₂₀₁₄ = 4,141)

Štěpánková, H., **Nikolai, T.**, Lukavský, J., Bezdíček, O., Vrajová, M., & Kopeček, M. (2015). Mini-Mental State Examination – česká normativní studie. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 78/111(1), 57–63. (IF₂₀₁₄ = 0,165)

Rubínová, E., **Nikolai, T.**, Marková, H., Šiffelová, K., Laczó, J., Hort, J., & Vyhnálek, M. (2014). Clock Drawing Test and the diagnosis of amnesic mild cognitive impairment: Can more detailed scoring systems do the work? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 36(10), 1076–1083. (IF₂₀₁₄ = 2,083)

Další publikace k tématu disertace

Časopisecké s IF faktorem:

Bezdicek, O., Michalec, J., **Nikolai, T.**, Havránková, P., Roth, J., Jech, R., Růžička, E. (2015). Clinical Validity of the Mattis Dementia Rating Scale in Differentiating Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease and Normative Data. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 39, 303-311. (IF₂₀₁₄ = 3,547)

Bezdíček, O., Michalec, J., **Nikolai, T.**, Štěpánková, H., Panenková, E., Harsa, P., et al. (2014). Validita Montrealského kognitivního testu pro detekci mírné kognitivní poruchy u Parkinsonovy nemoci. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 77/110(1), 47-53. (IF₂₀₁₄ = 0,165)

Bezdicek, O., Majerova, V., Novak, M., **Nikolai, T.**, Ruzicka, E., & Roth, J. (2013). Validity of the Montreal Cognitive Assessment in the Detection of Cognitive Dysfunction in Huntington's Disease. *Applied Neuropsychology: Adult*, 20(1), 33-40. (IF₂₀₁₄ = 1,971)

Bezdicek, O., Stepankova, H., Moták, L., Axelrod, B. N., Woodard, J. L., Preiss, M., **Nikolai, T.**, et al. (2013). Czech version of Rey Auditory Verbal Learning test: Normative data. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*. 21(6), 693-721. (IF₂₀₁₃ = 1,186)

Bezdicek, O., Motak, L., Axelrod, B. N., Preiss, M., **Nikolai, T.**, Vyhnalek, M., et al. (2012). Czech version of the Trail Making Test: Normative data and Clinical utility. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 27(8), 906-914. (IF₂₀₁₄ = 1,986)

Bezdicek, O., Lukavsky, J., Stepankova, H., **Nikolai, T.**, Axelrod, B., Michalec, J., Růžička, E., Kopecek, M. 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*. In Press (IF₂₀₁₄ = 2,083)

Kopecek, M. Stepankova, H., Lukavsky, J., Ripova, D., **Nikolai T.**, Bezdicek, O. Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Normative Data for Old and Very Old Czech Adults. *Applied Neuropsychology: Adult*. In press (IF₂₀₁₄ = 1,971)

Michalec, J., Bezdíček, O., **Nikolai, T.**, Harsa, P., Žaloudková, H., Růžička, E., et al. (2014). Standardization of the Czech Version of the Tower of London: administration, scoring, validity. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 77(5), 596–601 (IF₂₀₁₄ = 0,165)

Urbanová, M., Vyhnálek, M., **Nikolai, T.**, Michalec, J., Sheardová, K., Laczó, J., et al. (2014). Validita testu Enhanced cued recall pro diferenciální diagnostiku poruch paměti u demence Alzheimerova typu a frontotemporální demence. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 77(5), 576–581 (IF₂₀₁₄ = 0,165)

Monografie k tématu disertace:

Nikolai, T., Vyhnálek, M., Štěpánková, H., & Horáková, K. (2014). Neuropsychologická diagnostika kognitivního deficitu u Alzheimerovy nemoci. Praha: PCP. ISBN 978-80-87142-25-7

Preiss, M., Bartoš, A., Čermáková, R., Nondek, M., Benešová, M., Rodriguez, M., Raisová, M., Laing, H., Mačudová, G., Bezdíček, O., & **Nikolai, T.** (2012). *Neuropsychologická baterie Psychiatrického centra Praha: Klinické vyšetření základních kognitivních funkcí*. Praha: PCP. ISBN 978-80-87142-19-6

Kapitoly v monografiích k tématu disertace:

Nikolai T. (2014). Neuropsychologie u MCI, demence Alzheimerova typu a normálního procesu stárnutí. In *Rusina R., Matěj R. (Ed.) Neurodegenerativní onemocnění*. Praha. Mladá fronta.

Nikolai, T., Vyhnálek, M., Rubínová, E., & Hort, J. (2014). Neuropsychologická diagnostika v úvodních stádiích Alzheimerovy nemoci. In H. Štěpánková, C. Höschl, & L. Vidovičová (Ed.), *Gerontologie – současné otázky z pohledu biomedicíny a společenských věd*. Praha. Karolinum. 141–155.

Seznam publikací in extenso bez vztahu k tématu disertace

– kumulativní IF₂₀₁₄ = 9,22

Časopisecké s IF factorem:

Bonnet, C., Rusz, J., Megrelishvili, M., Sieger, T., Matoušková, O., Okujava, M., Brožová, H., **Nikolai, T.**, et al. (2014). Eye Movements in Ephedrone-induced Parkinsonism and Parkinson's Disease. *PLoS ONE*. 9(8), e104784 (IF₂₀₁₄ = 3,234)

Vyhnálek, M., Magerova, H., Andel, R., **Nikolai, T.**, Kadlecova, A., Laczo, J., et al. (2015). Olfactory identification in amnesic and non amnesic mild cognitive impairment and its neuropsychological correlates. *Journal of the Neurological Sciences*. 349(1-2), 179-84. (IF₂₀₁₄ = 2,474)

Bezdicek, O., **Nikolai, T.**, Hoskovcová, M., Štochl, J., Brozová, H., Dušek, P., et al. (2014). Grooved Pegboard Predicts More of Cognitive Than Motor Involvement in Parkinson's Disease. *Assessment*. 21(6), 723-30. (IF₂₀₁₄ = 3,108)

Štěpánková, H., Smolík, F., Vyhnálek, M., **Nikolai, T.**, Horáková, K., & Niederlová, M. (2014). Propoziční hustota ve výpovědích seniorů. *Československá psychologie*. 58, 4, 317-325. (IF₂₀₁₄ = 0,239)

Hynčicová, E., Meluzínová, E., Vyhnálek, M., Libertínová, J., Kovářová, I., **Nikolai, T.**, et al. (2013). Cognitive Impairment in Early Stages of Multiple Sclerosis. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 76/109(6), 690-694. (IF₂₀₁₄ = 0,165)

Recenzované časopisy bez IF:

Bezdíček, O., **Nikolai, T.**, Michalec, J., Harsa, P., Kališová, L. (2015). Komplexní posouzení kognitivních funkcí u nemocných schizofrenií – česká verze standardizovaného nástroje MATRICS. *Česká a slovenská psychiatrie* 111(2), 79 -86.

Štěpánková H., Bezdíček O., **Nikolai T.**, Horáková K., Lukavský J. & Kopeček M. (2015). Zpráva o projektu Národní normativní studie kognitivních determinant zdravého stárnutí. *E-psychologie [online]*, 9, 1, 43-64.

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.

Stepankova, H., Jarolimova, E., Dragomirecka, E., Sobotkova, I., Sulova, L., Bezdicek, O., **Nikolai, T.**, et al. (2012). On Geropsychology in the Czech Republic. *The Journal of Gerontopsychology and Geriatric Psychiatry*, 25(3), 161-166.

Překlady:

Hebbenová, N., & Milberg, W. (2014). Základy neuropsychologického vyšetření. Otrokovice: *Propsyco, s.r.o.* (Editor překladu Bezdíček O., překlad kapitoly č.3, **Nikolai T.**, Rubínová E., Marková H.).

Přílohy