

## MÍRNÁ KOGNITIVNÍ PORUCHA: DIAGNOSTICKÁ JEDNOTKA NEBO STADIUM PŘEDCHÁZEJÍCÍ DEMENCI?

TOMÁŠ NIKOLAI<sup>1,2</sup>, ONDŘEJ BEZDÍČEK<sup>1</sup>, MARTIN VYHNÁLEK<sup>2,3</sup>, JAKUB HORT<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>2</sup> Kognitivní centrum, Neurologická klinika UK, 2. LF UK a FN v Motole, Praha,

<sup>3</sup> Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně

### ABSTRACT

Mild cognitive impairment: diagnostic unit or stadium preceding dementia?

*T. Nikolai, O. Bezdíček, M. Vyhňálek, J. Hort*

Mild cognitive impairment (MCI) refers to the clinical condition between normal aging and dementia in which persons experience memory loss to a greater extent than one would expect for age, yet they do not meet currently accepted criteria for dementia syndrome. It introduces a clinical concept in progress which is an expression of foregoing research on preclinical stages of dementia and is interconnected with normal aging and cognitive changes in old age. Neuropsychological assessment plays a substantial role in the diagnosis of MCI, especially in the case of identification of different MCI-subtypes (subclassifications) or typical profiles of cognitive performance in prodromal phases of neurodegenerative diseases. However, neuropsychological batteries are challenged mainly by intraindividual variability of aging subjects. A clinical approach to the assessment of MCI – that currently dominates the field – combines

normative with criterion-based comparison standards which are basically merged into a broader clinical differential reasoning. In conclusion, the usage of different methods is necessary to evaluate the possible risk of developing a neurodegenerative disease in subjects with MCI (neuropsychological assessment, magnetic resonance imaging, biochemical, genetic / Apolipoprotein E/ and neuropsychiatric examination).

### key words:

mild cognitive impairment, dementia syndrome, Alzheimer disease, neuropsychological assessment, diagnostic procedures

### klíčová slova:

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

### ÚVOD

V souvislosti se stárnutím populace ve všech vyspělých zemích včetně České republiky stoupá prevalence i incidence kognitivních poruch. Jednou z nejzávažnějších poruch spojovaných se stářím je syndrom demence různé etiologie. Odborníci předpokládají, že v příštích čtyřiceti letech může stoupnout počet jedinců postižených demencí až na trojnásobek. Nejčastější příčinou demence ve stáří (cca 60 % případů) je Alzheimerovo-

*Došlo:* 15. 9. 2011; J. H., Kognitivní centrum, Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5; e-mail: jakub.hort@seznam.cz<sup>1</sup>

Za podpory projektu FNUSA. ICRC (no. CZ. 1.05./1.1.00/02.0123) z Evropského fondu regionálního rozvoje. Podpořeno výzkumným záměrem MŠMT 0021620849.

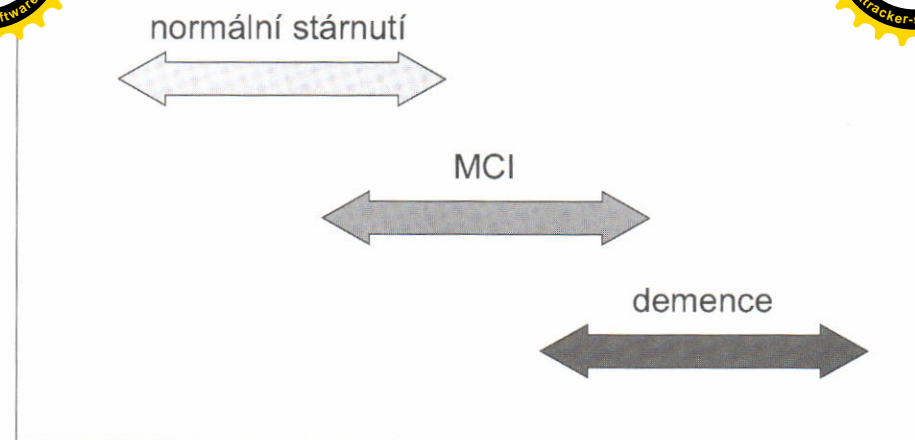


va AN). Trpí jí asi tři procenta pětadesátiletých a až třetina osmdesátiletých. Počtu osob s demencí se v důsledku je to zhruba 120–130 tisíc postižených. Stadium demence předchází mírná kognitivní porucha (MCI, z anglického „mild cognitive impairment“). Pacient má již detekovatelnou poruchu kognice, avšak ještě je zcela soběstačný. V současné době je ve stadiu klinického zkoušení množství léků cíleně zasahujících do patofyziologického procesu demence u různých neurodegenerativních onemocnění. Tyto léky budou pravděpodobně účinné zejména ve velmi časném stadiu onemocnění, ještě před vznikem demence.

MCI je dynamicky se rozvíjejícím konceptem, který bývá definován jako pokles kognitivní výkonnosti větší, než je očekáváno vzhledem k věku a vzdělání jedince. Zároveň tento pokles kognitivní výkonnosti významně nedoprovází pokles v každodenních aktivitách jedince (activities of daily living, ADL; Gauthier et al., 2006). Odhad poklesu kognitivní výkonnosti závisí do značné míry na výsledku neuropsychologického vyšetření. Jeho význam pro diagnostiku MCI se vyvíjí spolu se změnami diagnostických kritérií celého konceptu MCI, přesto je ve všech známých kategorizacích nezpochybnitelný. V následujícím se budeme podrobněji zabývat definicí a diagnostikou časných stadií kognitivních poruch, popíšeme také roli neuropsychologického vyšetření v diagnostice této nosologické jednotky.

#### VÝVOJ KONCEPTU ANEB OD MALIGNÍHO STÁRNUTÍ PO MÍRNOU KOGNITIVNÍ PORUCHU

Pro diagnostiku MCI ve stáří je klíčovou oblastí koncept normálního (benigního) stárnutí (Gauthier et al., 2006). Původní koncepty stárnutí se soustředily na dichotomii mezi „normálním a patologickým“ způsobem stárnutí. Tzv. benigní stařecká zapomenutlivost (benign senescent forgetfulness), zavedená kanadským psychiatrem českého původu Kralem (1962), byla jedním z prvních popisů věkově podmíněné změny psychické výkonnosti. Součástí přirozeného procesu stárnutí v této koncepci byl přirozený úbytek kognitivních funkcí, zejména v oblasti deklarativní paměti, o kterém se předpokládalo, že je variantou běžného stárnutí. Koncept benigního stárnutí byl rozvíjen v podobě propozice konstruktů věkově podmíněného postižení paměti (Age-Associated Memory Impairment, AAMI; Crook et al., 1986), později reformulovaného na věkově podmíněný pokles kognice (Age-Associated Cognitive Decline, AACD; Levy, 1994). V poslední době se pozornost při výzkumu stárnutí zaměřuje na koncepty tzv. úspěšného stárnutí, kde pokles kognitivních funkcí není tak výrazný jako v předchozích modelech. Původní dichotomii benigních a maligních změn kognice ve stáří nahradilo širší pojetí, kdy se spolu s výzkumem normálního procesu stárnutí věnuje pozornost prostoru mezi změnami kognitivní výkonnosti přiměřenými věku a počínajícím stadiem syndromu demence různých etiologií. Pro tento prostor se vžilo pojmenování mírná kognitivní porucha (obr. 1). Existuje několik paralelních klinických definicí syndromů spojených s kognitivním deficitem, včetně diagnostických jednotek aktuálně začleněných do platných revizí mezinárodních klasifikací nemocí MKN-10 a DSM-IV (tab. 1). V posledních deseti letech se většina výzkumníků přiklání ke konceptu MCI v pojetí Petersena a jeho spolupracovníků z Mayovy kliniky (Petersen et al., 1999). Také u budoucí revize mezinárodních kategorií nemocí lze předpokládat, že začlení Petersenova diagnostická kritéria do svých systémů (měla by být součástí diagnostických kritérií DSM-V). Petersenovo pojetí MCI prošlo od svého vzniku výrazným vývojem a prodělalo několik zásadních změn. 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



Obr. 1 Kognitivní kontinuum

soustředila na poruchy paměti. Později byla původní diagnostická kritéria MCI přeformulována a MCI zahrnuje i oblast neamnestických kognitivních deficitů (Smith, Machulda, Kantarci, 2006).

### Neuropsychologická klasifikace MCI

Ve světle nově vyvíjené cílené léčby demencí se predikce přechodu z MCI do demence stala jednou z priorit kognitivního výzkumu. Snaha vybrat z heterogenní skupiny MCI pacienty s největším rizikem přechodu k různým typům demencí vyústila v posledních pěti letech v další subklasifikaci pacientů s MCI.

Pacienti s MCI byli dle Petersena (1999) nejprve rozlišeni na pacienty s izolovanými poruchami paměti – podtyp amnestické jednodoménové MCI (aMCI<sub>sd</sub> – amnesic single-domain). Pacienti s izolovaným postižením nepaměťové složky kognice, jako je porucha funkcí fatických, praktických, exekutivních či vizuokonstruktivních, byli označeni jako podtyp neamnestické jednodoménové MCI (naMCI<sub>sd</sub> – nonamnesic single-domain). Pacienti s postižením paměti spojeným s postižením dalších kognitivních funkcí zmíněných výše byli označeni jako podtyp amnestické vícedoménové MCI (aMCI<sub>md</sub> – amnesic multiple-domain). Pacienti s postižením více kognitivních domén bez postižení paměti byli diagnostikováni jako podtyp neamnestické vícedoménové MCI (naMCI<sub>md</sub> – nonamnesic multiple-domain). Zatímco u pacientů s amnestickou MCI je zvýšené riziko přechodu zejména do AN, neamnestická MCI častěji přechází do demence jiné etiologie, jakou je např. demence vaskulární či frontotemporální (tab. 2).

Významnou skupinou jsou pacienti se subjektivními stížnostmi na kognici, kteří udávají poruchy paměti nebo kognice obecně, avšak jejich výkon v kognitivních testech nedosahuje stanovené 1,5 směrodatné odchylky od normy. Existuje několik konceptů definujících skupinu pacientů, kteří pocítují subjektivní zhoršení kognice. 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 et al., 2008) v rámci stadia předcházejícího mírné kognitivní poruše (pre-MCI). S důrazem na



typy normálního a abnormálního stárnutí (upraveno podle Tuokkovej a McDowella,

Normální stárnutí (kognitivní změny přiměřené věku)	Abnormální stárnutí (kognitivní zhoršení nepřiměřené věku)	Definice abnormálního stárnutí
benigní stařecká zapomnětlivost (benign senescent forgetfulness, Kral, 1962)	malignant stařecké zapominání (malignant senescent forgetfulness, Kral, 1962)	progredující ztráta paměti spojená s dezorientací, konfabulacemi a podprůměrným výkonem v paměťových testech
věkově podmíněné postižení paměti (Age-Associated Memory Impairment, AAMI, Crook et al., 1986)	selektivní kognitivní porucha (limited cognitive disturbance, Gurland et al., 1982)	mírná porucha paměti, která ovšem nezbytně nezasahuje do každodenního života pacienta
věkově přiměřené postižení paměti (age consistent memory impairment, LaRue et al., 1989)	senescentní zapomnětlivost (late-life forgetfulness, Blackford, La Rue, 1989)	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)	mírná kognitivní porucha v koncepci DSM-III R (Zaudig, 1992)	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)	mírná neurokognitivní porucha (Mild Neurocognitive Disorder, MND American Psychiatric Association, 1994)	kognitivní porucha alespoň ve dvou oblastech trvající nejméně 2 týdny zjištěná od pacienta nebo jeho okolí a zároveň objektivně zjištěná kognitivní abnormalita
	mírná kognitivní porucha v MKN-10 (1993)	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)	porucha kognitivních funkcí zjištěná pomocí standardních neuropsychologických testů a nesplňující kritéria demence



Tab. 2 Subtypy MCI a jejich souvislost s jinými onemocněními (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

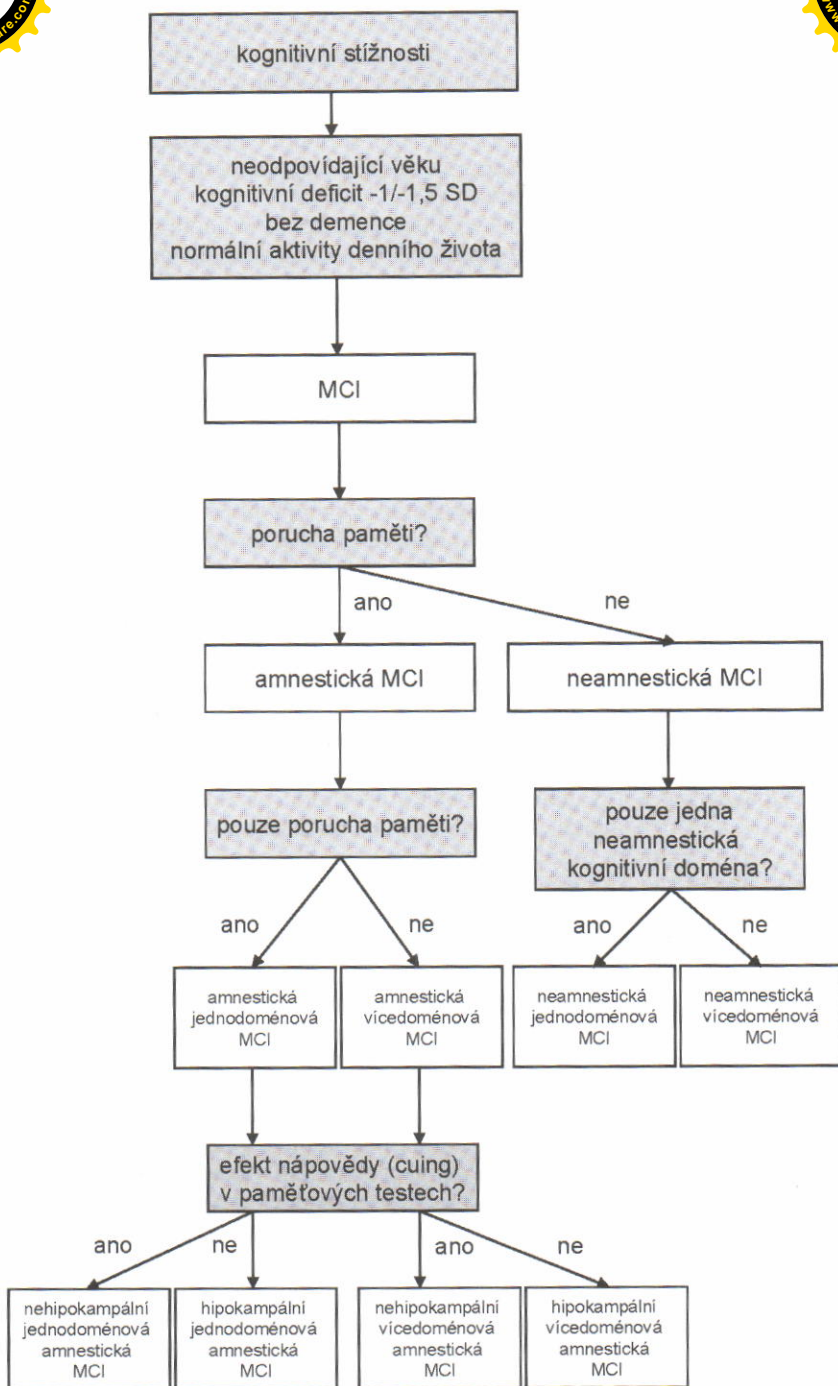
klinický způsob diagnostiky tyto skupiny stále více spadají do klasického konceptu MCI. Také pacienti se subjektivními stížnostmi na kognitivní funkce mají zvýšené riziko přechodu do demence (Reisberg et al., 2008).

Dubois a Albert (2004) argumentují, že koncept MCI jako syndrom předcházející demenci u různých forem neurodegenerativního onemocnění má smysl pouze pokud směřuje k jednotlivým typům neurodegenerativních onemocnění. Diagnostikovat MCI jako samostatnou diagnostickou jednotku podle Dubois není příliš produktivní a přiklání se k diagnostice MCI specificky provázané s různými formami neurodegenerativních postižení. Pro časnou detekci AN jako nejčastější příčiny pak postuluje nově definované skupiny amnestické mírné kognitivní poruchy podle typu paměťového postižení: hipokampální amnestickou mírnou kognitivní poruchu (HaMCI – hippocampal memory impairment, amnesic MCI) a nehipokampální amnestickou mírnou kognitivní poruchu (NHaMCI – non-hippocampal memory impairment, amnesic MCI; Dubois, Albert, 2004). HaMCI odpovídá profilu postižení paměti v časné fázi AN a je definována narušením ukládání i vybavování nových paměťových stop. Tím se liší od klasického Petersenova schématu, který amnestickou MCI definuje jako poruchu volného vybavení a nezdůrazňuje přínos vyšetření vybavení s vodítky. Dle patologických i morfologických studií a studií funkčních zobrazovacích metod je hipokampální formace u AN jednou z nejčasněji postižených struktur a narušení její funkce je prokázáno již ve fázi MCI (Laczó et al., 2009). Ač nebyl dosud podán spolehlivý experimentální důkaz, jsou silné předpoklady pro to, že pacienti s hipokampální MCI (tj. pacienti, kteří mají v neuropsychologických testech detekovatelné postižení ukládání do deklarativní paměti) mají výrazně vyšší riziko přechodu do demence než pacienti s poruchou paměti nehipokampálního typu (obr. 2).

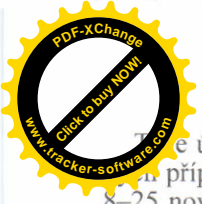
V literatuře se tedy setkáme i s funkčním dělením MCI podle diagnózy jedince, tedy MCI u AN, Parkinsonovy nemoci, frontotemporální lobární degenerace, Huntingtonovy nemoci apod. (Dubois, Albert, 2004).

### **Incidence a prevalence MCI, přechod do demence**

Incidence i prevalence, stejně jako přechod jedinců s MCI do demence, úzce souvisí s použitým konceptem mírné kognitivní poruchy. Čím širší je tento koncept, tím menší je procento jedinců progredujících do stadia demence, zvyšuje se ovšem prevalence i incidence onemocnění a naopak. Údaje o prevalenci pacientů s MCI jsou tedy s přihlédnutím k heterogenitě celého konceptu značně odlišné. Podle Tuokkové a McDowella (2006), kteří shromáždili výzkumné studie o mírné kognitivní poruše obsahující údaje o prevalenci, varíují hodnoty prevalence od 1 % do více než 30 % v různých věkových skupinách. Hort a Rusina (2007) uvádí průměrnou prevalenci amnestické MCI okolo 1–3 % populace, prevalence roste s věkem a dle zahraničních studií je v populaci nad 65 let více než 12 %.



Obr. 2 Diagnostický algoritmus MCI



Údaje o incidenci jsou velice různorodé: Busse et al. (2003) uvádí 8–25 případů na 1000 obyvatel za rok, nižší odhad prezentují Hort a Rusina (2004) 8–25 nových případů za rok. Údaje o počtu jedinců konvertujících během určitého časového období do demence jsou udávány v mnoha výzkumných studiích. Uvedené údaje se značně liší, a to i při použití stejného či podobného konceptu MCI. Při použití Petersenových kritérií mírné kognitivní poruchy konvertuje do stadia demence průměrně 15 % jedinců ročně (Petersen et al., 1999).

Významné poznatky o syndromu MCI přinášejí tzv. populační studie. Jejich výhodou je, že nesledují pouze určitou diagnostickou kategorii, ale snaží se o zachycení trendů v celé populaci. Populačních studií sledujících syndrom MCI bylo realizováno několik. Zajímavé výsledky přinesla studie The Sunnybrook Memory Study (Tierney et al., 2006), která ukázala při srovnání s ostatními výzkumy (Petersen et al., 2004; Ritchie, Artero, Touchon, 2001) odlišné výsledky přechodu pacientů do demence. Podíl přechodu pacientů diagnostikovaných jako MCI do AN byl v prvním roce 41 % a v druhém roce 60 %, což je několikanásobně více než u jiných srovnatelných výzkumů. Odlišné odhady přechodu do demence předkládá i reanalýza francouzské populační studie PAQUID (Fabrique et al., 2006). Autoři studie PAQUID při reanalýze dat definovali dvě kategorie v souvislosti s konceptem MCI, kategorií MCI, jejíž definice přibližně kopíruje Petersenovu definici, a nově utvořenou kategorii OCIND (other cognitive impairment with no dementia) pro jedince, kteří nesplňovali kritéria demence nebo MCI, a přesto vykazovali mírnou poruchu kognitivních funkcí. Výsledky ukázaly, že obě vytvořené kategorie, MCI a OCIND, vykazují vyšší riziko přechodu do demence Alzheimerova typu než skupina bez kognitivních obtíží (MCI 8,3 % během 1 roku, OCIND 7,1 % během 1 roku, versus skupina bez kognitivních obtíží 1,7 % během 1 roku). Rizika pro konverzi do jiných forem demence nejsou tak průkazně odlišná jako u AN (MCI 0,75 %; OCIND 1,7 %; skupina bez kognitivních obtíží 0,53 %). Výsledky obou analýz ukazují na značnou heterogenitu konceptu MCI. V obou případech je nejvýznamnější riziko přechodu pacientů s MCI do demence Alzheimerova typu. Z dalších známých populačních studií ve vztahu k MCI uvedeme projekt Kungsholmen, Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study nebo Melbourne Aging Study. Všechny zmíněné studie potvrzují závěry o predikční hodnotě konstruktů MCI při konverzi pacientů do demence Alzheimerova typu, upozorňují také na značnou heterogenitu konceptu MCI (Tuokko, McDowell, 2006).

## Neurobiologie MCI

Petersenův koncept MCI byl vytvořen zejména pro identifikaci osob se zvýšeným rizikem přechodu do demence Alzheimerova typu; neurobiologické mechanismy syndromu MCI jsou tedy nejlépe popsány ve vztahu k nejrozšířenějšímu neurodegenerativnímu onemocnění ve stáří, Alzheimerově nemoci (Gauthier et al., 2006). Se stárnutím dochází v mozku k přirozenému zhoršování funkce a úbytku nervových buněk. Z důvodu plasticity a přirozeného nadbytku buněk dochází u většiny neurodegenerativních chorob ke klinickým projevům až při poškození určité prahové hodnoty neuronů obsažených v dané struktuře. Je navíc dokázáno, že před projevy demence chrání vyšší vzdělání a psychická aktivita (teorie kognitivní rezervy; Stern, 2009). Již v preklinickém stadiu AN dochází ke kumulaci  $\beta$ -amyloidu v mozku a později i k patologii tau proteinu. V té době nemá pacient ještě klinicky detekované projevy poklesu kognitivních funkcí. V případě detekce poklesu kognitivních funkcí pak mluvíme o prodromálním stadiu onemocnění, avšak ještě nedochází ke snížené autonomii pacienta. K ní dochází až v klinicky plně rozvinutém stadiu demence. V té době pacient



...nemusí mít již klinicky detekovatelné projevy poklesu kognitivních...  
...ovšem ještě nevedou ke snížení autonomie pacienta.

V současnosti jsou ve fázi preklinického a klinického zkoušení nové léky zasahující velmi specificky do patofyziologických mechanismů vzniku AN, zejména na úrovni akumulace  $\beta$ -amyloidu. První zkoušky ukázaly, že se jedná o účinné léky, které mají ovšem nepoměrně lepší účinek při časném nasazení (Lemere, Masliah, 2010).

Ve fázi klinického zkoušení jsou rovněž čtá neuroprotektiva, jejichž účinek se též předpokládá pouze v časných stadiích kognitivního postižení, nejlépe ještě v preklinickém stadiu. Proto je snaha nalézt spolehlivý marker počátku onemocnění.

V současné době je známo, že neuropatologické změny u AN předcházejí o deset let i více její klinické manifestaci. Přibližně jednu dekádu před vypuknutím prvních příznaků kognitivní poruchy dochází u pacientů s AN k akumulaci fibrilárního  $\beta$ -amyloidu v mozku, množství ani lokalizace příliš nekoreluje s klinickým postižením. Přítomnost  $\beta$ -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, Boewe, 2009).

U ostatních neurodegenerativních onemocnění, která vedou k demenci, jsou změny analogické. Liší se typem proteinu, který se ukládá v mozkové tkáni (např. synuklein u nemoci s Lewyho tělísky, ubiquitin u některých forem frontotemporálních demencí), odlišné je i místo nejvýraznějšího postižení nervových buněk (frontální laloky a frontotemporální pomezí u frontotemporální demence, parietookcipitální pomezí u demence s Lewyho tělísky) a s tím související klinická manifestace (poruchy chování a logického myšlení u frontotemporální demence, poruchy vizuokonstruktivních funkcí či vizuální halucinace u nemoci s Lewyho tělísky). Znalost přesných patofyziologických mechanismů demencí vyústila do vývoje nových diagnostických a terapeutických metod. V diagnostice je snaha o využití tzv. biomarkerů. Zvýšené riziko AN bylo konstatováno u homozygotů pro alelu 4 apolipoproteinu E (ApoE4/4). Polymorfismus a genetické testování je v současnosti používáno jak ve výzkumu, tak i v rutinním testování v některých velkých kognitivních centrech v USA a západní Evropě, klinický význam výsledku pro jednotlivého pacienta je ale často sporný (Miller, Boewe, 2009).

V posledních letech jsou prováděny pokusy s přímým zobrazením  $\beta$ -amyloidu v mozku pomocí značených radionuklidů (Pittsburská substance) metodou pozitronové emisní tomografie (PET). Negativita tohoto vyšetření je poměrně silný argument svědčící proti rozvíjející se AN u daného pacienta. Význam positivity tohoto vyšetření u pacienta už tak jasný není (positivita může pravděpodobně předcházet projevům onemocnění o mnoho let, navíc vyšetření není 100% specifické pro zobrazení  $\beta$ -amyloidu). Tato metoda není a pro svou cenu asi ještě dlouho nebude rutinně využívána. Velké zpřesnění diagnostiky přineslo měření hladiny biomarkerů – kombinované stanovení tau, fosfotau a  $\beta$ -amyloidu v mozkomíšním moku dokáže s poměrně velkou přesností predikovat nástup AN již ve fázi MCI, vzhledem k invazivitě zákroku však dosud nenalezlo výraznější uplatnění v praxi u geriatrické populace. Další možností je vyšetření magnetické rezonance s MR volumetrií. Toto vyšetření





Umožňuje přesné změření objemu jednotlivých mozkových struktur. Úbytek mozkové hmoty 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 et al., 2009).

### Neuropsychologická diagnostika MCI

Diagnostika MCI by se měla opírat o výsledky neuropsychologického vyšetření, vyšetření zobrazovacích technik (CT, MRI), neurologického vyšetření a případně analýzy tzv. biomarkerů. Neuropsychologické vyšetření je jedním ze standardních postupů využívaných při diagnostice osob s pravděpodobnou MCI (Petersen et al., 1999). Princip měření deficitu psychických procesů vychází z předpokladu jejich normální úrovně, se kterou lze aktuální výkon srovnat. Normální úroveň psychických procesů může být určena normativním standardem, který je odvozen od standardizovaných měřítek z reprezentativního souboru základní populace, tj. z normativních studií, nebo individuálním standardem. Individuální standard je vyvoditelný z pacientovy anamnézy a předpokládané premorbidní úrovně fungování. V ideálním případě se neuropsychologické vyšetření zakládá na součinnosti obou přístupů (Lezak et al., 2004). Od těchto postupů lze odvíjet dle Tuokkové a McDowella (2006) tři základní přístupy k měření MCI. Prvním je tzv. normativní přístup, kdy je jedinec 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 odlišni 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. Druhým možným přístupem je tzv. kritériální přístup, charakterizovaný obvykle volbou 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 něj 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. Oba přístupy (normativní i kritériální) jsou arbitrární a nevládné v nich ani shoda mezi výzkumníky. Oba předchozí přístupy doplňuje tzv. klinický přístup, který 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 první fázi formulace diagnostických kritérií MCI (Petersen et al., 2001) byl kombinován testový přístup k vyšetření paměti (tj. normativní standard v kombinaci s normativním i kritériálním přístupem) s dotazováním na subjektivní stížnost na horšení paměti (tj. individuální standard v kombinaci s klinickým přístupem). Nyní se často od požadavku na subjektivní stížnost na paměť ustupuje (Gainotti, 2010). V současné době převažuje klinický přístup, kdy normativní i kritériální přístup slouží jako vodítko, nikoliv nepřekročitelná hranice.



## Vliv intraindividuální variability psychických procesů na hodnocení výkonu u MCI

Srovnání aktuálního psychického výkonu jedince s klinicky možnou MCI s věkově vázaným normativním standardem (viz výše) vychází z předpokladu průřezového srovnání skupin, jejichž psychická výkonnost je stabilní v čase (předpoklad stálosti psychických procesů). Na druhé straně lze odůvodněně předpokládat, že existuje značná variabilita v psychickém výkonu. Z pohledu obecně psychologického (Plháková, 2011) se jedná o významnou součást dynamiky psychických procesů (předpoklad variability psychických procesů). Ze současných studií vyplývá, že míra dynamiky intraindividuální variability u zdravých osob je natolik velká, že je z hlediska statistického přesnější spoléhat na profily testového výkonu spíše než na normativní srovnání, zakládající se na předpokladu stability psychických procesů (Schretlen et al., 2003).

Existuje řada klasifikací typů variability (Cattell, 1957), nejvýstižnější nám připadá tato (Nesselrode, Ram, 2004):

- a) Individuální diference: rozdíly mezi subjekty v jedné úloze v jednom měření;
- b) Intraindividuální diference: měření jednoho subjektu v několika úlohách v jednom měření;
- c) Intraindividuální variabilita: měření jednoho subjektu v jedné úloze během několika měření; poslední dva typy variability (b a c) jsou označovány jako vnitřní variabilita subjektu – within person (Hultsch et al., 2008). Intraindividuální variabilitu můžeme v neuropsychologickém vyšetření vymezit jako proměnlivost psychických procesů ve stejné psychické funkci v opakovaném vyšetření téhož subjektu (Salthouse, 2007; Strauss et al., 2002).

Intraindividuální variabilita má podstatné důsledky pro diferenciální diagnostiku MCI pomocí neuropsychologických testů. V prvé řadě výsledky jednoho průřezového neuropsychologického vyšetření vlivem intraindividuální variability nemusí být dostatečně přesné pro správné posouzení jedince. Přirozené rozdíly v úrovni výkonu mohou vést i k jiné diagnostické klasifikaci. Další důležitou jednotkou je míra intraindividuální variability u MCI, která může mít jedinečný diagnostický význam. Míra intraindividuální variability srovnává variabilitu výkonu jedince s průměrnou úrovní variability výkonu v daném testu. Existují významné vztahy tohoto měřítka a neurologického stavu: traumatu mozku (TBI), syndromu demence a MCI (Burton et al., 2006). Existence intraindividuální variability může dále komplikovat interpretaci změny v úrovni psychických procesů jedince. Na každé měření lze nahlížet jako na distribuci mnoha možných výkonů. Co je interpretováno jako změna, může být krátkodobá fluktuace spíše než skutečná změna. Diferenciálně diagnostické uvažování by proto mělo být rozloženo nejméně do dvou měření, pokud možno paralelními formami téhož testu v rozmezí 0,5–1 rok (test–retest).

Lze tedy konstatovat, že inkonzistence v intraindividuální variabilitě a její podíl v psychickém výkonu téhož jedince v opakovaných měřeních jsou spolehlivým indikátorem jeho kognitivního stavu. Dále naznačují možný vývoj deficitu, rozlišují mezi jeho podtypy, a měly by proto mít své místo v diferenciálním klinickém usuzování o psychologickém nálezu osob s MCI.

### Testové baterie pro diferenciální diagnostiku MCI

Mezi zdravými osobami nad 50 let věku je přítomna vyšší variabilita v kognitivní výkonnosti, která má za následek řadu falešně pozitivních a falešně negativních posouzení MCI. Nedisponujeme kvalitními normativními studiemi, abychom byli schopni



vyvíjet na základě těchto standardů, co je „normální“ stárnutí (Tuokko, McKeown, 2009) a zvýšit tak predikční možnosti přístupu normativního i kriteriálního.

Existuje řada studií, které využívají různé rozsáhlé, odlišně testově zastoupené fixní nebo flexibilní standardizované neuropsychologické baterie (Poreh, 2006) pro vyšetření paměti a jiných psychických funkcí (srov. standardní postup v práci Petersena et al., 1999). Přestože nevládne shoda na podobě komplexní baterie pro vyšetření MCI, řada zjištění podporuje potřebu sjednocení standardních diagnostických postupů (Jak et al., 2009).

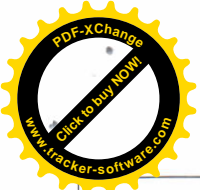
Jak jsme již uvedli, podoba komplexních neuropsychologických baterií u MCI se v literatuře značně liší co do použití jednotlivých testů či subtestů. Mimo jiné i kvůli tomu, že MCI bývá zkoumána u různých neurodegenerativních onemocnění, která se mohou lišit důrazem na analýzu odlišných kognitivních domén. Kromě celkové kognitivní výkonnosti, která je obvykle screeningově vyšetřena krátkými zkouškami jako je MMSE, nebo poněkud podrobněji, například Addenbrookským kognitivním testem (Hummelová-Fanfrdlová et al., 2009), bývají zkoumány jednotlivé kognitivní domény a další psychické funkce, jako jsou paměť, exekutivní funkce, vizuokonstruktivní schopnosti, fatické funkce, neuropsychiatrické funkce a ADL (tab. 3). Pro diagnostiku MCI u AN existují již i závazné standardy pro podobu neuropsychologické baterie. Celosvětově i v rámci Evropy se jednotlivé testy i neuropsychologické baterie používají zcela nekoordinovaně (Maruta et al., 2011).

Vzhledem k aktuální změně diagnostických kritérií AN (Jack et al., 2011; McKhann et al., 2011) došlo k posunu pohledu na AN jako na celoživotní onemocnění, které lze diagnostikovat již před stadiem přechodu do syndromu demence. Pro diagnostiku MCI u pravděpodobné AN platí diagnostická kritéria Albertové et al. (2011): 1. Mělo by dojít k poklesu kognice při porovnání s předchozí úrovní pacienta, sdělované pacientem, jeho nejbližším okolím či ošetřujícím klinikem. 2. Kognitivní deficit by měl obsahovat jednu nebo více kognitivních domén, nejcitlivější oblastí je epizodická paměť. 3. Jsou uchovány nebo postiženy pouze mírně každodenní aktivity jedince, většinou jen instrumentální, jako například placení účtů, sebeobsluha, nakupování apod. 4. Absence demence, kognitivní deficit bývá spíše mírný, nezasahuje do sociálních vztahů a dalších behaviorálních oblastí.

Výsledky neuropsychologických testů u pacientů s MCI u AN obvykle dosahují  $-1/-1,5$  SD v standardizovaných neuropsychologických testech, vzhledem k výše řečenému se však nejedná o kritické („cut-off“) skóry, ale pouze klinická doporučení. Co se týče podoby neuropsychologické baterie, Albertová et al. (2011) u analýzy kognitivních schopností doporučuje soustředit se zejména na poruchy epizodické paměti, volného vybavení a vybavení s nápovědou, dále poruchy exekutivních funkcí, fatických funkcí, vizuokonstruktivních schopností a pozornosti.

Konkrétní podoba testové baterie není uvedena, nicméně jsou doporučeny některé základní neuropsychologické testy u jednotlivých kognitivních domén. U paměti jsou to: Paměťový test učení (Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT) nebo Kalifornský test verbálního učení (California Verbal Learning Test, Second Edition, CVLT-II), Test volného vybavení a vybavení s vodítky (Free and Cued Recall Selective Reminding Test, FCRST), Logická paměť z WMS-III, pro nonverbální paměť Vizuální reprodukce z WMS-III. Z ostatních kognitivních domén pro exekutivní funkce: Test cesty (Trail Making Test, část B, TMT-B), pro fatické funkce Bostonský test pojmenování (Boston Naming Test, BNT) a verbální fluence (COWA), pro vizuokonstruktivní funkce Rey-Osterriethova komplexní figura (ROCF kopie) a pro pozornost Opakování čísel popředu z WMS-III. V ČR je pro diagnostiku kognitivního deficitu u AN doporučován obdobný postup (Ressner et al., 2008).

Neuropsychologické baterie pro MCI u jiných neurodegenerativních onemocnění jsou stále předmětem výzkumu, stejně jako specifická podoba případného kognitivního deficitu, například u Parkinsonovy nemoci (Aarsland et al., 2011). V českých podmínkách existuje již 6letá zkušenost se standardizovanou neuropsychologickou baterií konstruovanou pro MCI sestavenou týmem Ko-



Tab. 3 Diagnostika kognitivních funkcí u MCI

kognitivní domény	specifikace	doporučované neuropsychologické zkoušky
screening	do 10 minut	MMSE, MoCA, FAB
	do 30 minut	DRS-II, ACE-R
paměť	seznam slov	AVLT, CVLT-II
	vybavení s vodítky	FCSRT, MCT
	vybavení příběhu	logická paměť (WMS-III)
	pracovní paměť	opakování čísel pozadu (WMS-III)
	nonverbální materiál	vizuální reprodukce (WMS-III), ROCF, BVRT
exekutivní funkce	iniciace	COWA, podobnosti (WAIS-III),
	plánování	TOL, ROCF
	programování	test hodin (CDT)
	realizace	TMT-A, symboly kódování (WAIS-III)
	monitorace	testy vigillance
	adjustace/ukončení	WCST-64, Stroopova zkouška, TMT-B
instrumentální funkce	vizuokonstruktivní funkce	ROCF, test hodin – kopie (CDT)
	vizuospaciální funkce	BJLO
	vizuoperceptivní funkce	nedokončená písmena (VOSP)
fatické funkce	verbální fluence	COWA
	pojmenování	BNT
	porozumění řeči	slovník (WAIS-III)
pozornost	zaměřená	opakování čísel popředu (WMS-III), TMT-A, Stroopova zkouška
	rozdělená	TMT-B, Stroopova zkouška

Legenda: ACE-R – Addenbrooke's Cognitive Examination (Addenbrookský kognitivní test), AVLT – Auditory Verbal Learning Test (Paměťový test učení), BJLO – Benton Judgment of Line Orientation Test (Bentonův test orientace čar), BNT – Boston Naming Test (Bostonský test pojmenování), BVRT – Benton Visual Retention Test (Bentonův vizuálně retenční test), CDT – Clock Drawing Test (Test hodin), CVLT-II – California Verbal Learning Test, Second Edition (Kalifornský test verbálního učení, druhé vydání), COWA – Controlled Oral Word Association Test (verbální fluence), DRS-II – Dementia Rating Scale, Second Edition (Mattisova škála demence, druhé vydání), FAB – Frontal Assessment Battery (Škála frontálního chování), FCRST – Free and Cued Recall Selective Reminding Test (Test volného vybavení a vybavení s vodítky), MCT – Memory Capacity Test, MMSE – Mini-Mental State Examination, MoCA – Montreal Cognitive Assessment (Montrealský kognitivní test), ROCF – Rey-Osterrieth Complex Figure Test (Rey-Osterriethova komplexní figura), Stroop Test, TMT – Trail Making Test (Test cesty), TOL – Tower of London Task (Londýnská věž), VOSP – Visual Object and Space Perception Battery (Baterie testů vizuálního vnímání předmětů a prostoru), WAIS-III – Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Revision (Wechslerova škála inteligence pro dospělé, třetí revize), WCST-64 – Wisconsin Card Sorting Test (Wisconsinský test třídění karet, 64položková verze), WMS-III – Wechsler Memory Scale, Third Revision (Wechslerova paměťová škála, třetí revize).



gnitivní baterie centra 2. LF UK a FN Motol a vycházející z obdobných, zejména amerických baterií. Tato baterie byla úspěšně použita v řadě výzkumů MCI (Hort et al., 2007; Laczó et al., 2009). Bateria se skládá z následujících testů: MMSE, RAVLT, Enhanced cued recall – součást Sedmiminutového screeningového testu demence, BNT, TMT, Číselný rozsah z WMS III, Symboly (kódování) z WAIS-R, test fonemické verbální fluence – FAS/COWA, Rey-Osterriethova komplexní figura (ROCF), předkreslený Test hodin (predrawn clock drawing test, CDT), Logická paměť z WMS-III, Stroop test (Victoria version). Většina testů v protokolu je založena na dobře dostupné Neuropsychologické baterii PCP (Preiss et al., 2007). Protokol je doplněn o dotazníky Geriatrická škála deprese (GDS) a Beckova škála úzkosti (BAI), Neuropsychiatrickým inventářem (NPI) a hodnocením aktivit denního života (FAQ, Bezdíček et al., 2011).

Považujeme tuto neuropsychologickou baterii za klinicky v českém prostředí již osvědčenou, do značné míry shodnou s Petersonovou a shodujeme se, že může sloužit jako standard komplexního neuropsychologického vyšetření u osob s podezřením na MCI v ČR, zejména u časných stadií AN (tab. 4).

Tab. 4 Neuropsychologická diagnostická baterie MCI u AN – česká verze

psychologické domény	metody
kognitivní screening	MMSE (MoCA)
paměť	AVLT
	enhanced cued recall (7 minutový screeningový test demence); experimentální verze: DMS-48 a MCT
	logická paměť (WMS-III)
	opakování čísel (WMS-III)
exekutivní funkce	TMT-B
	Stroopův test (Victoria version)
vizuokonstruktivní funkce	test hodin (CDT)
	ROCF
fatické funkce	BNT
	COWA/FAS (N, K, P)
psychomotorické tempo	symboly – kódování (WAIS-III)
deprese	GDS
úzkost a úzkostnost	STAI-X1/X2
neuropsychiatrické symptomy	NPI
aktivity denního života	FAQ

Legenda: FAQ – Functional Activities Questionnaire (Dotazník funkčního stavu), GDS – Geriatric Depression Scale (Geriatrická škála deprese), NPI – Neuropsychiatric Inventory (Neuropsychiatrický inventář), STAI – State-Trait Anxiety Inventory (Dotazník na měření úzkosti a úzkostlivosti), Stroop VST – Victoria Stroop Test (Stroopova zkouška, forma Victoria University), COWA/NKP – verbální fluence NKP (fonemická verbální fluence)

Vedle již standardizovaných testů se řada autorů pokusila vyvinout specializované paměťové testy šité na míru typu deficitu explicitní paměti u amnestické formy MCI. Jmenujme dva nejcitlivější paměťové testy, s nimiž máme dobrou zkušenost a experimentální verze těchto testů jsou již k dispozici v české verzi, Memory Capacity Test (MCT) a DMS48.

MCT (Memory Capacity Test): je test explicitní verbální paměti na seznam slov založený na paradigmatu měření paměti „cued recall“, tj. vybavení s vodítky, a technice kontrolovaného učení. Test je novým vývojovým stupněm techniky Groberové a Buschkeho známé v ČR ze Sedmiminutového testu (Topinková, Jiráček, Kožený, 2002). MCT vzhledem k svému nedávnému vzniku ani v americké verzi dosud nebyl validizován (narozdíl od Sedmiminutového testu; Solomon et al., 1998). Citlivost MCT na detekci MCI je velmi vysoká: dle pilotních studií se pohybuje senzitivita i specifita u preklinického stadia AN nad 90 % u indexu vybavení s vodítky položek z obou seznamů (Buschke, 2010).



DMS48 je experimentální test hipokampální paměti, který je podle autorů i našich zkušeností vhodný pro diagnostiku hipokampální amnestické MCI (HaMCI). Test je založen na praxi s familiarity (test rekognice vizuální paměti: subjektu je představeno 48 barevných kreseb, po cca 2 minutové prodlevě je každý kritický podnět prezentován s distraktorem a subjekt má identifikovat správný podnět). Z výzkumů autorů testu vyplývá, že výsledky v testu DMS48 významně korelují s výsledky zavedeného paměťového testu FCSRT. Souběžně dělané studie pomocí zobrazovací metody PET podporují hypotézu o selektivitě testu DMS48 pro hypofunkci hipokampální oblasti (Barbeau et al., 2004).

## ZÁVĚR

Koncept mírné kognitivní poruchy byl vyvinut se záměrem zefektivnit časnou diagnostiku zejména AN ještě ve stadiu před vývojem syndromu demence. V době první definice MCI patřilo neuropsychologické vyšetření ke stěžejní diagnostické metodě časných fází kognitivního postižení.

Vzhledem k novým informacím o neurobiologii demencí a dostupnosti dalších diagnostických metod, stejně jako se zavedením nových diagnostických kritérií pro AN (Jack et al., 2011), se mění i pojetí MCI a z čistě neuropsychologické definice funkčního deficitu se stává komplexní koncept zahrnující další diagnostické modalitty. Účelem konceptu MCI je v maximální míře odlišit pacienty, u kterých je zvýšené riziko dalšího poklesu kognitivních funkcí a vzniku demence.

Petersenova klasifikace zůstává základním diagnostickým modelem pro neuropsychologické vyšetření MCI, poslední vývoj v diagnostice časných kognitivních poruch směřuje spíše k výzkumu MCI u jednotlivých neurodegenerativních etiologií a odklání se od konceptu MCI jako samostatné diagnostické jednotky. Nové návrhy akcentují tyto rysy:

Důraz na individuální pokles kognitivních funkcí – mnohem důležitější než porovnání kognitivního deficitu s vrstevníky se zdá být porovnání s předchozím kognitivním výkonem. Z tohoto důvodu jsou velmi důležitá opakovaná vyšetření kognitivních funkcí (longitudinální sledování) a stabilita kognitivní poruchy v čase je silným argumentem proti počínající demenci degenerativní etiologie. Naopak vysoce vzdělaného jedince, který v uplynulém roce přestal zvládat některé z náročných kognitivních úkolů, které dlouhodobě vykonával, považujeme za rizikového pro vznik demence, i když je jeho výkon ještě v normě pro danou věkovou kategorii.

Kombinace několika diagnostických metod k určení rizika vzniku demence: jejich pomocí lze výrazným způsobem zpřesnit odhad rizika budoucího vývoje demence u konkrétního pacienta. Například současný nález amnestického syndromu, atrofie hipokampu na MRI mozku a zvýšeného fosfotau a sníženého  $\beta$ -amyloidu v mozkomíšním moku předpovídá s velkou jistotou nástup demence Alzheimerova typu.

V současnosti se klade důraz na výzkum a identifikaci preklinického stadia MCI roky před projevem prvních symptomatických změn zejména u Alzheimerovy nemoci. Koncept preklinického stadia MCI je prozatím stále ve vývoji (Sperling et al., 2011). Ačkoliv je nyní v centru pozornosti především analýza biomarkerů, neuropsychologický výzkum může koncept preklinické AN obohatit například v podobě sledování minimálních kognitivních změn či specifických kognitivních profilů (Fox et al., 1998).

## LITERATURA

Aarsland, D., Brønnick, K., Fladby, T. (2011): Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 11, 371-378.

Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C. et al. (2011): The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association



- Working groups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia* 7, 270-279.
- Barbeau, E., Didic, M., Tramonì, E., Felician, O., Joubert, S., Sontheimer, A. et al. (2004): Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology* 62, 1317-1322.
- Bezdiček, O., Lukavský, J., Preiss, M. (2011): Validizační studie české verze dotazníku FAQ. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 74, 107, 36-42.
- Burton, C. L., Strauss, E., Hultsch, D. F., Moll, A., Hunter, M. A. (2006): Intraindividual variability as a marker of neurological dysfunction: A comparison of Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 28, 67-83.
- Buschke, H. (2010): Pre-symptomatic memory impairment. IACD Symposium: Early diagnosis and biomarkers of cognitive decline. Bloomington, Indiana University.
- Busse, A., Biskhopf, J., Riedel-Heller, S. G., Angermeyer, M. C. (2003): Subclassifications for mild cognitive impairment: prevalence and predictive validity. *Psychological Medicine* 33, 6, 1029-1038.
- Cattell, R. B. (1957): *Personality and motivation: structure and measurement*. New York, World Book.
- Crook, T., Bartus, R. T., Ferris, S. H., Whitehouse, P., Cohen, G. D., Gershon, S. (1986): Age associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change: report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Developmental Neuropsychology* 2, 261-276.
- Dubois, B., Albert, M. L. (2004): Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurology* 3, 246-248.
- Fabrigoule, C., Barberger-Gateau, P., Dartigues, J. F. (2006): The PAQUID study. In: Tuokko, H., Hultsch, D. (Eds.), *Mild Cognitive Impairment*. New York, Taylor and Francis, 31-57.
- Fox, N. C., Warrington, E. K., Seiffner, 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, 1631-1639.
- Gainotti, G. (2010): Origins, controversies and recent developments of the MCI construct. *Current Alzheimer Research* 7, 271-279.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K. et al. (2006): Mild Cognitive Impairment. *Lancet* 367, 1262-1270.
- Hort, J., Laczó, J., Vyhnálek, M., Gajnar, M., Bures, J., Vlcek, K. (2007): Spatial navigation deficit in amnestic mild cognitive impairment. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104, 4042-4047.
- Hort, J., Rusina, R. et al. (2007): *Paměť a její poruchy*. Praha, Maxdorf.
- Hultsch, D. F., Strauss, E., Hunter, M. A., MacDonald, S. W. S. (2008): Intraindividual variability, cognition, and aging. In: Craik, F. I. M., Salthouse, T. A. (Eds.), *The handbook of aging and cognition*. New York, Psychology Press, 491-556.
- Hummelová-Fanfrdlová, Z., Rektorová, I., Sheardová, K., Bartoš, A., Linek, V., Ressler, P. et al. (2009): Česká adaptace Addenbrookského kognitivního testu. *Československá psychologie* 53, 376-388.
- Jack, C. R. Jr., Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C. et al. (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, 257-262.
- Jak, A. J., Bondi, M. W., Delano-Wood, L., Wierenga, C., Corey-Bloom, J. et al. (2009): Quantification of five neuropsychological approaches to defining mild cognitive impairment. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 17, 368-375.
- Kral, V. A. (1962): Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Canadian Medical Association Journal* 86, 257-260.
- Laczó, J., Vlcek, K., Vyhnálek, M., Vajnerová, O., Ort, M., Holmerová, I. et al. (2009): Spatial navigation testing discriminates two types of amnestic mild cognitive impairment. *Behavioral Brain Research* 202, 252-259.
- Levy, R. (1994): Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *International Psychogeriatrics* 6, 63-68.
- Lemere, C. A., Masliah, E. (2010): Can Alzheimer disease be prevented by amyloid-beta immunotherapy? *Nature Reviews Neurology* 6, 108-119.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W. (2004): *Neuropsychological assessment*. New York, Oxford, Oxford University Press.
- 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, 279-285.

- McKinnon, G. M., Knopman, D. S., Litkewitz, H., Hyman, B. T., Jack, C. R. Jr., Kawas, C. H. et al. (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, 263-269.
- 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, 95-121.
- Nesselroade, J. R., Ram, N. (2004): Studying intraindividual variability: What we have learned that will help us understand lives in context. *Research in Human Development* 1, 9-29.
- 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, 303-308.
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V. et al. (2001): Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology* 58, 1985-1992.
- Petersen, R. C. (2004): Mild cognitive impairment as diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine* 256, 183-194.
- Plháčková, A. (2011): *Učebnice obecné psychologie*. Praha, Academia.
- Poreh, A. M. (2006): A brief introduction to quantified process approach. In: Poreh, A. M. (Ed.), *The quantified process approach to neuropsychological assessment*. New York, Taylor & Francis, 3-17.
- Preiss, M., Rodriguez, M., Kawaciuková, R., Laing, H. (2007): *Neuropsychologická baterie Psychiatrického centra Praha*. Praha, Psychiatrické centrum.
- Reisberg, B., Prichep, L., Mosconi, L., John, E. R., Glodzik-Sobanska, L., Boksay, I. et al. (2008): The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia* 4, 98-108.
- Ressner, P., Hort, J., Rektorová, I., Bartoš, A., Rusina, R., Línek, V., Sheardová, K. (2008): Doporučené postupy pro diagnostiku Alzheimerovy nemoci a dalších onemocnění spojených s demencí. *Česká a slovenská neurologie a Neurochirurgie* 71, 494-501.
- Ritchie, K., Artero, S., Touchon, J. (2001): Classification criteria for mild cognitive impairment: A population-based longitudinal study. *Neurology* 9, 37-42.
- Salthouse, T. (2007): Implications of within-person variability in cognitive and neuropsychological functioning for the interpretation of change. *Neuropsychology* 21, 401-411.
- 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* 9, 864-870.
- Smith, G., Machulda, M., Kantarci, K. (2006): A perspective from the Mayo Clinic. In: Tuokko, H., Hultsh, D. (Eds.), *Mild Cognitive Impairment*. New York, Taylor and Francis, 131-163.
- Solomon, P. R., Hirschhoff, A., Kelly, B., Relin, M., Brush, M., DeVaux, R. D., Pendlebury, W. W. (1998): A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Archives of Neurology* 55, 349-355.
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M. et al. (2011): Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia* 7, 280-292.
- Stern, Y. (2009): Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 47, 2015-2028.
- Strauss, E., MacDonald, S. W. S., Hunter, M., Moll, A., Hultsch, D. F. (2002): Intraindividual variability in cognitive performance in three groups of older adults: Cross-domain links to physical status and self-perceived affect and beliefs. *Journal of the International Neuropsychological Society* 8, 893-906.
- Tierney, M. C. (2006): Prediction of probable Alzheimer's disease: The Sunnybrook Memory Study. In: Tuokko, H., Hultsh, D. (Eds.): *Mild Cognitive Impairment*. New York, Taylor and Francis, 163-181.
- Tombaugh, T. N., McIntyre, N. J. (1992): The mini-mental state examination: A comprehensive review. *Journal of American Geriatric Society* 40, 922-935.
- Topinková, E., Jiráček, R., Kožený, J. (2002): Geriatrická neurokognitivní baterie pro screening demence v klinické praxi: Sedmiminutový screeningový test. *Neurologie pro praxi* 6, 323-328.
- Tuokko, H. A., McDowell, I. (2006). An overview of mild cognitive impairment. In: Tuokko, H., Hultsh, D. (Eds.), *Mild Cognitive Impairment*. New York, Taylor and Francis, 3-29.





Mírná kognitivní porucha (mild cognitive impairment, MCI) je klinický syndrom na pomezí normálního stárnutí a demence. Subjekt trpí kognitivní poruchou, která je výraznější, než se očekává pro danou věkovou skupinu, avšak nedosahuje stupně nutného pro kritéria syndromu demence. Současně se jedná o progresivně se rozvíjející koncept, který navazuje na dřívější výzkum stadií předcházejících rozvoji syndromu demence nejrůznějších příčin. Výzkum MCI je provázán s výzkumem normálního procesu stárnutí a kognitivních změn ve stáří a počínajících stadií vaskulárního či degenerativního onemocnění mozku. Neuropsychologická diagnostika hraje v konceptu MCI významnou roli, zejména

v souvislosti s identifikací subtypů analýzy typických profilů kognitivních u počínajících forem různých neurodegenerativních onemocnění, která se klinicky syndromem MCI projevují. Diagnostika MCI pomocí neuropsychologických baterií je komplikována individuální i intraindividuální variabilitou testovaných subjektů. Upřednostňován je klinický přístup, který kombinuje normativní a kriteriální srovnání s klinickým odhadem odborníka. Při predikci vzniku demence u pacientů s MCI je nezbytná kombinace několika diagnostických metod (neuropsychologického vyšetření, magnetické resonance, genetického /apolipoprotein E/, biochemického a neuropsychiatrického vyšetření) k určení rizika vzniku demence.

Československá psychologie 2012 / ročník LVI / číslo 4

## Oznámení

### **HLEDÁME KONZULTANTKY A KONZULTANTY LINKY BEZPEČÍ**

Máte volnou pracovní dobu? Jste na mateřské, v domácnosti, v důchodu nebo hledáte další pracovní uplatnění? Chcete se věnovat **opravdu smysluplné práci**? Pracovat v týmu, který pomáhá až 300 dětem denně v časech, které si sami určíte?

Sdružení Linka bezpečí vám **nabízí akreditovaný kurz telefonické krizové intervence s následnou garancí konzultantské pozice.**

**Kontaktujte nás na [vzdelavani@linkabezpeci.cz](mailto:vzdelavani@linkabezpeci.cz).**

Více informací na [vzdelavani.linkabezpeci.cz](http://vzdelavani.linkabezpeci.cz).

#### **Kdo jsme:**

Nezisková organizace, která už 18 let pomáhá dětem v těžkých životních situacích i s každodenními starostmi a problémy.

Provozovatel nejznámější a nejstarší linky důvěry pro děti a mladistvé v České republice. Akreditovaná vzdělávací instituce poskytující komplexní odbornost v oblasti telefonické krizové intervence, jež může absolvent uplatnit i ve všech obdobných institucích.

#### **Co očekáváme:**

- věk minimálně 20 let,
- ukončené středoškolské vzdělání s maturitou.



# Vyšetření kognitivních funkcí v časně diagnostice Alzheimerovy nemoci

Mgr. Tomáš Nikolai<sup>1,2,3</sup>, MUDr. Martin Vyhnálek<sup>2,3</sup>, Mgr. Eva Literáková<sup>3</sup>, Hana Marková<sup>4</sup>,  
doc. MUDr. Jakub Hort, Ph.D.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Centrum klinických neurověd a Neurologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup>Kognitivní centrum, Neurologická klinika, UK v Praze, 2. LF a FN v Motole, Praha

<sup>3</sup>Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

<sup>4</sup>Katedra psychologie, Filozofická fakulta Univerzity Karlovy v Praze

Kognitivní vyšetření v diagnostice Alzheimerovy nemoci (AN) je jedním z klíčových diagnostických postupů. Se změnou diagnostických kritérií AN se posouvá důraz na stále časnější diagnostiku kognitivního deficitu, jejímž těžištěm je stadium mírné kognitivní poruchy při AN. Pro odhad kognitivní výkonnosti jsou v časných stádiích AN užitečné screeningové testy kognice, pro komplexní analýzu kognitivní výkonnosti je nezbytné neuropsychologické vyšetření. Účelem neuropsychologického vyšetření je zjišťování klinicky významného kognitivního poklesu stejně jako profilace kognitivní výkonnosti pro účely diferenciální diagnostiky. V článku shrnujeme podobu a možnosti kognitivního vyšetření v časných stádiích AN s důrazem na stadium MCI a doporučujeme postupy vyšetření kognitivních funkcí pro klinickou praxi.

**Klíčová slova:** Alzheimerova nemoc, mírná kognitivní porucha, neuropsychologická diagnostika, diagnostická kritéria.

## Assessment of cognitive function in early diagnosis of Alzheimer's disease

Cognitive assessment in the diagnostics of Alzheimer's disease (AD) comprises one of the key diagnostic procedures. Along with the change in diagnostic criteria for AD, the accent has been shifted into still earlier diagnostics of cognitive impairment with a central focus on the mild cognitive impairment due to AD. Cognitive screening tests represent a useful estimate of general cognitive function; however, neuropsychological assessment is necessary for a complex analysis. The objective of neuropsychological assessment is detecting clinically significant decrease of cognitive function, as well as profiling cognitive function for the purpose of differential diagnosis. Authors summarize the form and alternatives of cognitive assessment in early stages of AD with a focus on stage of MCI, and recommend methods of assessment of cognitive function for clinical praxis.

**Key words:** Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, neuropsychological assessment, diagnostic criteria.

Neurol. praxi 2013; 14(3): ???

## Seznam zkratk

AN – Alzheimerova nemoc

MCI – mírná kognitivní porucha

MMSE – Mini Mental State Examination

MoCA – Montrealský kognitivní test

## Úvod

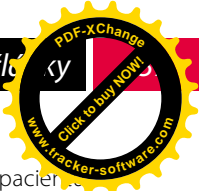
Se stárnutím populace dochází k nárůstu případů Alzheimerovy nemoci (AN) a ta se stává nejčastější příčinou nesoběstačnosti ve starším věku. Podrobnější pochopení AN vedlo k vývoji nových léků, které by měly ovlivňovat přímo patofyziologické procesy této choroby. Diagnostika AN se tak přesouvá do stále časnějších stadií onemocnění, aby bylo možné včas preventivně působit jak farmakologicky, tak i nefarmakologickými postupy jako psychologickou intervencí či vhodnou edukací nebo socioterapií. Současně byla v roce 2011 publikována nová diagnostická kritéria této nemoci v různých stádiích (Albert et al., 2011; Jack et al., 2011; McKhann et al., 2011; Sperling et al., 2011). S novými diagnostickými kritérii můžeme AN rozdělit na tři základní fáze, preklinickou fázi AN, stadium mírné

kognitivní poruchy při Alzheimerově nemoci (MCI při AN) a stadium demence při AN. Z hlediska kognitivních funkcí dochází v první tzv. preklinické fázi AN pouze k obtížně zaznamatelným kognitivním změnám. Kognitivní pokles neodpovídající věku je charakteristický pro fázi mírné kognitivní poruchy (Mild Cognitive Impairment, MCI), která je tímto také definována. V poslední fázi AN ve stadiu demence se k progredujícímu kognitivnímu deficitu přidává i zasažení aktivit denního života. Kognitivní deficit u AN má v důsledku typického postižení konkrétních mozkových struktur také svůj typický klinický profil. V praxi však existuje značná variabilita, která diagnostiku AN komplikuje. Pro objektivizaci kognitivního deficitu slouží kognitivní vyšetření screeningovými metodami a komplexní neuropsychologické vyšetření.

## Postup neurodegenerace u AN vzhledem k neuropsychologicky relevantním strukturám

Z hlediska narušení kognitivní výkonnosti pacienta se AN v průběhu času může projevo-

vat několika typickými způsoby. Při nejčastější amnestické variantě AN je ukládání neurofibrilárních klubek s výrazným úbytkem buněk projevující se na makroskopické úrovni jako atrofie, patrné nejdříve v mediotemporální oblasti. Toto postižení se projevuje časnou poruchou učení a recentní paměti objektivizovatelnou neuropsychologickými testy a udávanou pacienty, popřípadě pečovateli, již ve stadiu MCI. V dalším sledu je pak většinou zasažena konvexita temporálního laloku, lalok parietální a zadní cingulum. Porucha těchto struktur se manifestuje potíží při hledání slov, horší orientací v prostoru a podílí se též na problémech uvědomit si vlastní chorobu – anosognozii. Při šíření posteriorně k okcipitálnímu laloku se projevuje postižení komplexních vizuokonstruktivních funkcí. V pokročilých stádiích pak neuropatologické změny difundují do většiny kortikálních oblastí. Relativně ušetřeny zůstávají až do pozdních stadií primární senzitivní a motorické oblasti, proto většinou nemají pacienti s AN nápadnější postižení chůze a motoriky.



**Tabulka 1.** Neuropsychologické postupy u jednotlivých stadií AN

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

**Tabulka 2.** Kognitivní kritéria MCI při AN (Albert et al., 2011)

- Kognitivní stížnosti reflektující změnu kognice sdělovaně 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

U menší části pacientů je počátek maxima neurodegenerace mimo mediotemporální oblasti a maximum neuropatologických změn, a tedy i atrofie na MR, lokalizována v jiných mozkových oblastech. Tito pacienti se pak mohou prezentovat pod obrazem:

- Posteriórní kortikální atrofie je heterogenní skupina fokálních syndromů s dominantním postižením posteriórního parietálního a okcipitálního laloku. V závislosti na tom, jaká část je postižena neuropatologickým procesem, může být v popředí buď porucha funkcí vizuospaciólních, vizuální agnozie, popř. korové poruchy vizu (porucha vnímání barev, tvarů, vizuální halucinace, poruchy zrakové ostrosti, které mohou někdy vyústit až do obrazu korové slepoty). Součástí syndromů je často též alexie, agrafie či apraxie.
- Primární progresivní afázie (s dominujícím poruchou řeči): u AN se nejčastěji setkáváme s tzv. logopedickou variantou charakterizovanou zpomalením řeči, problémy s porozuměním komplexním větám a hledáním slov. V pozdějších stadiích je postiženo i opakování slov a porucha ústí většinou 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 kolení slov jako u FTLD. Na MR pak nacházíme degeneraci temporoparietálního pomezí dominantní hemisféry. I přes uvedené roz-

díly není v klinické praxi odlišení řečových forem FTLD a AN snadné.

- „Frontální varianty“ AN s dominujícím postižením exekutivních funkcí, jako je plánování, řešení problémů a schopnost změny nastavení. V tomto případě je maximum neurodegenerace ve frontálních lalocích a rozlišení od fronto-temporální lobární degenerace (FTLD) může být zejména v počátečních stadiích obtížné. Na rozdíl od FTLD nebývají ve stadiu lehké demence u AN v popředí poruchy chování a sociálních interakcí, ale dysexekutivní syndrom s poruchou logického myšlení, které jsou v tomto stadiu často naopak výraznější než u FTLD (Woodward, 2010).

Ze současných informací vyplývá, že atypicky začínající „neamnestické“ formy AN jsou častější u AN s časným začátkem kolem 50 let věku, kde představují až 1/3 všech případů; u pacientů s klasickou pozdní formou AN pak tvoří jen cca 12% všech případů (Koedam et al., 2010).

### Časná stadia AN

Změny v kognitivní výkonnosti lze u AN sledovat ve všech jejích stadiích. Ve stadiu demence při AN je kognitivní deficit rozeznatelný obvykle již v pozorování a rozhovoru s pacientem a úkolem kognitivního vyšetření je spíše popis podoby kognitivního deficitu. V časných stadiích AN nabývá na důležitosti odlišit patologický pokles kognitivní výkonnosti od normálního procesu stárnutí. Pro jednotlivá stadia AN jsou z hlediska kognitivního vyšetření doporučovány konkrétní postupy (tabulka 1).

### Preklinická fáze AN

Nejnovější koncept preklinické fáze AN (Sperling et al., 2011) pokrývá kontinuum od pacientů s přítomností patofyziologických změn AN v mozku, kteří jsou klinicky zcela asymptomaticí a nevykazují žádnou zjištělou funkční abnormalitu, až po pacienty s detekovatelným lehkým zhoršením kognice na podkladě patofyziologických změn u AN, kteří ještě nesplňují

kritéria MCI. Vzhledem k tomu, že u pacientů v preklinické fázi AN dochází z hlediska kognice k překryvům s populačními normami, není výtěžné klasické jednorázové vyšetření kognitivních baterií a jako zásadní se jeví sledování individuálního poklesu výkonu v čase při opakovaných testováních. Zatím jen výzkumně se používají opakovatelné neuropsychologické baterie, které sledují longitudinálně kognitivní výkonnost jedince a sledují tak případnou klinicky významnou změnu v kognitivní výkonnosti (Snyder et al., 2011). Užitečné jsou v tomto směru počítačově administrované baterie testů a zejména pak ty, které mají minimální efekt učení při opakování úlohy v časovém odstupu.

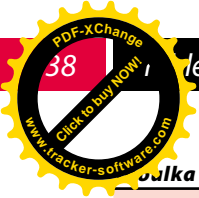
Výhodou těchto testů je možnost dlouhodobého sledování kognitivní výkonnosti jedince a zachycení poklesu v čase, který je charakteristický pro neurodegeneraci. Příkladem může být program Cogstate, který pracuje na principu sledování klinicky významné změny kognitivní výkonnosti (Snyder et al., 2011). Zároveň je tvořen sadou úloh, které se adaptivně mění při každém retestu a umožňují prakticky neomezenou opakovatelnost úloh. Důležitým signálem prvního zhoršení kognitivní výkonnosti mohou být také subjektivní stížnosti na kognici. Přestože se častěji objevují u depresivně a/nebo úzkostně laděných jedinců, ukazuje se, že mohou být i první známkou předcházející budoucí rozvoj kognitivního deficitu (Reisberg et al., 2008). Proto je vždy vhodné zařadit tyto pacienty do longitudinálního sledování. V případě komplexního neuropsychologického vyšetření je vhodné pro zjištění klinicky významné změny opakovat jej s intervalem přibližně 1 roku s použitím paralelních testových verzí.

### MCI při AN

Nová diagnostická kritéria MCI při AN (Albert et al., 2011) v kognitivní oblasti vycházejí z původních obecných Petersenových kritérií pro MCI (Petersen et al., 1999). Základem zůstávají (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 (tabulka 2). Objektivizaci kognitivního deficitu v klinické praxi provádíme pomocí screeningových testů kognice a neuropsychologickými bateriemi. Důležitou součástí vyšetření jsou také informace z anamnézy a rozhovoru.

### Screeningové testy

Screeningové testy jsou významným pomocníkem při identifikaci kognitivního deficitu



**Tabulka 3.** Senzitivita a specifická vybraných screeningových testů kognice

	MCI		Demence	
	Cut-off/celkové skóre	Senzitivita / specifická	Cut-off / celkový skór	Senzitivita / Specifická
MMSE	< 26/30	18%/100% (Nasreddine et al., 2005)	< 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 et al., 2006)
7minutový test	Není k dispozici		Není uveden	95%/93% (Topinková et al., 2002)
Test hodin	9/10	58%/57% (Ehreke et al., 2010)	6(8)*/10	61%/88% (Ladeira et al., 2009)

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

u pacientů s AN. Jejich výhodami jsou dostupnost, flexibilita, obvykle dobrá možnost retestu v relativně krátké době a časová nenáročnost (doba administrace se pohybuje od cca 5 do 30 minut) a také vysoká senzitivita i specifická pro syndrom demence. Z důvodu jejich nízké senzitivity ve studiu MCI nejsou v praxi dostačující. Hodnoty specifické a senzitivity nejpoužívanějších screeningových testů ve vztahu k syndromu MCI a syndromu demence uvádíme v tabulce 3. Screeningové testy bývají konstruovány jako zkrácené neuropsychologické baterie, případně jako co nejvíce komplexní jednotlivé úkony (např. Test hodin, aj).

Nejpoužívanějším screeningovým kognitivním testem v klinické praxi je **Mini Mental State Examination (MMSE)** hodnotící orientaci, rozsah pozornosti, pozornost a počítání, paměť a řeč (Folstein, Folstein et McHugh, 1975). Vzhledem k nízké senzitivě je však v diagnostice MCI u AN zcela nevhodný. Nízká senzitivita u pacientů s MCI je způsobena relativní jednoduchostí testu ve vztahu k paměti a malým zastoupením položek testujících paměť a absencí úloh na frontální funkci. Tyto nevýhody lze částečně řešit doplněním MMSE o krátké specifické testy zaměřené na frontální funkci (například s Testem hodin dochází k mírnému zvýšení senzitivity vyšetření u pacientů s MCI, Cacho et al., 2010), v poslední době se však i vzhledem ke zpoplatnění MMSE prosazuje alternativní krátká screeningová baterie, **Montrealský kognitivní test (MoCA)** (www.mocatest.org volně ke stažení, Nasreddine et al., 2005). Výhodou MoCA je zvýšení senzitivity testu u pacientů s MCI bez výraznějšího dopadu na specifickou a zároveň stále relativně krátká doba administrace (v praxi o něco déle než u MMSE, nepřesahuje však 12 minut).

Mezi screeningové metody se řadí i testy vyžadující delší čas administrace (více než 15 minut). V České republice je používaným testem Adenbrookský kognitivní test ACE-R, který byl validizován na pacientech s AN (bez přítomnosti kontrolního souboru byla vypočítána senzitivita

pro cut-off 88–100%, pro cut-off 83–96,6%) (Hummelová-Fanfrdlová et al., 2009). Test byl později pro potřeby klinické praxe dále přepracován a upraven (Bartoš, Raisová et Kopeček, 2011). Rozšířen je i Solomonův 7minutový screeningový test (Topinková, Jiráček et Kožený, 2002), který však ve skutečnosti trvá déle než uváděných 7 minut, obvykle cca 20–30 minut. Často používaný Test hodin vykazuje nízkou senzitivitu a specifickou pro diagnostiku MCI i při použití přesnějších skórovacích systémů (Lee et al., 2008), je tedy jako samostatně používaný screeningový test pro záchyt MCI při AN nevhodný.

Jak již bylo zmíněno, pro diagnostiku kognitivního deficitu v časně fázi AN jsou všechny screeningové testy pouze vodítkem a jejich výsledky zůstávají na pravděpodobnostní rovině. Neumožňují profilaci kognitivního výkonu a nemohou proto sloužit ke kvalitní diferencially diagnostické rozvaze. Pro další analýzu kognitivní výkonnosti je tedy nezbytné komplexní neuropsychologické vyšetření.

### Neuropsychologické vyšetření MCI při AN

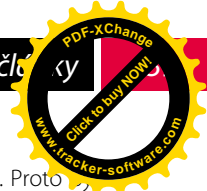
Pro diagnostiku MCI u AN není stanovena konkrétní podoba neuropsychologické baterie (Maruta et al., 2011). Přesto jsou doporučovány základní principy její konstrukce (Albert et al., 2011). Základem neuropsychologické baterie by měly být testy epizodické paměti obsahující proces učení a okamžité i oddálené vybavení, přičemž nejlepším nástrojem bývají testy na seznam slov, jako je například v ČR rozšířený Paměťový test učení (Auditory Verbal Learning Test, AVLT; Preiss, Laing et Rodriguez, 2007). Dalšími možnostmi jsou okamžité a oddálené vybavení příběhu (v ČR například povídka z Wechslerovy škály paměti 3 revize, WMS III). Tyto verbální testy mohou být doplněny neverbálními paměťovými testy (Brief Visual Memory Test Revised, BVMT-R aj).

Hodnocení exekutivních funkcí by mělo obsahovat některou z forem Testu cesty (Trail Making Test, TMT; Bezdicek et al., 2012), u faktických funkcí je doporučován Bostonský test pojmenování (Boston Naming Test, BNT) a testy verbální fluence (v ČR Test fonemické verbální fluence N, K, P; Preiss, Laing et Rodriguez, 2007).

Pozornost a pracovní paměť je hodnocena testy opakování čísel (např. subtest Opakování čísel z Wechslerovy škály inteligence WAIS III). Pro vizuospatální schopnosti jsou navrhovány testy obkreslení figury (v ČR například Reyova-Osteirrethova Komplexní Figura, ROCFT; Preiss, Laing et Rodriguez, 2007).

Pro MCI u AN svědčí z neuropsychologického hlediska v kognitivním profilu dominující výrazná porucha paměti. Velmi senzitivní pro AN je zejména výrazný pokles vybavenosti v oddáleném vybavení v porovnání s vybavením okamžitým. Specifická je pro AN neúčinnost nápovědy u testů s vodítky pro vybavení. Typická je také přítomnost konfabulací u paměťových testů. Velká většina pacientů s MCI u AN má současně poruchu pozornosti a výhodné jsou tak i testy, kde se kódování paměti (pozornost) kontroluje.

Dosud uspokojivě nedořešeným tématem při určování kognitivního deficitu pomocí neuropsychologické baterie a hodnocení kognitivních domén je problematika přirozené variability psychické výkonnosti jedince. 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 et 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 odchylky bere pouze jako



Tabulka 4. Subtypy MCI a jejich souvislost s jinými onemocněními (Petersen et al., 1999)

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

AN – Alzheimerova nemoc; VD – vaskulární demence; DLB – demence s Lewyho tělísky; FTD – frontotemporální demence; PPA – primární progresivní afázie; PDD – demence u Parkinsonovy nemoci

Tabulka 5. Diferenciální diagnostika deprese/demence při AN (Franková, 2011)

	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

vodítka 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 přesahují -1SD v obou testech, které jsou k ní přiřazeny. Prozatím ovšem neexistuje dostatečné množství dat, které by prokazovaly opodstatněnost takového přístupu. Všechny zmíněné přístupy psychometrické podpory diagnostiky MCI však předpokládají existenci kvalitních normativních studií. V České republice je problematika normativních studií u neuropsychologických testů velice aktuální. Z používaných a běžně rozšířených neuropsychologických zkoušek snad s výjimkou Testu cesty (TMT, Bezdíček et al., 2012) prozatím neexistují kvalitní lokální normativní studie, a to ani u screeningových testů kognice. Neuropsychologům v ČR nezbyvá než vycházet v lepším případě z validizačních studií, nejčastěji se ovšem přejímají zahraniční normy či metaanalýzy. Zejména u testů, u kterých se předpo-

kládá (socio) kulturní specifická (jako je například Bostonský test pojmenování BNT, aj.) však tento přístup může významně zkusit psychometrickou úvahu. Z těchto důvodů se v českém prostředí nemůžeme zcela spolehnout na psychometrickou analýzu výsledků jednotlivých neuropsychologických zkoušek a o to citlivěji bychom měli přistupovat k analýze získaných výsledků.

### Diferenciální diagnostika MCI při AN

Podprůměrné skóry se v neuropsychologických testech mohou objevit na základě mnoha různých příčin. Neuropsychologický profil může při znalosti dalších informací z anamnézy pacienta i z rozhovoru s ním a jeho pečovatелеm významně napomoci klinické diferenciální diagnostice. Měl by být však doplněn výsledky dalších vyšetření, zejména analýzou biomarkerů citlivých pro diagnostiku AN.

Z neuropsychologického hlediska je v rámci MCI při AN klíčové **rozpoznat klinicky významný pokles kognitivní výkonnosti s ohledem na pre-morbidní výkonnost** a tedy minimalizovat falešně pozitivní nebo falešně negativní posouzení pacienta. Dalším úkolem neuropsychologického vyšetření je **identifikace pacientů s vyšším rizikem přechodu do demence při AN, tedy pacientů s kognitivním profilem nesoucím známky typické alzheimerové patologie**.

Při rozpoznání klinicky významného poklesu je nezbytné dobře rozlišovat objektivizovaný kognitivní deficit od subjektivních stížností na ko-

gnici a normálního procesu stárnutí. Proto měly být v co nejvyšší míře používány standardizované neuropsychologické testy s lokálními normativními či minimálně validizačními studii a neuropsychologické baterie, které hodnotí všechny základní kognitivní funkce.

Při diferenciální diagnostice příčin MCI je užitečné neuropsychologicky vycházet z Petersenových kritérií a jeho specifikace subtypů MCI (Petersen, et al., 1999), které i s nejčastějšími příčinami uvádíme v tabulce 4. Pro AN je typický paměťový deficit, a to zejména v procesech konsolidace a uchování paměťových stop, které závisejí na funkci hipokampů (Dubois et al., 2004). Proto je vhodné při kognitivním vyšetření využívat testy obsahující vybavení s vodítky, které umožňují o něco přesnější diskriminaci mezi tzv. poruchou paměti hipokampálního typu a poruchou paměti spíše frontálního typu charakteristickou izolovanou poruchou vybavnosti.

Přesto bychom neměli zapomínat, že MCI při AN se může prezentovat i jinak než typickým narušením epizodické paměti. Neuropsychologický profil je tedy nutné posuzovat vždy s ohledem na klinické charakteristiky onemocnění. U AN je to zejména pozvolný vznik kognitivních obtíží, trvající obvykle v řádu měsíců, bez výrazných fluktuací během dne i delšího časového horizontu. Nejčastější příčinou kognitivního deficitu kromě AN jsou vaskulární změny v kognitivně strategických oblastech nebo jiná neurodegenerativní onemocnění typu nemoci s Lewyho tělísky nebo frontotemporální lobární degenerace. Ačkoliv lze identifikovat typické neuropsychologické profily těchto onemocnění, v klinické praxi se často překrývají. Další velmi častou příčinou kognitivního poklesu jsou depresivní onemocnění. Deprese je navíc častou komorbiditou Alzheimerovské patologie, proto by kognitivní vyšetření mělo být doplněno i o hodnocení neuropsychiatrického statusu. Typický průběh depresivního onemocnění lze odlišit od typického průběhu demence při AN podle několika klíčových rysů, které jsou uvedeny v tabulce 5. V diagnostice deprese ve stáří je užitečným nástrojem volně dostupný dotazník Geriatric depression scale (GDS). Při nejasnostech ohledně diferenciální diagnostiky deprese a organicky podmíněného kognitivního deficitu pomůže neuropsychologický retest po nasazení antidepressiv. Sporné případy je dobré řešit v těsné spolupráci s psychiatrem. 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.



Vyšetření kognitivních funkcí má stále neza-  
stupitelné místo v celém systému diagnostiky  
AN. S postupujícími poznatky o patofyziologii  
AN se i diagnostika kognitivního deficitu přesou-  
vá stále do časnější fáze onemocnění, zejména  
do stadia MCI. Svou nezastupitelnou roli nadále  
hrají screeningové testy kognice, které při vhod-  
ném použití mohou odhalit i počáteční stadium  
kognitivního deficitu. Pro důkladnou specifikaci  
podoby kognitivního deficitu je však nezbytné  
komplexní neuropsychologické vyšetření. To  
platí zejména pro premorbidně velmi vzdělané  
pacienty, u nichž je případný pokles kognitivní  
výkonnosti screeningovými testy obtížně za-  
chytitelný. Při diferenciální diagnostice MCI u AN  
je z neuropsychologického hlediska důležité  
odlišit normální proces stárnutí a přirozenou  
fluktuační kognitivní výkonnosti od pravděpo-  
dobného kognitivního deficitu. Dalším úkolem  
neuropsychologa by měl být popis kognitivních  
profilů v neuropsychologické baterii typických  
pro jednotlivé příčiny kognitivního deficitu ze-  
jména s ohledem na počínající stadia neurode-  
generativních onemocnění. Definitivní diagnóza  
MCI u AN se však musí opírat nejen o výsledky  
kognitivního vyšetření, ale také o analýzu vý-  
sledků zobrazovacích metod a dalších klinických  
vyšetření.

*Finančně podpořeno z projektu FNUSA-ICRC  
(no. CZ.1.05/1.1.00/02.0123) z Evropského fondu  
regionálního rozvoje a z grantu IGA NT 11225-4.  
Výstup projektu Vnitřních grantů 2012  
č. VG137 na FF UK.*

## Literatura

1. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Petersen RC. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 2011; 7(3): 270–279.

2. Bartoš A, Raisová M, Kopeček M. Novelizace české verze Addenbrookského kognitivního testu (ACE-CZ). *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 2011; 74/107(6), 681–684.

3. Bezdicek O, Motak L, Axelrod BN, Preiss M, Nikolai T, Vyhnaek M, Poreh A, Ruzicka E. Czech version of the Trail Making Test: Normative data and clinical utility. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2012; 27(8): 906–914.

4. Cacho J, Benito-León J, García-García R, Fernández-Calvo B, Vicente-Villardón JL, Mitchell AJ. 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*, 2010; 22(3): 889–896.

5. Dubois B, Albert ML. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *The Lancet Neurology*, 2004; 3(4): 246–248.

6. Ehreke L, Luppá M, König HH, Riedel-Heller SG. Is the Clock Drawing Test a screening tool for the diagnosis of mild cognitive impairment? A systematic review. *International Psychogeriatrics*, 2010; 22(1): 56.

7. Franková V, Hort J, Holmerová I, Jirák R, Vyhnaek M. Alzheimerova demence v praxi 8. Konsenzus psychiatricko-neurologicko-geriatrický, Mladá Fronta 2011.

8. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975). Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician: Pergamon Press.

9. Hummelová-Fanfrdlová Z, Rektorová I, Sheardová K, Bartoš A, Línek V, Rössner P, Hort J. Česká adaptace Addenbrookského kognitivního testu (Addenbrookes Cognitive Examination). *Československá psychologie*, 2009; 4: 376–388.

10. Iverson GL, Brooks BL, Holdnack JA. Evidence-based neuropsychological assessment following work-related injury. In S. S. Bush & G. L. Iverson (Eds.), *Neuropsychological Assessment of Work-Related Injuries 2012*; (pp. 360–400). New York: Guilford Press.

11. Jack CR, Albert MS, Knopman DS, Mckhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, Phelps CH. 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*, 2011; 7(3): 257–262.

12. Koedam ELGE, Lauffer V, van der Vlies AE, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YAL. Early-versus late-onset Alzheimer's disease: more than age alone. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2010; 19(4): 1401–1408.

13. Ladeira RB, Diniz BS, Nunes PV, Forlenza OV. Combining cognitive screening tests for the evaluation of mild cognitive impairment in the elderly. *Clinics (Sao Paulo)*, 2009; 64: 967–973.

14. Lee KS, Kim EA, Hong CH, Lee DW, Oh BH, Cheong HK. Clock drawing test in mild cognitive impairment: quantitative analysis of four scoring methods and qualitative analysis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2008; 26(6), 483–489.

15. Maruta C, Guerreiro M, de Mendonça A, Hort J, Scheltens P. The use of neuropsychological tests across Europe: the need for a consensus in the use of assessment tools for dementia. *European Journal of Neurology*, 2011; 18(2), 279–285.

16. Mckhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Jack CR, Kawas CH, Mayeux R. 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*, 2011; 7(3): 263–269.

17. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACER): a brief cognitive test battery for dementia screening. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2006; 21(11): 1078–1085.

18. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2005; 53(4): 695–699.

19. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 1999; 56(3): 303–308.

20. Preiss M, Laing H, Rodriguez M. Neuropsychologická baterie Psychiatrického centra Praha: Klinické vyšetření základních kognitivních funkcí. Psychiatrické centrum 2007.

21. Reisberg B, Pritchep L, Mosconi L, John ER, Glodzik-Sobanska L, Boksay I, Ashraf N. The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 2008; 4(1): 98–108.

22. Snyder PJ, Jackson CE, Petersen RC, Khachaturian AS, Kaye J, Albert MS, Weintraub S (2011). Assessment of cognition in mild cognitive impairment: a comparative study. *Alzheimer's and Dementia*, 2011; 7(3): 338–355.

23. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Montine TJ. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 2011; 7(3): 280–292.

24. Topinková E, Jirák R, Kožený J. Krátká neurokognitivní baterie pro screening demence v klinické praxi: sedmiminutový screeningový test. *Interní med*, 2002; 8: 386–391.

25. Woodward M, Brodaty H, Bounay K, Ames D, Blanch G, Balshaw R, PRIME Study Group. Does executive impairment define a frontal variant of Alzheimer's disease? *Int Psychogeriatr*. 2010; 22(8): 1280–1290.

Článek doručen redakci: 11. 10. 2013  
Článek přijat k publikaci: 31. 1. 2013

**Mgr. Tomáš Nikolai**  
Centrum klinických neurověd  
a Neurologická klinika  
1. LF UK a VFN v Praze  
Kateřinská 30, 128 21 Praha  
nikolai@centrum.cz



# Testy verbální fluence, česká normativní studie pro osoby vyššího věku

## Verbal Fluency Tests – Czech Normative Study for Older Persons

### Souhrn

**Cíl:** Cílem našeho článku je předložit normativní data pro fonemickou verbální fluenci (VF), pro hlásky K, P, S, i sémantickou VF, pro kategorie zvířata a zelenina. **Úvod:** Testy verbální fluence jsou jedna z nejrozšířenějších metod hodnocení kognitivní výkonnosti. V českém prostředí dosud neexistuje kvalitní normativní studie testů VF se zaměřením na populaci starších osob, u kterých se tato metoda používá nejčastěji. **Metodika:** Testy VF jsme administrovali v rámci neuropsychologické baterie 540 zdravým osobám (292 žen, 248 mužů) nad 59 let. V části fonemické VF jsme použili hlásky K, P, S a celkový skóre všech hlásek (K + P + S) jako analogii anglického originálu F, A, S v Controlled Oral Word Association Test (COWAT/FAS). V rámci sémantické VF jsme hodnotili výkonnost ve dvou kategoriích, zvířata a zelenina. **Výsledky:** Věk má statisticky významný ( $p < 0,001$ ) slabý až středně silný vliv na výkon ve VF, reprezentovaný součtem skóreů K + P + S ( $r = -0,236$ ), zvířata ( $r = -0,359$ ) a zelenina ( $r = -0,264$ ). Rovněž počet let vzdělání ovlivňuje slabě až středně silně výkon ve VF. Statisticky významně ( $p < 0,001$ ) pouze ve skórech K + P + S ( $r = 0,297$ ) a zvířata ( $r = 0,357$ ). Mezi věkem a skórem zelenina vztah není signifikantní ( $r = 0,028$ ;  $p = 0,523$ ). Ve skóre zelenina existuje signifikantní ( $p < 0,001$ ) rozdíl mezi muži a ženami. Dále předkládáme normativní data pro věkové skupiny 60–75 let, 70–85 let a 80–96 let. **Závěr:** Výsledky naší studie prokazují statisticky významný vliv věku na všechny uvedené zkoušky VF. Fonemická VF a kategorie zvířata jsou závislá i na vyšší vzdělání, v kategorii zelenina není výkonnost závislá na vzdělání, ale na pohlaví.

### Abstract

**Aim:** The aim of the study was to report normative data on letter (LF; letters K, P, S) and semantic fluency (SF; animals and vegetables). **Introduction:** Verbal fluency (VF) is one of the most frequently used neuropsychological methods for the assessment of cognitive performance in clinical and experimental neuropsychology. However, representative normative data for the Czech population of older and very old adults are so far lacking. **Methods:** We administered VF as part of neuropsychological battery to 540 (292 women, 248 men) healthy older adults (60–96 years of age). In LF, the letters K, P, S and their total score were used as analogous to the original Controlled Oral Word Association Test (COWAT/FAS). In SF, we evaluated performance in two categories – animals and vegetables. **Results:** Age was significantly ( $p < 0.001$ ) related to a sum of K + P + S ( $r = -0.236$ ) as well as animals ( $r = -0.359$ ) and vegetables ( $r = -0.264$ ). However, the association was moderate. Education was also moderately related ( $p < 0.001$ ) to the sum of K + P + S ( $r = 0.297$ ) and animals ( $r = 0.357$ ). However, we did not find a significant relationship between age and vegetables ( $r = 0.028$ ;  $p = 0.523$ ). Vegetables were also the only measure that showed highly significant sex differences ( $p < 0.001$ ). We present normative Czech data for 60–75, 70–85 and 80–96 age groups. **Conclusion:** The results of our study confirm a significant moderate influence of age and education (with the exception of vegetables for the latter) on all VF measures. There were highly significant sex differences in the vegetable category.

Studie byla podpořena grantem IGA MZ ČR NT13145-4/2012, projektem „Národní ústav duševního zdraví (NUDZ)“, registrační číslo ED2.1.00/03.0078, financovaným z Evropského fondu regionálního rozvoje, výzkumným záměrem PRVOUK-P26/LF1/4 a projektem Grantové agentury Univerzity Karlovy GAUK 579412.

Velké poděkování patří jednak všem seniorům ochotným ke spolupráci na studii NANOK a dále všem spolupracujícím administrátorům: Eric Panenkové, Lence Freharové, Barboře Mňukové, Nině Štěrbové, Lucii Pražákové, Olze Kozické, Zuzaně Velkoborské, Tomáši Vilimovskému, Iloně Sedmidubské, Pavle Davidové, Lence Šreibrové, Vlastě Novotné, Lence Málkové, Markétě Holubové, Evě Biedermanové, Kláře Patlichové, Michaela Viktorinové, Janě Pečinkové, Adéle Jenčové, Tomáši Váchovi a Martinu Vaverkovi.

**Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.**

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

**Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.**

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

**T. Nikolai<sup>1</sup>, H. Štěpánková<sup>2</sup>, J. Michalec<sup>3</sup>, O. Bezdiček<sup>1,2</sup>, K. Horáková<sup>2</sup>, H. Marková<sup>4</sup>, E. Růžička<sup>1</sup>, M. Kopeček<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup> Národní ústav duševního zdraví, Klecany

<sup>3</sup> Psychiatrická klinika

1. LF UK a VFN v Praze

<sup>4</sup> Mezinárodní centrum klinického výzkumu, LF MU a FN u sv. Anny v Brně



**Mgr. Tomáš Nikolai**  
Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd  
1. LF UK a VFN v Praze  
Kateřinská 30  
128 21 Praha 2  
e-mail: nikolai@centrum.cz

Přijato k recenzi: 6. 1. 2015

Přijato do tisku: 27. 2. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amcsnn2015292>

### Klíčová slova

verbální fluence – normativní studie – neuropsychologické testy

### Key words

verbal fluency – normative data – neuropsychological assessment

## Úvod

Testy verbální fluence (VF) jsou široce užívanou metodou v klinické i experimentální neuropsychologii [1] a jsou oblíbeným nástrojem pro svou jednoduchou administraci a skórování. Za autora zkoušky je považován Thurstone, který v roce 1962 publikoval písemnou verzi testu VF (Word Fluency Test), Benton vytvořil ústní verzi pod názvem Controlled Verbal Fluency Task (CVFT), kde použil hlásky F, A, S (odtud často užívaný název zkoušky – FAS). Tato verze byla v roce 1967 zařazena Bentonem do Neurosensory Center Examination for Aphasia. Benton zařadil zkoušku generování slov hlásek C, F, L a P, R, W pod názvem Controlled Oral Word Association (COWA) do baterie pro vyšetření afázií. Další autoři se věnovali generování slov kategoriálních (sémantických), kdy se generují slova patřící do stejné kategorie (např. zvířata, zelenina, nákupní seznam atd.) či slovesa. Podrobnější informace o vývoji testu generování slov viz např. Preiss [2].

Testy VF jsou součástí mnoha neuropsychologických baterií, v českých verzích najdeme sémantickou fluenci např. jako součást 7minutového skrínigového testu [3], v baterii na kognitivní deficit pacientů se schizofrenií [4]. Fonetické generování slov je užíváno v brněnské neuropsychologické baterii určené pro depresivní pacienty [5] a neuropsychologické baterii Psychiatrického centra Praha [6]. Z používaných a rozšířených neuropsychologických baterií v zahraničí jsou testy sémantické VF součástí nejrozšířenější baterie pro hodnocení kognitivních funkcí u Alzheimerovy nemoci Uniform Data Set [7] nebo např. baterie pro hodnocení exekutivních funkcí Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS) [8]. Výkon v testu VF můžeme hodnotit z hlediska psychomotorického tempa, verbální produkce, sémantické paměti nebo exekutivních funkcí – vždy se přitom budeme zaměřovat na jiný aspekt výkonu [9]. VF obvykle dělíme na fonemickou (FF) a sémantickou (SF). Testy FF měří slovní produkci slov začínajících jednotlivými hláskami, při administraci v anglickém jazyce bývají nejčastěji užívané hlásky F, A, S. V rámci testů SF bývají nejfrekventovanější kategorie zvířata, ovoce, zelenina, oblečení, obchod atd. [10].

FF je ve většině zobrazovacích studií asociována spíše s oblastí levého frontálního kortexu [11–13], zatímco SF spíše s oblastmi temporálních laloků [11,12]. Testování VF tedy může pomoci detekovat poruchy

exekutivních funkcí, psychomotorického tempa a řeči, psychické procesy vázané na funkci frontálního kortexu a fronto-subkortikálních okruhů stejně jako poruchy psychických procesů vázaných na oblast temporálního laloku, jako je sémantická paměť [13–16].

V klinické praxi je VF užívána pro detekci mírné kognitivní poruchy [17]. Dostupné longitudinální studie dokládají zvýšené riziko rozvoje syndromu demence u jedinců s narušenou schopností VF [18–21]. Lze ji použít i pro diferenciální diagnostiku, neboť může pomoci rozlišit mezi různými příčinami demence [22,23]. U pacientů s Alzheimerovou nemocí (AN) bylo prokázáno pouze mírné postižení FF, očekává se větší postižení SF [24–27]. Naopak u neurodegenerativních onemocnění zasahujících kortikální oblast a frontostriální okruhy, jako je např. Parkinsonova či Huntingtonova nemoc, bývá FF narušena v časně fázi [17,28,29], někdy dokonce již v preklinických stádiích [30]. Pacienti s onemocněním frontotemporální lobární degenerací (FTLD) mají taktéž snížený výkon v testech VF. Behaviorální varianta FTLD je typická spíše narušením výkonu v oblasti FF, zatímco jazykové prezentace kognitivního deficitu v rámci FTLD v podobě nonfluentní varianty primární progresivní afázie mají narušeny obě složky VF [31], sémantická varianta FTLD je charakteristická hlubším narušením SF [32].

Dosud provedené zahraniční normativní studie potvrzují vliv věku na výkonnost ve zkouškách FF [33–40] i SF [34,36,39–44]. Některé studie navíc dokládají silnější vliv vysokého věku na počet produkovaných slov v SF ve srovnání s FF [40,45–48]. Také úroveň vzdělání se podle dostupných studií významně podílí na výkonu ve FF i SF [34–37,40–47]. Údaje o vlivu pohlaví na výkonnost v testech VF jsou v dostupné literatuře nejednotné; mnozí autoři shledávají, že pohlaví má na výkon ve FF i SF pouze nepatrný nebo žádný efekt [34,35,39,40,42–45,47], některé studie naopak referují, že ženy podávají ve FF vyšší výkon ve srovnání s muži [33,46].

V České republice byla publikována data pro FF na hláskách N, K, P [49,50], dále pak práce se závěry o ekvivalenci různých hlásek FF [51]. Rozsáhlé datové soubory, z nichž by bylo možné odvíjet normativní data pro starší českou populaci, však v současnosti chybí. Jedná se vzhledem k rozšířenosti tohoto diagnostického nástroje zejména u osob vyššího a vysokého věku, kdy dochází k významné, věkem podmíněné změně

v kognitivním výkonu, o citelný nedostatek pro kvantitativní hodnocení VF.

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 (klasické 60s provedení testu, v prvních 30 s a v intervalu 30–60 s).

## Soubor a metodika

U FF jsme při určení hlásek vycházeli ze studie Preisse et al [50]. Česká validizovaná verze N, K, P byla konstruována tak, aby odpovídala frekvencí slov anglické verze F, A, S. V praxi však byla hláska N problematická, protože v českém jazyce lze generovat slova pomocí negace, což byl zcela odlišný proces tvorby slov než u ostatních hlásek. Toto nebylo v instrukci ošetřeno a v praxi docházelo k rozdílným interpretacím výkonu osob, které tuto strategii užívaly. Také dle studie ekvivalence různých hlásek [51] slova od hlásky N mají nižší četnost, než je tomu u hlásek K a P, více a přehledněji viz Štorková et al [52], Kopeček et al [51]. Proto jsme nahradili hlásku N, použitou v preliminární české studii [50], hláskou S, která má podobné charakteristiky četnosti slov jako hlásky K a P a odpovídá tedy více původnímu záměru anglické verze co do obtížnosti tří relativně ekvivalentních hlásek F, A, S.

Do SF jsme zařadili nejrozšířenější kategorii zvířata, použitou např. v 7minutovém skrínigovém testu [3]. Kategorie zvířata má dle zahraničních studií [39] relativně vysokou četnost slov, proto jsme ji doplnili kategorií zelenina, kde očekáváme nižší četnost slov. Zároveň jsou kategorie zvířata i zelenina používány v rámci SF v nejrozšířenější testové baterii pro výzkum AN v zahraničí, tzv. Uniform Data Set [7]. Souběžnou validitu jsme zjišťovali pomocí korelace testu VF s dalšími kognitivními testy v neuropsychologické baterii, zejména s testy paměti a exekutivních funkcí.

Nábor účastníků probíhal v roce 2012 ve 12 krajích České republiky za pomoci 25 administrátorů prostřednictvím letáků na poštách, v ordinacích praktických lékařů, webu Psychiatrického centra Praha (PCP) a rovněž metodou „snow-ball“ – sněhové koule, tj. za využití sociálních sítí účastníků. K zařazení do studie došlo, pokud zájemce o účast uvedl, že není léčen pro některou formu demence či mírnou kognitivní poruchu, netrpí závažným neurologickým onemocněním



ním (např. Parkinsonova choroba, epilepsie), neprodělal mozkovou mrtvici či úraz hlavy s bezvědomím, není léčen pro akutní fázi psychiatrického onemocnění (např. deprese), neprochází chemoterapií či radioterapií při onkologickém onemocnění a nebyl hospitalizován pro závislost na alkoholu, lécích či drogách. Probandi souhlasili s tím, že budou po dobu čtyř let každoročně vyšetřeni neuropsychologickou baterií. Za absolvované vyšetření v rámci studie byli honorováni částkou 200,- Kč.

Nábor probíhal do předem daných kategorií stratifikovaných dle věku (pětileté 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 v rámci studie NANOK [53]. Baterie kromě testů VF obsahovala tyto metody: Mini-Mental State Examination; MMSE [53,54], Montrealský kognitivní test; MoCA [55], Logická paměť [56], Číselný rozsah [57], SF [58], Test cesty; TMT [59], Kódování symbolů [57], Bostonský test pojmenování; BNT-30 [60], Filadelfský test verbálního učení, czP(r)VLT-12 [61], Pražský Stroopův test; PST [62], FF [51,63], Geriatrická škála deprese v 15položkové verzi; GDS-15 [64,65] a Dotazník funkčního stavu FAQ [66]. Všichni administrátoři jsou psychologové či zkušení odborníci z řad pomáhajících profesí, kteří prošli v úvodu důkladným proškolením v administraci a skórování celé baterie projektu. Všichni měli k dispozici podrobný tištěný manuál a byla jim poskytována průběžná podpora při řešení konkrétních situací. Doba vyšetření se pohybovala od 75 min výše, max. doba vyšetření byla cca 3 hod (tento proband byl posláze pro nedostatečné výkony vyloučen z analyzovaného vzorku – naplnil níže uvedené vylučovací kritéria). Obvyklá doba trvání byla kolem 90 min. Všichni účastníci byli v úvodu vyšetření seznámeni s protokolem projektu a podepsali informovaný souhlas.

Z celkového počtu 568 vyšetřených osob ve věku 60–98 let, byla do konečné analýzy zařazena data od 540 osob. Základní sociodemografické charakteristiky finálního normativního souboru jsou uvedeny v tab. 1. V rámci původního souboru byla aplikována vylučovací kritéria na základě výkonů v testech, jež mohly být ovlivněny nedagnostikovanou kognitivní či afektivní poruchou. Tato vylučovací kritéria byla: výkon

Tab. 1. Sociodemografické charakteristiky normativního souboru.

		frekvence	%
Věk	60–69	158	29
	70–79	175	32
	80–89	174	32
	90–96	33	6
Vzdělání	nižší	254	47
	vyšší	286	53
Pohlaví	muži	248	46
	ženy	292	54

Pozn.: Nižší vzdělání znamená vzdělání bez maturity, tj. 12 a méně let standardní doby studia. Vyšší vzdělání znamená alespoň dosaženou maturitu, tj. většinou 13 a více let standardní doby studia.

horší než 2 SD od průměru skupiny ve dvou kognitivních testech nebo v jednom kognitivním testu a zároveň ve skóru Geriatrické škále deprese (GDS-15) či v Dotazníku funkčního stavu (FAQ)  $\geq 10$  bodů. Kognitivními testy určujícími inkluzivní kritéria do finálního souboru byl Test cesty (TMT, část B) a Filadelfský test verbálního učení czP(r)VLT-12 (kompozitní skóre – 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 sedmi osob byla zjištěna nekompletní data od administrátorů, finální soubor čítal 540 osob.

Testy VF byly administrovány jako součást neuropsychologické baterie.

Registrace výkonů byla prováděna na záznamovém archu metodou tužka-papír, čas byl měřen pomocí stopek ve dvou nepřerušovaných půlminutových intervalech (0–30 s a 30–60 s). Instrukci k testu doporučujeme tuto: „Řeknu vám nějaké písmeno a pak po vás budu chtít, abyste řekl co nejvíce slov, která tím písmenem začínají, a to co nejrychleji. Např. kdybych řekl/a B, mohl byste jmenovat bílý, borůvka, bedna, ... Nechci, abyste říkal/a vlastní jména jako Brno, Barbora apod. ani slova lišící se pouze koncovkou či příponou, jako borůvka, borůvkový apod. Máte k tomu nějaký dotaz? ... Začnete, až vyslovím písmeno. Nejprve je to: K. Můžete teď.“ Po uplynutí 60 s. „Stop.“ Čas jsme měřili bezprostředně poté, co jsme řekli slovo „teď“. Po minutě řekneme: „Dost, děkuji“, poté: „Nyní budeme pokračovat s jiným písmenem. Bude to „P“. Máte opět minutu na to, abyste vymyslel/a co nejvíce slov, která začínají na „P“. Připravte se, pozor,

teď!“ Po minutě řekneme: „Dost, děkuji“, poté: „Nyní budeme pokračovat s jiným písmenem. Bude to „S“. Máte opět minutu na to, abyste vymyslel(a) co nejvíce slov, která začínají na „S“. Připravte se, pozor, teď!“

Instrukce pro SF zní: „Řeknu vám kategorii a budu chtít, abyste řekl/a, jak nejrychleji můžete, všechny věci, které patří do této kategorie. Např. když řeknu „druhy oblečení“, vy můžete říct „košile“, „sukně“, nebo „ponožky“. Napadají vás další druhy oblečení?“

Ponechte zkoumané osobě až 20 s, aby řekla dvě odpovědi. Pokud neřekne alespoň dvě správné odpovědi, nabídněte dva příklady správných odpovědí („tričko“, „kabát“).

„Teď budu chtít, abyste jmenoval/a věci, které patří do jiné kategorie, jsou to zvířata. Budete mít 1 minutu. Řekněte mi všechna zvířata, která vás za jednu minutu napadnou. Připraven? Začnete.“

„Teď budu chtít, abyste jmenoval/a věci, které patří do jiné kategorie, je to zelenina. Budete mít 1 minutu. Řekněte mi všechny druhy zeleniny, které vás za jednu minutu napadnou. Připraven? Začnete.“

### Skóry VF

Jak je již uvedeno výše, FF se skládá ze tří hlásek (K, P a S), SF z kategorií zvířata a zelenina. Zaznamenává se počet slov řečených ve dvou po sobě jdoucích, nepřerušovaných půlminutových intervalech. U každé hlásky či sémantické kategorie VF tak získáváme tři skóry: počet slov za první půlminutu, za druhou půlminutu a za minutu dohromady. Existuje tudíž pětkrát tři, tj. patnáct skóre VF. Za hlavní skóre reprezentující výkon VF lze považovat počet slov řečených za celou minutu dohromady. U SF pro

Tab. 2. Normy K + P + S a Zvířata.

Vzdělání	M	nižší ( $\leq 12$ let)			vyšší ( $\geq 13$ let)		
		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	80–96	60–75	70–85	80–96
	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

**K + P + S**

percentil	T skór	60–75	70–85	80–96	60–75	70–85	80–96
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	80–96	60–75	70–85	80–96
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

M – průměr, SD – směrodatná odchylka.

jednotlivé kategorie zvláště, u FF se jedná o počet slov řečených na jednotlivé hlásky (K + P + S) dohromady. Pokud není výslovně uvedeno jinak, pojednává se níže v části o statistické analýze a výsledcích o těchto třech hlavních skórech VF. Tj. za minutu počet slov začínajících dohromady na hlásky K + P + S, a počet slov za minutu zvláště z kategorie zelenina a zvířata.

**Statistická analýza**

Hlavním cílem statistického zpracování dat bylo stanovit percentilové normy pro skóry

VF. V prvním kroku analýzy byl na celém souboru ( $n = 540$ ) za použití Pearsonových korelací zjišťován vztah mezi výkonem ve VF a věkem, resp. počtem let vzdělání. Za použití t-testu pro nezávislé výběry byl dále zjišťován rozdíl ve výkonu ve VF mezi muži a ženami. Smyslem zjišťování vlivu sociodemografických charakteristik na výkon ve VF bylo především rozdělení celého normativního souboru na podsoubory, v nichž je vliv těchto proměnných na výkon ve VF již minimální. Na základě této analýzy byl celý soubor před stanovením norem rozdělen do

podskupin dvěma způsoby. Pro stanovení norem u skóru K + P + S a SF zvířata byl rozdělen podle věku a vzdělání celkem do šesti skupin (tab. 2). Pro výpočet norem skóru SF zelenina byl rozdělen podle věku a pohlaví také do šesti skupin (tab. 3). Pro maximalizaci počtu pozorování v jednotlivých podsouborech u rozdělení podle věku byla použita metoda vzájemně se překrývajících skupin (overlapping cells). Způsob, jak interpretovat výkon osoby např. ve věkovém pásmu 70–75 (analogicky 80–85) je stejný jako ve všech ostatních pásmech s překrývajícími

Tab. 3. Normy Zelenina.

Vzdělání	M	muži			ženy		
		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	80–96	60–75	70–85	80–96
	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

Zelenina

percentil	T skór	60–75	70–85	80–96	60–75	70–85	80–96
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

M – průměr, SD – směrodatná odchylka.

se buňkami: určíme, kterému pásmu je proband věkem blíže, tj. jestliže by to byl proband ve věku 70 či 71 let, tak má větší smysl jej srovnávat se skupinou (60–75), protože je přibližně někde uprostřed této skupiny, zatímco ve srovnání se skupinou (70–85) by byl nejmladší (což by jej mohlo lehce favorizovat ve výkonu). Kdybychom však měli již probanda ve věku 72 let a více, tak by mělo smysl brát jako srovnávací rámec skupinu (70–85), protože se začne svým věkem více blížit do průměru této skupiny. Nicméně ani srovnat člověka ve věku 75 let se skupinou (60–75) není nepřijatelné, posuzovatel tím však dává jasně najevo, že na takového probanda volí nejpřísnější normu, kterou na něj lege artis může aplikovat a vice versa při opačném srovnání, tj. 70letého srovnávat se (70–85).

Percentily byly pro jednoduchost vyhodnocení také převedeny na T skóry. T skór má průměr 50 a SD = 10, tj. 40 T je ekvivalentem -1 SD, 35 T je ekvivalentem -1,5 SD a 30 T je ekvivalentem -2 SD, což autorům této studie přišlo jako jednoduchá technika pro uchopení vzdálenosti od průměru, a také je to běžné v psychologické praxi. Následně

byl zjišťován za použití Pearsonových korelačních vztahů mezi výkonem ve VF a vybranými testy kognitivních funkcí (konkrétně s TMT, BNT-30 a czP(r)VLT-12) a konečně také vztah mezi jednotlivými skóry VF.

**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 součtem skóre K + P + S ( $r = -0,236$ ), 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 K + P + S ( $r = 0,297$ ) 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 skóre 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 K + P + S ( $p = 0,051$ ). Velikost účinku je pouhých 0,169.

**Normy hlavních skóre VF**

V tab. 2 a 3 jsou uvedeny percentilové normy pro hlavní skóry VF. Normy pro zbývající skóry VF, tj. pro jednotlivé hlásky písmena FF a pro půlminutové intervaly jsou uvedeny v elektronické příloze tohoto článku. Časová analýza za použití Wilcoxonova znaménkového testu pro párové výběry ukázala, že v první půlminutě je generace slov statisticky významně ( $p < 0,001$ ; velikost účinku  $r > 0,7$ ) vyšší než v druhé půlminutě u všech použitých hlásek i sémantických kategorií.

**Korelace skóre VF mezi sebou a s dalšími kognitivními testy**

V tab. 4 je uvedena matice Pearsonových korelací reprezentující sílu vztahu hlavních skóre VF mezi sebou a také jejich vztahu k dalším kognitivním testům. Všechny uvedené korelační koeficienty jsou statisticky významné na hladině  $p < 0,001$ .

**Diskuze**

Výsledky naší studie přinášejí v České republice první normativní data pro starší věkové kategorie v jedné z nejrozšířenějších zkoušek kognitivní výkonnosti – VF na roz-

**Tab. 4. Korelace skóre VF mezi sebou a s dalšími kognitivními testy.**

	K + P + S	Zvířata	Zelenina
TMT-A	-0,335	-0,460	-0,173
TMT-B	-0,348	-0,444	-0,276
BNT-30	0,318	0,297	0,234
czP(r)VLT-12_T1-T5	0,358	0,377	0,429
czP(r)VLT-12_T9	0,299	0,358	0,376
K + P + S		0,588	0,451
zvířata			0,432

Pozn.: Všechny uvedené korelace jsou signifikantní na hladině  $p < 0,001$ .

TMT-A – Test cesty, část A; TMT-B – Test cesty, část B; BNT-30 – 30položková verze Bostonského testu pojmenování; czP(r)VLT-12\_T1-T5 – česká verze Filadelfského testu verbálního učení, celkový skóre (součet pokusů 1–5); czP(r)VLT-12\_T9 – česká verze Filadelfského testu verbálního učení, oddálené vybavení po 20 min.

sáhlém souboru z české populace. U FF jsme potvrdili významný vliv vzdělání a věku, což je v souladu se zahraničními studii [33–36,38–42,46]. 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 [11,12,67,68]. Exekutivní funkce však mají vliv i na výkonnost v testech paměti, zejména zhoršují výbavnost materiálu a strategii jeho uložení [69,70]. Předpokládáme ale, 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 [39]. Naopak vliv pohlaví se neukázal být klíčovým, což je v souladu s jinou studií [45]. V časové analýze prokazujeme, že značně vyšší výkon v SF zvířata mají zdravé osoby v prvních 30 s 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 [71], a je tedy podmíněna 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 [72]. Vzhledem k nejnižšímu počtu v průměru produkovaných slov ze všech kategorií VF předpokládáme, že kategorie zelenina byla nejobtížnější. SF zelenina měla rovněž nejvyšší rozdíl mezi první a druhou polovinou zkoušky, kdy v první polovině byl výkon významně vyšší než v polovině druhé.

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 me-

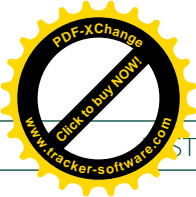
diálních temporálních oblastí než zvířata a FF. Tuto hypotézu však bude potřeba nejprve ověřit dalším výzkumem.

Mezi omezení naší studie patří způsob výběru osob do normativní skupiny. Postupovali jsme způsobem užitým i v jiných studiích, kdy jsme zařadili všechny osoby splňující základní kritéria výběru, mezi které jsme zařadili i výkonnost ve vybraných citlivých zkouškách pro identifikaci kognitivního deficitu. Nemáme ovšem k dispozici biomarkery zdravých osob, a lze tedy předpokládat, že do naší studie mohly být zařazeny i osoby, které trpí preklinickou fází některého z neurodegenerativních onemocnění, dosud však nerozpoznaného. Na druhé straně vzhledem k tomu, že výkon v testech paměti je prozatím nejlepším prediktorem rozvoje kognitivního deficitu u zdravých osob [73] a biomarkery dosud nemají ani srovnatelnou citlivost v predikci konverze do demence, domníváme se, že jsme použitým způsobem dostatečně eliminovali riziko chybné klasifikace osob zařazených do normativní studie.

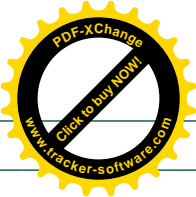
Výsledky naší studie prokazují statisticky významný vliv věku na všechny uvedené zkoušky VF. Fonemická VF a kategorie zvířata jsou závislé i na výši vzdělání, v kategorii zelenina není výkonnost závislá na vzdělání, ale na pohlaví. Prezentované normy pro všechny zkoušky VF mohou podle našeho názoru významně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

## Literatura

1. Strauss E, Sherman E, Spreen O. A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary. 3rd ed. New York: Oxford University Press 2006.
2. Preiss M. Verbální fluence, metoda vyšetření počkození mozku u dětí a dospělých. *Csl Psychol* 1997; 3: 244–249.
3. Topinková E, Jirák R, Kožený J. Krátká neurokognitivní baterie pro screening demence v klinické praxi: Sedmiminutový screeningový test. *Neurol Praxi* 2002; 6: 323–328. [online]. Dostupné z URL: <http://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2002/06/10.pdf>.
4. Tůma I, Lenderová Z. Schizofrenie a kognitivní funkce. *Psychiatrie* 2001; 4: 275–282.
5. Kučerová H, Prikryl R, Češková E, Kašpárek T, Perna M. Vlastní zkušenosti s vyšetřováním kognitivních funkcí u depresivní poruchy (Část 2). *Čes a Slov Psychiat* 2003; 99: 442–445.
6. Preiss M, Bartoš A, Čermáková R, Nondek M, Benešová M, Rodríguez M et al. Neuropsychologická baterie Psychiatrického centra Praha, Klinické vyšetření základních kognitivních funkcí. 3. přepracované vydání. Praha: Psychiatrické centrum Praha 2012.
7. Weintraub S, Salmon D, Mercaldo N, Ferris S, Graff-Radford NR, Chui H et al. The Alzheimer's Disease Centers' Uniform Data Set (UDS): the neuropsychologic test battery. *Alzheimer Dis Assoc* 2009; 23(2): 91–101. doi: 10.1097/WAD.0b013e318191c7dd.



8. Delis D, Kaplan E, Kramer J. Delis-Kaplan executive function system. San Antonio, TX: The Psychological Corporation 2001.
9. Greenaway MC, Smith GE, Tangalos EG, Geda YE, Ivnik RJ. Mayo older americans normative studies: factor analysis of an expanded neuropsychological battery. *Clin Neuropsychol* 2009; 23(1): 7–20. doi: 10.1080/13854040801891686.
10. Lezak M, Howieson D, Bigler E, Tranel D. Neuropsychological assessment. 5th ed. New York: Oxford University Press 2012.
11. Baldo J V, Schwartz S, Wilkins D, Dronkers NF. Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. *J Int Neuropsychol Soc* 2006; 12(6): 896–900.
12. Birn RM, Kenworthy L, Case L, Caravella R, Jones TB, Bandettini PA et al. Neural systems supporting lexical search guided by letter and semantic category cues: a self-paced overt response fMRI study of verbal fluency. *Neuroimage* 2010; 49(1): 1099–1107. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.07.036.
13. Dick AS, Bernal B, Tremblay P. The Language Connectome: New Pathways, New Concepts. *Neuroscientist* 2014; 20(5): 453–467. doi: 10.1177/1073858413513502.
14. Duncan J, Owen AM. Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci* 2000; 23(10): 475–483.
15. Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res* 2002; 53(2): 647–654.
16. Yuan P, Raz N. Prefrontal cortex and executive functions in healthy adults: a meta-analysis of structural neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 42: 180–192. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.02.005.
17. Green J, McDonald WM, Vitek JL, Evatt M, Freeman A, Haber M et al. Cognitive impairments in advanced PD without dementia. *Neurology* 2002; 59(9): 1320–1324.
18. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014; 10(6): 844–852. doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.001.
19. Levy G, Jacobs DM, Tang MX, Côté LJ, Louis ED, Alfaró B et al. Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17(6): 1221–1226.
20. Palmer K, Bäckman L, Winblad B, Fratiglioni L. Detection of Alzheimer's disease and dementia in the preclinical phase: population-based cohort study. *BMJ* 2003; 326(7383): 245.
21. Santangelo G, Trojano L, Vitale C, Iannicelli M, Amboni M, Grossi D et al. A neuropsychological longitudinal study in Parkinson's patients with and without hallucinations. *Mov Disord* 2007; 22(16): 2418–2425.
22. Libon DJ, McMillan C, Gunawardena D, Powers C, Massimo L, Khan A et al. Neurocognitive contributions to verbal fluency deficits in frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2009; 73(7): 535–542. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b2a4f5.
23. Rascofsky K, Salmon DP, Ho GJ, Galasko D, Peavy GM, Hansen LA et al. Cognitive profiles differ in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and AD. *Neurology* 2002; 58(12): 1801–1808.
24. Clark LJ, Gatz M, Zheng L, Chen YL, McCleary C, Mack WJ. Longitudinal verbal fluency in normal aging, preclinical, and prevalent Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2009; 24(6): 461–468. doi: 10.1177/1533317509345154.
25. Murphy KJ, Rich JB, Troyer AK. Verbal fluency patterns in amnesic mild cognitive impairment are characteristic of Alzheimer's type dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 2006; 12(4): 570–574.
26. Rinehardt E, Eichstaedt K, Schinka JA, Loewenstein DA, Mattingly M, Fils J et al. Verbal fluency patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2014; 38(1–2): 1–9. doi: 10.1159/000355558.
27. Rogers TT, Ivanoiu A, Patterson K, Hodges JR. Semantic memory in Alzheimer's disease and the frontotemporal dementias: a longitudinal study of 236 patients. *Neuropsychology* 2006; 20(3): 319–335.
28. Henry JD, Crawford JR, Phillips LH. A meta-analytic review of verbal fluency deficits in Huntington's disease. *Neuropsychology* 2005; 19(2): 243–252.
29. Jacobs DM, Marder K, Côté LJ, Sano M, Stern Y, Mayeux R. Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45(9): 1691–1696.
30. Larsson MU, Almkvist O, Luszcz MA, Wahlin TB. Phonemic fluency deficits in asymptomatic gene carriers for Huntington's disease. *Neuropsychology* 2008; 22(5): 596–605. doi: 10.1037/0894-4105.22.5.596.
31. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, Phengrasamy L, Rosen HJ et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2004; 55: 335–346.
32. Wilson SM, Brambati SM, Henry RG, Handwerker DA, Agosta F, Miller BL et al. The neural basis of surface dyslexia in semantic dementia. *Brain* 2009; 132(1): 71–86. doi: 10.1093/brain/awn300.
33. Elias MF, Elias PK, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wolf PA. Role of age, education, and gender on cognitive performance in the Framingham Heart Study: community-based norms. *Exp Aging Res* 1997; 23(3): 201–235.
34. Gladsjo JA, Schuman CC, Evans JD, Peavy GM, Miller SW, Heaton RK. Norms for letter and category fluency: demographic corrections for age, education, and ethnicity. *Assessment* 1999; 6(2): 147–178.
35. Kavé G. Phonemic fluency, semantic fluency, and difference scores: normative data for adult Hebrew speakers. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005; 27(6): 690–699.
36. Kosmidis MH, Vlahou CH, Panagiotaki P, Kiosseoglou G. The verbal fluency task in the Greek population: normative data, and clustering and switching strategies. *J Int Neuropsychol Soc* 2004; 10(2): 164–172.
37. Loonstra AS, Tarlow AR, Sellers AH. COWAT meta-norms across age, education and gender. *Appl Neuropsychol* 2001; 8(8): 161–166.
38. Lucas JA, Ivnik RJ, Smith GE, Ferman TJ, Willis FB, Petersen RC. 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. *Clin Neuropsychol* 2005; 19(2): 243–269.
39. Tombaugh TN, Kozak J, Rees L. Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Arch Clin Neuropsychol* 1999; 14(2): 167–177.
40. Troyer AK. Normative data for clustering and switching in verbal fluency tasks. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000; 22(3): 370–378.
41. Acevedo A, Loewenstein DA, Barker WW, Harwood DG, Luis C, Bravo M et al. Category fluency test: normative data for English- and Spanish-speaking elderly. *J Int Neuropsychol Soc* 2000; 6(7): 760–769.
42. Fillenbaum GG, Heyman A, Huber MS, Ganguli M, Unverzagt FW. Performance of elderly African American and White community residents on the CERAD Neuropsychological Battery. *J Int Neuropsychol Soc* 2001; 7(4): 502–509.
43. Harrison JE, Buxton P, Husain M, Wise R. Short test of semantic and phonological fluency: normal performance, validity and test-retest reliability. *Br J Clin Psychol* 2000; 39(2): 181–191.
44. Lucas JA, Ivnik RJ, Smith GE, Bohac DL, Tangalos EG, Graff-Radford NR et al. Mayo's older Americans normative studies: category fluency norms. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998; 20(2): 194–200.
45. Brickman AM, Paul RH, Cohen RA, Williams LM, MacGregor KL, Jefferson AL et al. Category and letter verbal fluency across the adult lifespan: relationship to EEG theta power. *Arch Clin Neuropsychol* 2005; 20(5): 561–573.
46. Crossley M, D'Arcy C, Rawson NS. Letter and category fluency in community-dwelling Canadian seniors: a comparison of normal participants to those with dementia of the Alzheimer or vascular type. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997; 19(1): 52–62.
47. Mathuranath PS, George A, Cherian PJ, Alexander A, Sarma SG, Sarma PS. Effects of age, education and gender on verbal fluency. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003; 25(8): 1057–1064.
48. Ravdin LD, Katzen HL, Agrawal P, Relkin NR. Letter and semantic fluency in older adults: effects of mild depressive symptoms and age-stratified normative data. *Clin Neuropsychol* 2003; 17(2): 195–202.
49. Preiss M. Příspěvek k validizaci testu verbální fluence a kognitivního odhadu v běžné populaci. *Psychiatrie* 2002; 6 (Suppl 4): 28–34.
50. Preiss M, Kalivodová Z, Kundrátová I, Mrlinová L, Ježková T, Kubů M et al. Test verbální fluence – vodítka pro všeobecnou dospělou populaci. *Psychiatrie* 2002; 6(2): 74–77.
51. Kopeček M, Kuncová A. Efekt nácviku testu generování slov a testování alternativní verze. Pilotní studie. *Psychiatrie* 2006; 10(4): 211–215.
52. Štorková P, Preiss M, Kopeček M. Efekt nácviku testu verbální fluence a testování alternativní verze. Pilotní studie. *Psychiatrie* 2004; 8: 187–190.
53. Štěpánková H, Nikolai T, Lukavský J, Bezdíček O, Vraňová M, Kopeček M. Mini-Mental State Examination – česká normativní studie. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(1): 57–63.
54. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3): 189–198.
55. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(4): 695–699.
56. Wechsler D. Wechsler Memory Scale. 3rd ed. San Antonio, TX: Psychological Corporation 1997.
57. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale. 3rd ed. San Antonio, TX: Psychological Corporation 1997.
58. Kopeček M, Štěpánková H. Test-retest minutové slovní produkce v kategorii zvířata a kratších variant u seniorů. *Psychiatrie* 2009; 13(2–3): 61–65.
59. Bezdíček O, Motak L, Axelrod BN, Preiss M, Nikolai T, Vyhnaček M et al. Czech version of the Trail Making Test: normative data and clinical utility. *Arch Clin Neuropsychol* 2012; 27(8): 906–914. doi: 10.1093/arclin/acs084.
60. Mack WJ, Freed DM, Williams BW, Henderson VW. Boston Naming Test: shortened versions for use in Alzheimer's disease. *J Gerontol* 1992; 47(3): 154–158.
61. Bezdíček O, Libon DJ, Štěpánková H, Panenkova E, Lukavský J, Garrett KD et al. Development, validity, and normative data study for the 12-word Philadelphia Verbal Learning Test [czP(t)VLT-12. among older and very old Czech adults. *Clin Neuropsychol*



2014; 28(7): 1162–1181. doi: 10.1080/13854046.2014.952666.

62. Regard M. Cognitive rigidity and flexibility: A neuropsychological study. University of Victoria: unpublished Ph.D. dissertation 1981.

63. Bush S. Neurosensory Center Comprehensive Examination for Aphasia. In: Kreutzer J, DeLuca J, Caplan B (eds). Encyclopedia of Clinical Neuropsychology. New York: Springer 2011: 1772–1773.

64. Nikolai T, Vyhňálek M, Štěpánková H, Horáková K. Neuropsychologická diagnostika kognitivního deficitu u Alzheimerovy choroby. Praha: Psychiatrické centrum Praha 2013.

65. Sheikh JJ, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. Clin Gerontol 1986; 5(1–2): 165–173.

66. Bezdiček O, Lukavský J, Preiss M. Validizační studie české verze dotazníku FAQ. Cesk Slov Neurol N 2011; 74/107(1): 36–42.

67. Gourovitch ML, Kirkby BS, Goldberg TE, Weinberger DR, Gold JM, Esposito G et al. A comparison of rCBF patterns during letter and semantic fluency. Neuropsychology 2000; 14(3): 353–360.

68. Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. Neuropsychology 2004; 18(2): 284–295.

69. Duff K, Schoenberg MR, Scott JG, Adams RL. The relationship between executive functioning and verbal and visual learning and memory. Arch Clin Neuropsychol 2005; 20(1): 111–122.

70. Higginson CI, King DS, Levine D, Wheelock VL, Khamphay NO, Sigvardt KA. The relationship between execu-

tive function and verbal memory in Parkinson's disease. Brain Cogn 2003; 52(3): 343–352.

71. Troyer AK, Moscovitch M, Winocur G, Alexander MP, Stuss D. Clustering and switching on verbal fluency: the effects of focal frontal- and temporal-lobe lesions. Neuropsychologia 1998; 36(3): 499–504.

72. Marra C, Ferraccioli M, Gainotti G. Gender-related dissociations of categorical fluency in normal subjects and in subjects with Alzheimer's disease. Neuropsychology 2007; 21(2): 207–211.

73. Richard E, Schmand BA, Eikelenboom P, Van Gool WA. MRI and cerebrospinal fluid biomarkers for predicting progression to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a diagnostic accuracy study. BMJ Open 2013; 3(6): e002541. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002541.

Elektronickou přílohu naleznete na stránkách [www.csnn.eu](http://www.csnn.eu).

## 11. olomoucké neuroimunologické sympozium s mezinárodní účastí

New drugs and increasing prevalence:  
hot topics in neuroimmunology

15.–16. října 2015

Umělecké centrum  
Univerzity Palackého v Olomouci

[www.ms2015.upol.cz](http://www.ms2015.upol.cz)



Mezinárodní sympozium  
Neuromodulation and other treatments  
for advanced Parkinson's disease

3.–4. prosince 2015

Arcibiskupství Olomouc

[www.parkinson2015.upol.cz](http://www.parkinson2015.upol.cz)



Organizační zajištění: **Konferenční servis,**  
Univerzita Palackého v Olomouci, Biskupské nám. 1, 771 11 Olomouc

# Mini-Mental State Examination – česká normativní studie

## Mini-Mental State Examination – Czech Normative Study

### Souhrn

**Cíl:** Cílem této normativní studie Mini-Mental State Examination (MMSE), neuropsychologické metody pro orientační zjištění kognitivního stavu a skríningu kognitivních poruch, je potvrdit zahraniční zjištění o závislosti výkonu v MMSE na věku a vzdělání a poskytnout normativní data české starší populace. **Soubor a metodika:** Soubor 540 osob ve věku 60 a více let splňujících daná kritéria zařazení, z 12 krajů České republiky, bez suspektní poruchy kognice (na základě anamnézy a výsledků neuropsychologických testů). Soubor byl rozdělen na čtyři skupiny dle věku (mladší, 60–74 let, a starší, 75 a více let) a dle vzdělání (nižší – bez maturity, vyšší – s maturitou a vyšším). Poměr pohlaví byl muži : ženy, 1 : 1. **Výsledky:** Byl zjištěn významný efekt věku (Pearson  $r = -0,308$ ) i vzdělání (Cohenovo  $d = 0,43$ ; oba  $p < 0,001$ ) na získaný skóre v MMSE. Nejhorších výsledků dosahovali starší, méně vzdělaní jedinci (MMSE 26,88;  $\pm 1$  SD 24,27–28,48) a nejlepších výsledků mladší vzdělanější (MMSE 28,60;  $\pm 1$  SD 26,83–29,62). **Závěry:** Potvrdili jsme závislost výsledků v MMSE u starších zdravých osob na jejich věku a vzdělání. Z toho vyplývá nutnost ve studiích klinické užitečnosti prověřit užívaný jednotný hraniční skóre při odhadu kognitivních poruch, a to především u syndromu demence u různých neurodegenerativních onemocnění. Studie poprvé poskytuje normativní data MMSE na velkém souboru osob z české populace upravená dle věku a vzdělání.

### Abstract

**Aim:** The aim of this normative study of Mini-Mental State Examination (MMSE) – a neuropsychological method to screen cognitive status and disorders - is to confirm international findings on the effects of age and education on MMSE scores and to obtain normative data for the Czech older population. **Sample and methods:** The sample consisted of 540 adults of 60 plus years of age meeting the inclusion criteria and without suspected cognitive disorder (based on anamnesis and neuropsychological assessment) from 12 regions of the Czech Republic. The sample was divided into four groups according to their age (younger 60–74, older 75+), and education (lower, higher). Men to women ratio in the sample was 1 : 1. **Results:** We found a significant effect of age (Pearson  $r = -0,308$ ) and education (Cohen's  $d = 0,43$ ; both  $p < 0,001$ ) on MMSE score. The lowest scores were obtained by older, less educated individuals (MMSE 26.88;  $\pm 1$  SD 24.27–28.48), the highest scores were obtained by younger, more educated individuals (MMSE 28.60;  $\pm 1$  SD 26.83–29.62). **Conclusion:** We confirmed correlations between MMSE scores and age and education in older, cognitively healthy persons. These results necessitate further investigation of the MMSE clinical utility to determine the cut-off scores for dementia due to different neurodegenerative diseases. The study provides the first normative data from a large sample of the Czech population according to their age and education.

### Úvod

Mini-Mental State (MMS), posléze Mini-Mental State Examination (MMSE), má za sebou dlouholetou a úspěšnou historii při hodnocení kognitivního stavu převážně starších

pacientů, a to od roku 1975, kdy byl publikován článek autorů Folstein, Folsteinová a McHugh [1]. Od svého uveřejnění se postupně začal používat jako rychlý skrínung syndromu demence v klinické praxi, pře-

**Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.**  
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.  
**Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.**  
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

**H. Štěpánková<sup>1</sup>, T. Nikolai<sup>2</sup>,  
J. Lukavský<sup>1,3</sup>, O. Bezdiček<sup>1,2</sup>,  
M. Vrajová<sup>1</sup>, M. Kopeček<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Národní ústav duševního zdraví, Klecany

<sup>2</sup> Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>3</sup> Psychologický ústav, AV ČR, v.v.i., Praha



**PhDr. Hana Štěpánková, Ph.D.**  
Národní ústav duševního zdraví  
Topolová 748  
250 67 Klecany  
e-mail: hana.stepankova@centrum.cz

Přijato k recenzi: 1. 7. 2014  
Přijato do tisku: 10. 11. 2014

### Klíčová slova

stárnutí – kognitivní funkce – skrínung – syndrom demence – normy

### Key words

ageing – cognitive functions – screening – dementia syndrome – normal values

**Tab. 1. Metoda MMSE – testové úlohy, bodová dotace, kognitivní doména.**

Testová úloha	Body	Doména
Orientace časem	5	Orientace
Orientace místem	5	Orientace
Opakování tří slov	3	Rozsah pozornosti
Odčítání 7 od 100 – tzv. „sedmičkový test“	5	Koncentrace/pracovní paměť
Vybavení 3 slov z paměti	3	Verbální paměť
Pojmenování 2 předmětů	2	Řeč a praxe
Opakování věty-jazykolamu	1	Řeč a praxe
Porozumění a provedení pokynu	2	Řeč a praxe
Porozumění psanému pokynu	1	Řeč a praxe
Napsání věty	1	Řeč a praxe
Překreslení obrazce	1	Řeč a praxe

Pozn.: maximum bodů: 30. Doba administrace bývá 10–15 min (dle vydavatele – PAR, Inc.), u zdravého pohotového jedince i kratší (cca 5 min, běžně v rámci NANOK). Čas splnění úkolů neměříme.

o normální kognici osob zařazených ve výzkumných souborech. V ČR se metoda používá řadu let [4]. Od poloviny 90. let minulého století se s ní setkáváme v české odborné literatuře: Česká verze Mini-Mental State testu [5], Praktický manuál psychiatrických posuzovacích stupnic [6]. Českou validační studii a pilotní normativní data bez stratifikace dle věku a vzdělání publikovali Tošnerová a Bahbouch v roce 1998 [7].

Souhrnné údaje o psychometrických vlastnostech MMSE nalezneme v důkladné metaanalýze Mitchella z roku 2009 [8], ve které jsou zpracována zvláště data z různých zdrojů provedení skríningu – a to z kognitivních poraden/ambulancí pro poruchy paměti (memory clinic), specializovaných nemocničních oddělení, primární péče a z neklinické populace. Z této metaanalýzy vyplývá, že MMSE je vhodný skrínig pro vyloučení demence u neklinické populace a v primární péči. MMSE je určením metoda skrínigová, a tak nejdůležitější psychometrickou vlastností je jeho senzitivita [9], tedy schopnost testu správně identifikovat člověka s nemocí; poměr pacientů s pravdivě pozitivním testem (tzn. s pozitivním testem a s nemocí) ke všem pacientům s nemocí. Senzitivita i další psychometrické parametry metody se mění s použitým hraničním (cut-off) skórem. Při hledání hraničního skóru se hledá především optimální rovnováha senzitivity a specifity.

MMSE se soustředí pouze na kognitivní aspekty mentálních funkcí, nezabývá se nála-

du či abnormálním myšlením [1]. MMSE se skládá z 11 subtestů, které podle faktorových analýz, jejichž výstupy uvádíme v tab. 1, pokrývají pět domén [10,11]. Z výčtu subtestů (tab. 1) vidíme, že těžištěm jsou verbální položky, kdy celou třetinu testu tvoří Orientace v prostoru a Orientace v čase. Zrakově-prostorové funkce jsou hodnoceny minimálně a chybí subtest mapující exekutivní funkce.

Předností MMSE je spolehlivé odlišení středně těžké demence od normálního stavu [12]. Omezením MMSE je selhávání v diagnostice časných stadií demence a mírné kognitivní poruchy (MCI), která je považována za rizikový faktor či předstupeň demence [8,13].

Opora MMSE ve verbálních položkách je zřejmě jeho slabinou a přispívá k citlivosti testu na věk, vzdělání a kulturní zázemí [2]. Během let používání metody se ukázalo, že s věkem skóre MMSE klesá, s vyšším vzděláním skóre MMSE stoupá [14,15], a je tedy vhodné využívat normy zohledňující věk a vzdělání. Vedle opakovaně zjištěné závislosti skóre MMSE na věku a vzdělání se ukazují i rozdíly mezi jednotlivými zeměmi a kulturami, což nejspíše odráží i různé podmínky k získání vzdělání v historii daných zemí [14,16]. Rozdíly ve výkonech v MMSE mezi ženami a muži jsou dokumentovány jen zcela výjimečně, navíc ještě s rozdílnými výsledky – např.: ženy vyšší skóre [17], ženy nižší skóre [18].

Hraniční skóre pro poruchu kognice bývá dle řady studií 24 či méně bodů [3,19]. Klasifikace poruch dle získaného celkového

skóru není zcela jednotná, např. Tombaugh a McIntyre [2] uvádí: bez kognitivní poruchy 24–30 bodů, mírná porucha 18–23, závažná porucha 0–17 bodů. Tombaugh a McIntyre zároveň doporučují, aby byla metoda užívána pouze u lidí s minimálním vzděláním osm 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 považován 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 [12]. Toto rozdělení však není doprovázeno adekvátní normativní studií, ale je pouze přejato ze zahraničních doporučení. Někteří autoři navrhují přejít od výše uvedeného nejběžnějšího hraničního skóre 24 k vyššímu [20,21], což by vedlo k optimálnímu vyvážení senzitivity a specifity. Distribuce skóre MMSE v běžné populaci nemá normální rozdělení [18], je zešikmeně doleva, vidíme tudíž jasný efekt stropu.

Autoři metody uvádějí, že MMSE je použitelné po relativně krátkém proškolení odborným pracovníkem – lékařem, psychologem, zdravotní sestrou, sociálním pracovníkem či studentem zmíněných oborů [3]. Přesto existuje mnoho odchylek, nejasností a nepřesností v hodnocení testu MMSE, jež snižují shodu mezi hodnotiteli a mohou vést k nesprávné interpretaci výsledků. Z toho důvodu níže uvádíme sporné body, které inter-rater reliabilitu metody ohrožují. Zvláštní pozornost jim věnujeme v příloze (on-line na [www.csn.eu](http://www.csn.eu)).

Příkladem nejasností jsou např. pravidla skórování u položek Orientace časem, kde se ukazuje, že řada kolegů při prostém převzetí archu s testem neví, jak přesně posuzovat správnost odpovědi. Zdá se, že v klinické praxi jsou lékaři ochotni při posuzování správnosti odpovědi např. na datum akceptovat jako správnou odpověď  $\pm 1-2$  dny. Nejasnosti může způsobit i položka znalosti aktuálního ročního období, neboť v manuálu je udáno rozmezí „poblíž přelomu“. Není specifikováno, zda se míní roční období meteorologické či astronomické a výraz „poblíž“ lze vyložit rozdílně. Další diskutovanou oblastí je pětibodová Orientace místem, neboť test je určen k administraci v podstatě kdekoli, tj. při hospitalizaci v nemocnici po náhlé příhodě i pro zadání v domácím prostředí klienta. Nevýhoda cizího prostředí je tudíž zřejmá. Opakuje se nejasnost ohledně skórování třeba názvu zaří-



zení, zda uznat jako správný přibližný název např. nemocnice anebo lpět na přesném názvu dané instituce třeba Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. Obtíže může působit i alternativní subtest k „sedmičkovému testu“, kdy odečítání 7 lze nahradit subtestem hláskování slova POKRM zpět (v originále WORLD). Skórování různých variant odpovědi hláskování je poměrně obtížné a více snižuje inter-rater reliabilitu testu. Studie, jež by ozřejmila ekvivalentnost náhradního subtestu v češtině zatím neexistuje. Administrátor nedostává dále jasný pokyn, zda a jak zohlednit „lateralitu horních končetin“ probanda při provádění subtestu Porozumění. Pokud umístíte papír před probanda k jeho levé ruce, může mít tendenci vzít ho do levé ruky, přestože je pravák. Také není zřejmé, zda dávat pokyny a sledovat provedení postupně, každý krok zvlášť, anebo uvést nejprve všechny tři kroky a pak nechat celé provést. Dalšími aspekty postihujícími nejasnost instrukcí se zabýváme v diskuzi a příloze.

Na nejasnosti při hodnocení a zadávání MMSE reagovala v minulosti řada autorů a vznikaly nejrůznější varianty testu, a to i v ČR. Tuto různorodost lze nejlépe demonstrovat na položce opakování věty, kdy se v ČR můžeme setkat např. s těmito variantami: „První pražská paroplavba,“ „Dobrá kočka, která nemlsá,“ „Strč prst skrz krk,“ „Žádná kdyby, a, nebo ale,“ a nejnověji pro jasné odlišení slov v tomto jazykolamu: „Žádná a, kdyby, nebo ale“.

I samotný manuál, který zatím v češtině neexistuje, neboť dosud žádný vydavatel nezakoupil práva k testu (od roku 2001 vázanému), dává prostor k odlišným výkladům. Zdá se, že především v klinické praxi bývají odpovědi posuzovány často benevolentněji a řídí se spíše intuitivním rozhodnutím klinika.

Cílem naší studie je kromě standardizace české verze MMSE prezentovat normativní data pro osoby od 60 let věku získaná na populaci seniorů v ČR v rámci projektu Národní normativní studie kognitivních determinant zdravého stárnutí (NANOK; IGA NT 13145) řešeném v Psychiatrickém centru Praha (PCP). Projekt byl dne 29. 6. 2011 schválen etickou komisí Psychiatrického centra Praha pod číslem jednacím 64/11.

## Soubor a metodika

### Nábor

Nábor účastníků probíhal v roce 2012 ve 12 krajích ČR za pomoci 25 administrátorů prostřednictvím letáků na poštách, v ordina-

Tab. 2. Sociodemografické údaje.

Soubor	Věkové rozpětí	Věk*	Vzdělání*	Typ vzdělání
celý n = 540 (z toho 46 % mužů)	60–96	75,6 (9,1)	12,7 (3,5)	47 % – nižší 53 % – vyšší
mladší n = 249 (z toho 48 % mužů)	60–74	67,2 (4,4)	13,1 (3,1)	47 % – nižší 53 % – vyšší
starší n = 291 (z toho 44 % mužů)	75–96	82,8 (5,0)	12,3 (3,8)	47 % – nižší 53 % – vyšší

Pozn.: Věkové rozpětí, věk a vzdělání jsou udávány v letech. \* – průměr (standardní odchylka).

cích praktických lékařů, webu PCP, a rovněž metodou „snow-ball“ – sněhové koule, tj. za využití sociálních sítí účastníků. K zařazení do studie došlo, pokud zájemce o účast uvedl, že není léčen pro některou formu demence či mírnou kognitivní poruchu, netrpí závažným neurologickým onemocněním (např. Parkinsonova choroba, epilepsie), neprodělal mozkovou mrtvici nebo úraz hlavy s bezvědomím, není léčen pro akutní fázi psychiatrického onemocnění (např. deprese), neprochází chemoterapií anebo radioterapií při onkologickém onemocnění a nebyl hospitalizován pro závislost na alkoholu, lécích či drogách. Probandi souhlasili s tím, že budou po dobu čtyř let každoročně vyšetřeni neuropsychologickou baterií. Za účast ve studii byli honorováni částkou 200,- Kč.

Nábor probíhal do předem daných kategorií stratifikovaných dle věku (pětilete 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.

### Neuropsychologické vyšetření

Všichni účastníci byli vyšetřeni komplexní baterií testů v rámci studie NANOK. Baterie kromě MMSE ([3] a viz Příloha) obsahovala tyto metody: Montrealský kognitivní test MoCA [22], Logická paměť [23], Číselný rozsah [24], Kategoriální verbální fluence [25], Test cesty [26], Kódování symbolů [24], Bostonský test pojmenování [27], Filadelfský test verbálního učení [28], Pražský Stroopův test [29], Fonémická fluence [30,31], Geriatrická škála depresivity GDS-15 [32,33], a Dotazník funkčního stavu FAQ [34].

Vyšetření byla provedena ve 12 krajích České republiky celkem 25 administrátory. Všichni administrátoři jsou psychologové či zkušení odborníci z řad pomáhajících profesí, kteří prošli v úvodu důkladným proškolením v administraci a skórování celé baterie projektu. Všichni měli k dispozici podrobný tištěný manuál a byla jim poskytována průběžná podpora při řešení konkrétních situací. Doba vyšetření se pohybovala od 75 min výše, max. doba vyšetření byla cca 3 hod (tento proband byl posléze pro nedostatečné výkony vyloučen z analyzovaného vzorku – naplnil níže uvedená vylučovací kritéria). Obvyklá doba trvání byla kolem 90 min. Všichni účastníci byli v úvodu vyšetření seznámeni s protokolem projektu a podepsali informovaný souhlas.

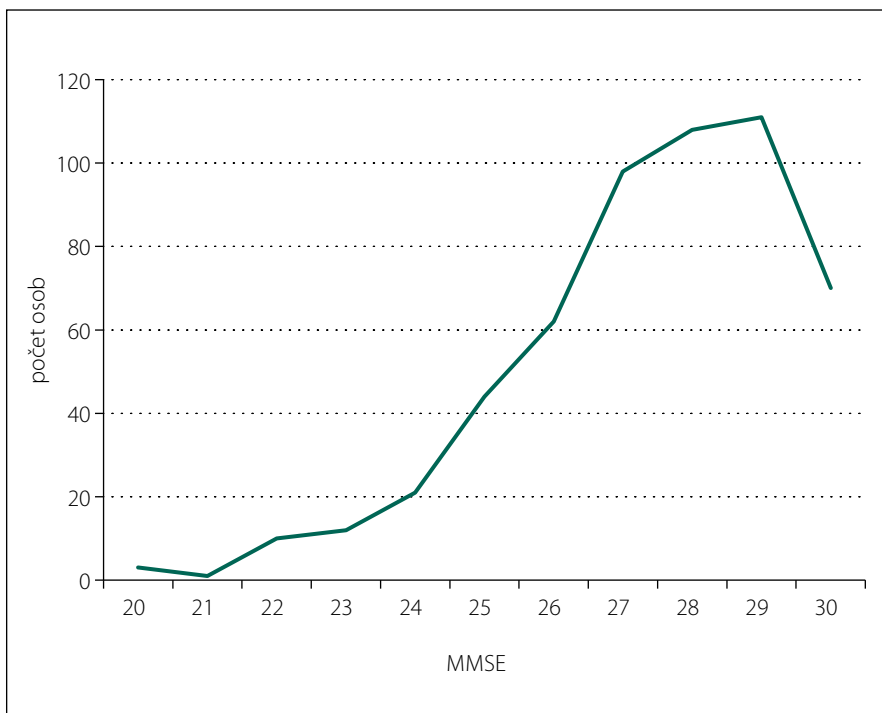
### Soubor

Z celkového počtu 568 vyšetřených osob ve věku 60–98 let byla do konečné analýzy zařazena data od 540 osob. Základní sociodemografické údaje finálního souboru jsou uvedeny v tab. 2. V rámci původního souboru byla aplikována vylučovací kritéria na základě výkonů v testech, jež mohly být ovlivněny nedagnostikovanou 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 (GDS-5) anebo v Dotazníku funkčního stavu (FAQ)  $\geq 10$  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 (kompo-

Tab. 3. Průměrné skóry MMSE ve skupinách dle věku a vzdělání.

Věk	Vzdělání	n	Medián	Průměr*	± 1 SD*	Min.	Max.
60–74 let	nižší	117	28	28,07	25,59–29,41	22	30
60–74 let	vyšší	132	28	28,60	26,83–29,62	24	30
75+ let	nižší	137	27	26,88	24,27–28,48	20	30
75+ let	vyšší	154	28	27,94	25,39–29,33	20	30

Pozn.: \* označuje hodnotu zpětně transformovanou z logaritmičeských skóru.



Graf 1. Distribuce hrubých skóru MMSE (rozsah 0–30 bodů) v celém souboru (n = 540).

ziti skóru – 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 sedmi osob byla zjištěna nekompletní data od administrátorů, finální soubor čítal 540 osob.

### Statistické analýzy

Celkový soubor byl rozdělen na čtyři robustní skupiny mladších a starších seniorů, s nižším a vyšším vzděláním. Toto rozdělení je praktické z důvodů obecně známého a používaného standardního dělení seniorového věku [35].

Vzhledem k tomu, že rozložení hrubých skóru MMSE je velmi zešikmené (šikmost = –0,88; špičatost = 0,66), transformovali jsme pro účely výpočtů hrubé skóru pomocí logaritmu (nový skóru =  $\log(31 -$

hrubý skóru), stejně jako [18]). Transformované skóru (šikmost = –0,38; špičatost = –0,53) jsme analyzovali parametrickými metodami (Pearsonův koeficient korelace, nepárový t-test, analýza rozptylu). Výsledky jsme opět převedli na původní škálu v rozsahu MMSE.

Pro zjištění vlivu vzdělání jsme použili nepárový t-test. U vzdělání jsme zvolili dělení na nižší (bez maturity a méně) a vyšší (s maturitou a výše), jež se nám jevílo nejpraktičtější. Jinou variantou je použití podle počtu let ukončené školní docházky, nicméně vzhledem k různorodosti školských systémů v ČR považujeme za přehlednější dělení podle kategorií, nikoli podle let. V dalším kroku jsme ověřili možný vliv pohlaví na skóru MMSE prostřednictvím nepárového t-testu. Společný vliv věku, vzdělání a pohlaví byl testován pomocí  $2 \times 2 \times 2$  analýzy

rozptylu (věk 60–74/75+; vzdělání nižší/vyšší; pohlaví žena/muž).

### Výsledky

Distribuce skóru MMSE v celém souboru 540 osob je znázorněna v grafu 1, ze kterého je patrné, že v našem souboru dosahuje většina jedinců (cca více než 350 osob) skóru 27–30 bodů.

### Vliv věku

Zjistili jsme statisticky významný vliv věku na celkový skóru 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  $p > 0,250$ ).

Míry centrální tendence a standardní odchylky jsou uvedeny v tab. 3, a pro větší přehlednost i v grafu 2.

Podrobnější výsledky v percentilech jsou se nacházejí v tab. 4, která ilustruje distribuci MMSE skóru v závislosti na věku a na vzdělání. Celkový skóru MMSE klesá s věkem. Se vzděláním naopak celkový skóru stoupá. Vidíme naznačený efekt stropu, neboť vývoj je ve vyšších percentilech zploštěn hranicí maximálního dosažitelného skóru 30 bodů.

### Diskuze

Vzhledem k cílené stratifikaci účastníků do kohort podle věku a vzdělání a k velikosti souboru poskytuje studie dosud nejvyšší údaj k rozložení skóru MMSE v běžné

české populaci starších osob. Zešikmená distribuce skóre s výrazným efektem stropu odpovídá nálezům ostatních normativních studií [14,18]. Rovněž v souladu s těmito studiemi zjišťujeme vyšší variabilitu skóre u vyšších věkových kategorií.

Rozdělení na dvě skupiny podle věku proběhlo v souladu s vývojovým dělením na mladší a starší seniory s hranicí ve věku 75 let [35] a dále podle vzdělání (nižší/vyšší) na základě zjištění o závislosti výkonu v testu MMSE na těchto parametrech [8,14,36].

Naše výsledky potvrdily závislost skóre MMSE na věku i vzdělání v české seniorské populaci. Současně ukázaly, že vliv pohlaví na skór 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.

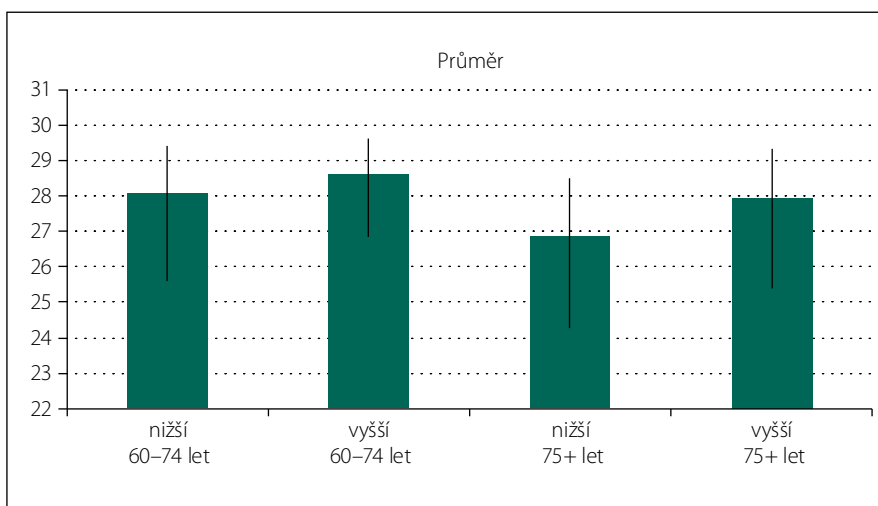
Během administrace a vyhodnocení testu jsme se setkali s řadou nejasností, jejichž jednoznačné řešení jsme nenalezli ani v originálním manuálu. Tyto nedostatky v popisu kritérií jsou zřejmě důvodem pro vznik dalších verzí, které se jim již vyhnuly, jako např. Modified Mini-Mental State Examination (3MS) [37] a Standardized Mini-Mental State Examination (SMMSE) [38]. V příloze uvádíme poznámky k administraci a podrobnosti k hodnocení, pro něž jsme se konsenzuálně rozhodli u bodů, kde bylo nutné upřesnění.

Skrínigový test nenahrazuje neuropsychologické vyšetření kognice a není určen pro zjištění kognitivního profilu [39]. Nicméně v případě již evidentního kognitivního deficitu u středně těžké až těžké demence jako ověření kognitivního stavu zcela postačí. Problematika neuropsychologického skrínigu byla popsána jinde [40].

MMSE je nejužívanější skrínigová metoda pro zjištění kognitivního stavu v ČR [4]. 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. Skór 30 u vysokoškolsky vzdělaného člověka nemusí nutně znamenat, že není přítomna kognitivní porucha [41]. MMSE je validní test kognice, nicméně již původní autoři zdůraznili, že není možné jím nahradit kompletní klinické hodnocení při stanovování finální diagnózy pacienta [1,3]. MMSE je pouze funkčním měřítkem kognitivní výkonnosti pacienta

**Tab. 4. Percentilová tabulka pro skóre MMSE ve čtyřech skupinách dle věku a vzdělání.**

Věk vzdělání	Mladší (60–74)		Starší (75+)	
	nižší	vyšší	nižší	vyšší
<b>percentil MMSE</b>				
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

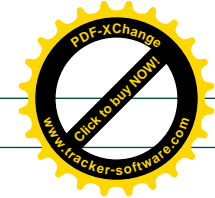
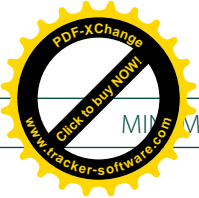


**Graf 2. Analýza rozptylu pro věk a vzdělání.**

s podezřením na kognitivní deficit a je nezbytné takové vyšetření doplnit vyšetřením lékařským i zobrazovacím.

Tato studie má i některá omezení, která by neměla být opomenuta při interpretaci jejích výsledků. Naše data považujeme za re-

prezentativní pro ČR, přestože nábor osob neproběhl náhodným stratifikovaným výběrem, jako např. v normativní studii Cruma et al [14] s účastí 6 698 osob ve věku 60+ let v USA či ve studii Hudona et al [17] s účastí 2 409 seniorů z frankofonní části Kanady.



Oproti těmto studiím, z nichž nebyly vyřazeny osoby se zjištěným kognitivním deficitem či psychiatrickým onemocněním apod., je náš soubor vybrán tak, aby pokud možno zahrnoval osoby duševně zdravé a v zásadě funkčně soběstačné (omezení hybnosti daná např. artrózou apod. jsou akceptována). Můžeme předpokládat, že u některých osob by bylo zjištěno podrobnějším neurologickým či psychiatrickým vyšetřením počínající neurodegenerativní anebo duševní onemocnění, nicméně takovéto důkladné komplexní šetření by bylo natolik finančně nákladné, že v našich podmínkách není uskutečnitelné. Námí použitý přístup zařazení (nenáhodný výběr, vylučující kritéria na základě stanovených výsledků v psychologickém vyšetření) do analyzovaného souboru se u podobných normativních studií používá pro svou dostupnost [42,43]. Výhodou naší studie je, že oproti jiným publikovaným velkým normativním studiím není náš vzorek omezen na jedno prostředí (např. Cambridge [44]; pět velkých měst v USA [14]).

Závěrem považujeme za důležité zdůraznit, že tato práce si klade za cíl upozornit na některé náležitosti související s administrací a vyhodnocením MMSE. Jejím smyslem je sjednotit používání skórování a administrace MMSE jako skriningové metody kognitivní výkonnosti v ČR. Studie poskytuje poprvé rozsáhlá normativní data pro českou standardní (od vlastníka testu společnosti PAR) verzi MMSE na osobách vyššího věku. Podrobně analyzuje vliv demografických proměnných, jako jsou věk, vzdělání a pohlaví, a dokumentuje techniky po odečtení jejich vlivu na výkon v MMSE. Umožňuje tak praktickému neurologovi, psychiatrovi či klinickému psychologovi a osobám v pomáhajících profesích, kteří rutinně používají MMSE v práci s osobami vyššího věku, přesně postihnout výkon zkoumané osoby srovnáním s normativním standardem včetně zohlednění věku nebo vzdělání.

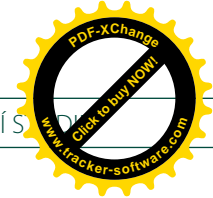
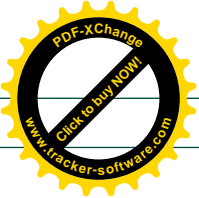
### Poděkování

Studie byla podpořena grantem IGA MZ ČR NT13145-4/2012.

Velké poděkování patří jednak všem seniorům ochotným ke spolupráci na studii NANOK a jednak všem spolupracujícím administrátorům: Ericce Panenkové, Lence Freharové, Barboře Mňukové, Nině Štěrbové, Lucii Pražákové, Karolíně Horákové, Olze Kozické, Jiřimu Michalčovi, Zuzaně Velkoborské, Tomáši Vilimovskému, Iloně Sedmidubské, Pavle Davidové, Lence Šreibrované, Vlastě Novotné, Lence Málkové, Markétě Holubové, Evě Biedermanové, Kláře Patlichové, Michaelce Viktorínové, Janě Pečinkové, Aděle Jenčové, Tomáši Váchovi a Martinu Vaverkovi.

### Literatura

- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3): 189–198.
- Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40(9): 922–935.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR, Fanjiang G. Mini-Mental State Examination user's guide. Odessa: Psychological Assessment resources 2001.
- Vyhňálek M, Bartoš A, Dostál V, Franková V, Holmerová I, Laczó J et al. Diagnostikujeme a léčíme demence správně a včas? Výsledky průzkumu ve světle nových doporučení. *Psychiatr Prax* 2012; 13(1): 19–24.
- Brázdil M, Ruta V, Sobotka M. Česká verze Mini-Mental State testu. *Cesk Slov Neurol N* 1995; 58/91(5): 244–245.
- Filip V. Praktický manuál psychiatrických posuzovacích stupnic. 1. vyd. Praha: Psychiatrické centrum Praha 1995.
- Tošnerová T, Bahbouh R. Mini-Mental State – Rychlé orientační vyšetření kognitivního stavu. *Ceskoslov Psychol* 1998; 42(4): 328–333.
- Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res* 2009; 43(4): 411–431. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.04.014.
- Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D (eds). *Neuropsychological assessment*. 5th ed. New York: Oxford University Press 2012.
- Jones RN, Gallo JJ. Dimensions of the Mini-Mental State Examination among community dwelling older adults. *Psychol Med* 2000; 30(3): 605–618.
- Baños JH, Franklin LM. Factor structure of the Mini-Mental State Examination in adult psychiatric inpatients. *Psychol Assess* 2002; 14(4): 397–400.
- Jiráček R, Koukolík F. *Demence. neurobiologie, klinický obraz, terapie*. Praha: Galén 2004: 85.
- Nikolai T, Bezdíček O, Vyhňálek M, Hort J. Mírná kognitivní porucha: diagnostická jednotka nebo stadium předcházející demenci? *Ceskoslov Psychol* 2012; 56(4): 374–390.
- Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA* 1993; 269(18): 2386–2391.
- Ostrosky-Solís F, López-Arango G, Ardila A. Sensitivity and specificity of the Mini-Mental State Examination in a Spanish-speaking population. *Appl Neuropsychol* 2000; 7(1): 25–31.
- Laks J, Baptista EM, Contino AL, de Paula EO, Engelhardt E. Mini-Mental State Examination norms in a community-dwelling sample of elderly with low schooling in Brazil. *Cad Saude Pública* 2007; 23(2): 315–319.
- Hudon C, Potvin O, Turcotte MC, D'Anjou C, Dubé M, Prévile M et al. Normalisation du Mini-Mental State Examination (MMSE) chez les Québécois francophones âgés de 65 ans et plus et résidant dans la communauté. *Can J Aging/Rev Can Vieil* 2009; 28(4): 347.
- Huppert FA, Cabelli ST, Matthews FE. Brief cognitive assessment in a UK population sample – distributional properties and the relationship between the MMSE and an extended mental state examination. *BMC Geriatr* 2005; 5: 7.
- Folstein MF, Robins LN, Helzer JE. The Mini-Mental State Examination. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40(7): 812.
- Kukull WA, Larson EB, Teri L, Bowen J, McCormick W, Pfanschmidt ML. The Mini-Mental State Examination score and the clinical diagnosis of dementia. *J Clin Epidemiol* 1994; 47(9): 1061–1067.
- O'Bryant SE, Humphreys JD, Smith GE, Ivnik RJ, Graff-Radford NR, Petersen RC et al. Detecting dementia with the Mini-Mental State Examination in highly educated individuals. *Arch Neurol* 2008; 65(7): 963–967. doi: 10.1001/archneur.65.7.963.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(4): 695–699.
- Wechsler D. *Wechsler Memory Scale*. 3rd ed. San Antonio: The Psychological Corporation 1997.
- Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale*. 3rd ed. San Antonio: The Psychological Corporation 1997.
- Kopeček M, Štěpánková H. Test-retest minutové slovní produkce v kategorii zvířata a kratších variant u seniorů. *Psychiatrie* 2009; 13(2–3): 61–65.
- Bezdíček O, Moták L, Axelrod BN, Preiss M, Nikolai T, Vyhňálek M et al. Czech version of the Trail Making Test: normative data and clinical utility. *Arch Clin Neuropsychol* 2012; 27(8): 906–914. doi: 10.1093/arclin/acs084.
- Mack WJ, Freed DM, Williams BW, Henderson VW. Boston Naming Test: shortened versions for use in Alzheimer's disease. *J Gerontol* 1992; 47(3): P154–P158.
- Bezdíček O, Libon DJ, Štěpánková H, Panenková E, Lukavský J, Garrett K et al. Normative data study for the twelve-word Philadelphia Verbal Learning Test (czP(r) VLT-12) among older and very old czech adults. *Clin Neuropsychol* 2014; 28(7): 1162–1181.
- Regard M. Cognitive rigidity and flexibility: A neuropsychological study. University of Victoria, Canada 1982.
- Kopeček M, Kuncová A. Efekt nácviiku testu generování slov a testování alternativní verze – pilotní studie. *Psychiatrie* 2006; 10(4): 211–215.
- Spreen O, Benton AL. *Neurosensory Center Comprehensive Examination for Aphasia (NCCEA)*. University of Victoria 1977.
- Nikolai T, Vyhňálek M, Štěpánková H, Horáková K. Neuropsychologická diagnostika kognitivního deficitu u Alzheimerovy choroby. Praha: Psychiatrické centrum Praha 2013.
- Sheikh JJ, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontol* 1986; 5: 165–173.
- Bezdíček O, Lukavský J, Preiss M. Validizační studie české verze dotazníku FAQ. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74/107(1): 36–42.
- Neugarten BL. Age groups in American society and the rise of the young-old. *Ann Am Acad Pol Soc Sci* 1974; 415(1): 187–198.
- Jacqmin-Gadda H, Fabrigoule C, Commenges D, Dartigues JF. A 5-year longitudinal study of the Mini-Mental State Examination in normal aging. *Am J Epidemiol* 1997; 145(6): 498–506.
- Teng EL, Chui HC. The Modified Mini-Mental State (3MS) examination. *J Clin Psychiatry* 1987; 48(8): 314–318.
- Molloy DW, Standish TI. A guide to the standardized Mini-Mental State Examination. *Int Psychogeriatr* 1997; 9 (Suppl 1): 87–94.
- Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord* 2007; 22(16): 2314–2324.
- Štěpánková H, Kopeček M. Neuropsychologický screening kognitivních poruch u starší populace. In: Štěpánková H, Höschl C, Vidovičová L (eds). *Gerontologie – současné otázky z pohledu biomedicíny a společenských věd*. Praha: Karolinum 2014: 117–139.
- Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Xie SX, Stern MB et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology* 2009; 73(21): 1738–1745. doi: 10.1212/WNL.0b013e318c34b47.



42. Han C, Jo SA, Jo I, Kim E, Park MH, Kang Y. An adaptation of the Korean mini-mental state examination (K-MMSE) in elderly Koreans: demographic influence and population-based norms (the AGE study). *Arch Gerontol Geriatr* 2008; 47(3): 302–310.
43. Stewart R, Johnson J, Richards M, Brayne C, Mann A. The distribution of Mini-Mental State Examination scores in an older UK African-Caribbean population compared to MRC CFA study norms. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17(8): 745–751.
44. Dufouil C, Clayton D, Brayne C, Chi LY, Denning TR, Paykel ES et al. Population norms for the MMSE in the very old: estimates based on longitudinal data. *Mini-Mental State Examination*. *Neurology* 2000; 55(11): 1609–1613.
45. Bezdíček O, Balabánová P, Havránková P, Štochl J, Roth J, Růžička E. Srovnání české verze Montrealského kognitivního testu s Mini-Mental State pro stanovení kognitivního deficitu u Parkinsonovy nemoci. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106(2): 150–156.
46. Vaňková H, Jurašková B, Holmerová I. Prevalence kognitivních poruch v domovech pro seniory. *Ces Geriatr Rev* 2008; 6(4): 232–234.
47. Alpert P, Osetinsky I, Ziv B, Shafir H. A new seasons definition based on classified daily synoptic systems: an example for the eastern Mediterranean. *Int J Climatol* 2004; 24(8): 1013–1021.
48. Elias MF, Sullivan LM, D'Agostino RB, Elias PK, Beiser A, Au R et al. Framingham stroke risk profile and lowered cognitive performance. *Stroke* 2004; 35(2): 404–409.

**Přílohu naleznete na webových stránkách [www.csnn.eu](http://www.csnn.eu).**

## Projekt ncRNAPain

Rádi bychom vás informovali o projektu ncRNAPain, který bude zkoumat ncRNAs specificky u vybraných klinických jednotek provázených neuropatickou bolestí – zejména u bolestivé diabetické neuropatie (pDPN), traumatických neuropatií a chronického regionálního bolestivého syndromu (CRPS) s cílem získat poznatky o mechanismech chronické bolesti.

Na základě porozumění mechanismů indukce a udržení chronické bolesti a přenosu výsledků preklinického a klinického výzkumu do klinické praxe zlepšit kvalitu života nemocných a sníží celospolečenskou zátěž způsobenou chronickou bolestí v Evropě.

Projekt je podporován ze 7. rámcového programu EU, na kterém se podílí řada center ostatních evropských zemí (Dánsko, Francie, Německo, Rakousko, Velká Británie) a Izraele.

**Trvání projektu: 1. 11. 2013–31. 10. 2017.**

*Kteří pacienti a zdraví dobrovolníci se mohou účastnit výzkumu?*

- pacienti s cukrovkou 1. nebo 2. typu a bolestivou nebo nebolestivou formou diabetické neuropatie (ať už prokázanou nebo při podezření na tuto komplikaci cukrovky),
- pacienti s poraněním periferního nervu déle než 3 měsíce od úrazu,
- zdraví dobrovolníci netrpící chronickou bolestí ve věku 40–70 let.

Výzkum bude probíhat v 1. fázi na Neurologické klinice Fakultní nemocnice Brno.

**Pro více informací o projektu a pro ověření vhodnosti kandidáta k účasti ve studii, kontaktujte prosím:**

Jana Novohradská  
laborantka

E-mail: [neuropain@seznam.cz](mailto:neuropain@seznam.cz)

Telefon: +420 733 165 191

Pacientům a dobrovolníkům účast v projektu umožní kromě podílení se na zajímavém a špičkovém výzkumu, jehož výsledky mohou zásadně ovlivnit léčbu chronické bolesti, také upřesnění stupně a typu postižení periferních nervů a v případě zájmu zejména u bolestivé formy následná konzultace stran optimální léčby.

*prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc., FCMA  
garant projektu*



## Special Issue

# Neuropsychological Correlates of Hippocampal Atrophy in Memory Testing in Nondemented Older Adults

Martin Vyhnaek<sup>a,b,\*</sup>, Tomas Nikolai<sup>a,b</sup>, Ross Andel<sup>a,c</sup>, Zuzana Nedelska<sup>a,b</sup>, Eva Rubínová<sup>a</sup>, Hana Marková<sup>b</sup>, Jan Laczů<sup>a,b</sup>, Ondrej Bezdicek<sup>d</sup>, Katerina Sheardova<sup>a</sup> and Jakub Hort<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

<sup>b</sup>Memory Clinic, Department of Neurology, Charles University in Prague, 2nd Faculty of Medicine and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic

<sup>c</sup>School of Aging Studies, University of South Florida, Tampa, USA

<sup>d</sup>Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience, 1st Faculty of Medicine and General University Hospital in Prague, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic

Accepted 18 February 2014

### Abstract.

**Background and Objective:** Cognitive deficits in older adults attributable to Alzheimer's disease (AD) pathology are featured early on by hippocampal impairment. Among tests used to evaluate memory, verbal memory tests with controlled encoding and cued recall are believed to be specific for hippocampal impairment. The objective of this study was to assess the relation between left and right hippocampal volumes and several frequently used memory tests.

**Methods:** Fifty six nondemented older adults (30 with amnesic mild cognitive impairment and 26 cognitively healthy older adults) underwent neuropsychological testing including: 1) The Enhanced Cued Recall test (ECR), a memory test with controlled encoding and recall; 2) the Auditory Verbal Learning Test (AVLT), a verbal memory test without controlled encoding and with delayed recall; and 3) The Rey-Osterrieth Complex Figure test (ROCF), a visuospatial memory test–recall condition. 1.5T brain MRI scans were used to measure estimated total intracranial volume (eTIV) along with hippocampal right and left volumes, which were measured with quantitative volumetry using FreeSurfer package (version 4.4.0). Spearman partial correlation controlled for age was used to correct for non-normal score distribution and effect of age.

**Results:** We found moderate correlations of hippocampal volumes with AVLT 1–5 scores, AVLT delayed recall, ECR free and total recall, and ROCF reproduction. Total recall in ECR using cued recall was not superior to any of the free recall tests. No correlation in any memory test was achieved with eTIV.

**Conclusion:** Verbal memory tests, either with controlled encoding and cued delayed recall (ECR), or without it (AVLT), as well as nonverbal memory test with delayed recall (ROCF), equally reflect hippocampal atrophy in nondemented older adults.

**Keywords:** Amnesic mild cognitive impairment, episodic memory, hippocampus, MRI

## INTRODUCTION

Impairment of episodic memory is known to be an early sign of Alzheimer's disease (AD) [1, 2] and a core criterion in the proposed diagnostic AD criteria [3, 4]. Verbal episodic memory impairment is among the first symptoms of a typical form of AD [5]. There

\*Correspondence to: Martin Vyhnaek, Memory Clinic, Department of Neurology, Charles University in Prague, 2nd Faculty of Medicine and Motol University Hospital, V Úvalu 84, 150 06 Prague 5, Czech Republic. Tel.: +420 22443 6801; Fax: +420 22443 6820; E-mail: martin.vyhnaek@fnmotol.cz.



37 is evidence that in addition to verbal episodic memory,  
38 nonverbal episodic memory declines in the early stages  
39 of AD [5–9].

40 Subjective and objective memory impairment in  
41 older adults does not occur only in AD and therefore  
42 must be distinguished from non-AD related impair-  
43 ment that can also affect delayed recall. Impairment  
44 of delayed recall may include inefficient retrieval  
45 strategies associated with normal aging [10] or other  
46 dementias [11, 12].

47 Memory impairment is already present in patients  
48 with amnesic mild cognitive impairment (aMCI), a  
49 prodromal stage of AD [13]. Patients with aMCI are  
50 at increased risk of conversion to dementia. However,  
51 the diagnosis of MCI may be problematic. Research  
52 evidence is mixed concerning the prevalence of MCI  
53 in the population, as well as conversion rates of MCI  
54 to dementia [14]. Further, diagnosis of MCI may be  
55 unreliable, in part because of the absence of a standard  
56 neuropsychological MCI testing battery and the border  
57 between cognitively healthy older adults and patients  
58 with MCI is often blurred [15].

59 As demonstrated by neuropathological studies,  
60 memory decline in early AD is considered to result  
61 mainly from degeneration of the hippocampus [16].  
62 The degeneration of other brain structures (mainly  
63 frontal lobe and its circuitry) may also contribute to  
64 memory dysfunction in the later stages of dementia  
65 due to AD [17].

66 Degeneration of the hippocampus is reflected by  
67 hippocampal atrophy, which can be identified by MRI  
68 even in the prodromal aMCI stage [18, 19]. Measure-  
69 ment of hippocampal volume and its change over the  
70 time by means of the quantitative volumetry have been  
71 found to predict disease progression and AD diagnosis  
72 [20–22]. Fully automated software tools are now avail-  
73 able that can measure hippocampal volume efficiently  
74 and reproducibly [23–25]. Overall, the selection of the  
75 most sensitive memory tests that are strongly associ-  
76 ated with hippocampal atrophy appear to be of crucial  
77 importance for an accurate diagnosis of pathological  
78 aging.

79 Various memory tests are used to assess memory  
80 impairment in older adults. The tests differ by stimulus  
81 modality (verbal or nonverbal), by method of encod-  
82 ing (presence of controlled learning/encoding), and by  
83 type of recall (free recall, controlled cued recall, or  
84 recognition). Word-list learning tests with multiple tri-  
85 als (e.g., Auditory Verbal Learning Test, AVLT) reveal  
86 the rate of learning over time, as well as the maxi-  
87 mum amount of information acquired over the course  
88 of the learning trials. Other verbal learning tests include

89 immediate and delayed paragraph recall, e.g., Logical  
90 Memory from Wechsler Memory Scale III.

91 Some guidelines recommend the use of memory  
92 tests with a controlled encoding paradigm [3, 26],  
93 in which controlled learning/encoding with semantic  
94 cues diminishes the influence of attention, strategy,  
95 and working memory during the encoding part of the  
96 test, based on the encoding specificity principle [27].  
97 Researchers suggest that a low free and total recall per-  
98 formance reflects hippocampal impairment with higher  
99 specificity and is the core neuropsychological marker  
100 of prodromal AD [3, 28].

101 The most widely used neuropsychological test  
102 with controlled encoding and cued recall is the Free  
103 and Cued Selective Reminding Test (FCSRT), which  
104 includes free and total recall subtests [29]. The FCSRT  
105 uses category cues at both acquisition and retrieval in  
106 an attempt to ensure semantic encoding and enhance  
107 recall. The FCSRT (especially total recall) has been  
108 identified to be the most sensitive and specific test for  
109 identifying converters to AD among MCI patients [30].

110 In a longitudinal population study of nondemented  
111 older adults the FCSRT subtests of free and total recall  
112 showed high negative predictive value. However, posi-  
113 tive predictive values were low, and many subjects  
114 with poor free and total recall scores on the FCSRT  
115 remained free of dementia at 5 years [31]. In another  
116 longitudinal aging study, a decline in free recall was  
117 detected 7 years before the diagnosis of dementia [32].  
118 In summary, the clinical utility of this widely used test  
119 seems to be evident in numerous studies; however,  
120 it has yet to be directly compared with other verbal  
121 memory tests (without controlled learning/encoding  
122 and cued recall) among older adults in the predementia  
123 stage.

124 The Enhanced Cued Recall test (ECR) has been rec-  
125 ognized as an alternative version of FCSRT, using the  
126 same paradigm.

127 Other widely used assessments of memory impair-  
128 ment in older adults do not use the controlled  
129 learning/encoding paradigm. The AVLT [33] assesses  
130 learning and retention using a five-trial presentation of  
131 a 15-word list (list A), plus two post-interference recall  
132 trials (one immediate and one delayed) and recognition  
133 [17].

134 The test is considered to be highly sensitive,  
135 with impairment of AVLT total learning and long-  
136 term delayed recall demonstrated even in cognitively  
137 healthy APOE4 carriers [34]. In particular, learning  
138 and delayed recall after 30 minutes has been shown  
139 to be a highly sensitive measure of memory decline in  
140 early AD [35–38].



141 Although numerous studies use verbal memory  
142 tests, proof is lacking of the superiority of cued  
143 learning/recall tests, such as the FCSRT, over the  
144 tests based purely on free recall (without controlled  
145 learning/encoding and cued recall), such as AVLT, in  
146 diagnosing cognitive deficits in nondemented older  
147 adults [39].

148 Non-verbal memory is assessed neuropsychologi-  
149 cally with visual memory tests. Probably the most  
150 widely used neuropsychological test of nonverbal  
151 memory is the Rey-Osterrieth Complex Figure test  
152 (ROCF). Recall of the complex figure typically follows  
153 the copy trial.

154 The perturbation of recall ROCF has been found in  
155 patients representing a range of impairment, including  
156 patients with AD [40] or MCI [41], and even in healthy  
157 APOE4 carriers aged 50–59 years [34].

158 To our knowledge, no study has examined the  
159 relation between various types of memory tests and  
160 hippocampal volumes in nondemented older adults.

161 The aim of the study was to correlate performance  
162 on frequently used memory tests (the AVLT, the short  
163 version of the FCSRT, and the ROCF) with left and  
164 right hippocampal volumes to find which of the tests  
165 better reflects hippocampal atrophy in nondemented  
166 older adults. First, we compared correlations between  
167 hippocampal atrophy and two different types of ver-  
168 bal memory tests, those with controlled encoding  
169 and those without. Second we compared correlations  
170 between hippocampal atrophy and tests with free  
171 recall versus cued recall. Third we compared correla-  
172 tions between hippocampal atrophy and verbal versus  
173 non-verbal memory tests. Due to small variability in  
174 memory scores among patients with aMCI and a small  
175 overall sample size, we adopted a similar analytical  
176 approach as used in previous imaging studies [42–45];  
177 that is, we treated non-demented older adults as a single  
178 group.

## 179 MATERIALS AND METHODS

### 180 *Subjects*

181 A total of 56 nondemented older adults were  
182 recruited and followed prospectively with annual  
183 examinations at the Memory Disorders Clinic at  
184 Motol University Hospital in Prague, Czech Repub-  
185 lic between 2009 and 2013. The group consisted of  
186 30 participants with clinically confirmed aMCI and 26  
187 cognitively healthy elderly.

188 Subjects with aMCI [13] underwent standard neu-  
189 rological, internal, and laboratory evaluations, clinical

190 scaling, brain MRI, and neuropsychological examina-  
191 tion. These participants were referred to the clinic by  
192 general practitioners, neurologists, psychiatrists, and  
193 geriatricians based on memory complaint from the  
194 patient or the caregiver. They also met published clin-  
195 ical criteria for aMCI, including memory complaints  
196 reported by a patient or caregiver, evidence of memory  
197 dysfunction on neuropsychological testing, generally  
198 intact activities of daily living, and absence of demen-  
199 tia [13]. Memory impairment was established when  
200 the patient scored more than 1.5 standard deviations  
201 below the mean of age- and education-adjusted norms  
202 on any memory test [46]. Participants with depres-  
203 sion (>5 points on the 15-item Geriatric Depression  
204 Scale) [47] and those meeting the Diagnostic and Sta-  
205 tistical Manual of Mental Disorders IV-TR criteria for  
206 dementia were not included.

207 Cognitively healthy participants were recruited from  
208 the older adults attending University of the Third Age  
209 at Charles University in Prague or from relatives of  
210 patients of the Memory Clinic, Motol University Hos-  
211 pital in Prague. Subjects with memory complaints,  
212 history of neurological or psychiatric disease, psy-  
213 chiatric medication usage, or abnormal neurological  
214 examination including gait or movement difficulties  
215 were not included. Participants meeting DSM IV-  
216 TR criteria for dementia, Petersen's criteria for MCI  
217 [13], or scoring more than 1.5 SD below the age-  
218 and education-adjusted norms on neuropsychological  
219 examination were not included.

220 All participants in this study had signed written  
221 informed consent that was approved by a local ethics  
222 committee.

223 The basic characteristics of the group and subgroups  
224 are summarized in Table 1.

### 225 *Neuropsychological assessment*

226 All subjects were interviewed using the following  
227 questionnaires: Clinical Dementia Rating, Activities of  
228 Daily Living, Hachinski Ischemic Scale, and Geriatric  
229 Depression Scale. The neuropsychological battery  
230 included the Mini Mental State Examination (MMSE),  
231 the Clock Drawing Test, Digit Span forward and back-  
232 ward tests, Initial Letter Fluency – COWAT, and the  
233 Trail-Making Tests (TMT) A and B.

234 Three memory tests were used:

235 1) *Memory test with controlled encoding and recall:*  
236 *a modified version of FCSRT called Enhanced Cued*  
237 *Recall (ECR test in Czech validated version) [48, 49]*

238 The test uses category cues at both acquisition and  
239 retrieval in an attempt to ensure semantic encoding



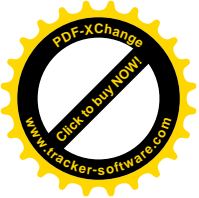


Table 1  
Descriptive statistics of the sample

Variable	Non demented elderly	
	aMCI (n = 30)	Cognitively healthy elderly (n = 26)
<i>Demographic characteristics</i>		
Gender (male/female)	21/35	16/14
		Mean ± sd
Age	72.02 ± 8.64	68.58 ± 7.48
Education	14.98 ± 3.08	15.92 ± 2.96
<i>Test scores</i>		
MMSE	27.90 ± 2.34	29.31 ± 0.84
AVLT 1	4.84 ± 1.92	5.73 ± 2.16
AVLT 5	10.07 ± 3.38	12.85 ± 2.11
AVLT 1-5	40.55 ± 12.67	50.46 ± 10.28
AVLT 30	6.45 ± 5.19	10.85 ± 3.60
ECR-FR	7.33 ± 3.80	9.92 ± 2.58
ECR-TR	14.58 ± 2.77	15.96 ± 0.20
ROCF-R	12.81 ± 7.33	17.94 ± 5.65
ROCF-C	29.21 ± 4.58	30.37 ± 4.10
TMT A	22.89 ± 10.14	17.68 ± 4.28
TMT B	135.85 ± 147.22	74.64 ± 34.65
F-DigitSpan-NM	6.02 ± 1.30	6.42 ± 1.14
F-Digit Span-SC	9.23 ± 2.35	10.00 ± 2.15
R-DigitSpan-NM	4.41 ± 1.26	4.92 ± 1.29
R-DigitSpan-SC	5.98 ± 2.19	6.77 ± 1.84
COWAT	39.07 ± 13.31	46.04 ± 13.33
<i>Volumes</i>		
HPC – L	2.31 ± 0.39	2.57 ± 0.32
HPC – R	2.28 ± 0.37	2.52 ± 0.25
eTIV	1529979 ± 129111	1517428.07 ± 106880.27

MMSE, total score; AVLT 1, trial 1 recall; AVLT 5, trial 5 recall; AVLT 1–5, sum of trials 1 to 5; AVLT 30, recall after 30 minutes; ECR-FR, free recall; ECR-TR, total recall after cueing; ROCF-R, visual reproduction after 3 minutes; ROCF-C, copy score (Meyers & Meyers, 1995); TMT A given in seconds; TMT B, given in seconds; F-DigitSpan-NM, forward Digit Span - numbers; F-Digit Span-SC, forward Digit Span – score; R-DigitSpan-NM, reversed Digit Span – numbers; R-DigitSpan-SC, reversed Digit Span – score; COWAT, Czech version with “N”, “K”, “P” letters; HPC – L, left hippocampal volume – corrected; HPC – R, right hippocampal volume – corrected; eTIV, estimated total intracranial volume.

240 and enhance recall. The subject is asked to search a  
241 card containing line drawings of four objects and to  
242 identify the one that belongs to a category named by  
243 the examiner, such as fruit. Each of the 16 items to  
244 be learned appears on one of four cards that are used.  
245 After each item on the first card is correctly identified,  
246 the card is removed and immediate recall of the four  
247 items is tested by cueing with the category prompt.  
248 Errors are corrected. The other 12 items are presented  
249 four at a time in the same manner. A learning phase  
250 and subsequent interfering task (clock test) was fol-  
251 lowed by one free trial and subsequent cued recall for  
252 items not spontaneously reported. Free recall (ECR-  
253 FR) and total recall (ECR-TR = free + cued recall)  
254 were evaluated.

255 2) *Verbal memory test without controlled encod-*  
256 *ing and delayed recall: auditory verbal learning test*  
257 *(AVLT) [50, 51]*

258 The examiner reads a list of 15 words from List  
259 A at the rate of one per second after instructing the

260 participant to listen and remember them. The examiner  
261 writes down the words recalled then rereads the test for  
262 trials II to V with immediate recall recorded after every  
263 trial. After the fifth trial, words from the List Bare read  
264 and recalled. Following the List B trial, the examiner  
265 asks the patient to recall as many words from List A as  
266 possible (trial VI). A 30-minute delayed recall trial is  
267 administered to measure retention. In our study, word  
268 span under overload conditions (trial I: AVLT 1), final  
269 acquisition level (trial V: AVLT 5), total acquisition ( $\Sigma$   
270 I-V: AVLT 1–5), and delayed recall after 30 minutes  
271 (trial VII- AVLT 30) were analyzed.

272 3) *Visuospatial memory test: Rey-Osterrieth Com-*  
273 *plex Figure (ROCF) [52]*

274 Participants are asked to copy and later recall a line  
275 drawing of a figure. In our study, a recall task was  
276 administered 5 minutes after the copy task. The sub-  
277 ject had not been previously instructed to memorize the  
278 figure. Copy and reproduction were scored by an inde-  
279 pendent rater (neuropsychologist) using the Meyers



280 system. Both copy and reproduction were evaluated  
281 in the final analysis.

282 Results of the neuropsychological battery including  
283 memory tests are summarized in Table 1.

284 *MRI Data acquisition and analysis*

285 Brain images were performed at 1.5T (Avanto,  
286 Siemens AG, Erlangen, Germany) using T1-weighted  
287 3-dimensional high resolution magnetization-  
288 prepared rapid acquisition with gradient echo (MP  
289 RAGE) sequence in sagittal plane with the following  
290 parameters: repetition time/echo time/inversion  
291 time=2000/3.08/1100 ms, flip angle 15°, 192 con-  
292 tiguous partitions, slice thickness 1.0 mm and no  
293 gap, TE/TR=5/25 ms, flip angle 30, and in-plane  
294 resolution 1 mm. Scans were visually inspected by  
295 a single neuroradiologist blinded to the diagnosis  
296 and clinical or cognitive measures, in order to ensure  
297 appropriate data quality and to exclude patients with  
298 relevant brain pathology such as cortical infarctions,  
299 neoplasm, subdural hematoma, or hydrocephalus.  
300 Those with lacunar infarcts or leukoaraiosis were not  
301 excluded. Volumes of the left and right hippocampus  
302 were computed using fully automated FreeSurfer  
303 algorithm, version 4.4.0, installed on local Mac  
304 OS X (Apple) workstation and described in details  
305 elsewhere [23] (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>).  
306 We have visually checked the outputs of FreeSurfer's  
307 segmentation for potential errors in in the delineation  
308 of hippocampal region of interest segmentation [23].  
309 We further checked the distribution of hippocampal  
310 volumes and did not identify any overly influential  
311 outliers. We finally adjusted hippocampal volumes  
312 for estimated total intracranial volume (eTIV) using  
313 the following formula: Adjusted hippocampal vol-  
314 ume=raw hippocampal volume mm<sup>3</sup>/eTIV mm<sup>3</sup> \*  
315 1000 [53]. The hippocampus ROI was chosen not only  
316 for its implication in AD and relevance to memory  
317 functions, but it has well defined borders and its  
318 volume can be consistently measured with various  
319 available tools [54]. Another reason for atlas-based  
320 approach was that we wanted to correlate hippocampal  
321 volume with performance on memory tests, in keeping  
322 with our hypothesis.

323 *Statistical analysis*

324 The Kolmogorov Smirnov test was used to assess  
325 the distribution normality of the neuropsychological  
326 test scores. The scores with non-normal distribution  
327 were: MMSE, AVLT 1, AVLT 5, ECR-total recall,

ROCF-copy, TMT B. Other scores showed normal  
distributions. Spearman rather than Pearson correla-  
tion was used to correlate neuroimaging measures  
to indices of memory among the nondemented older  
adults because of the non-normally distributed vari-  
ables. Partial correlation was used to control for the  
effect of age. All statistical analyses were conducted  
using SPSS v 13.0 for Windows. The magnitude of  
correlations was compared using SISA-Steiger's Z for  
two dependent correlations from a single sample [55].  
To assess whether multiple comparisons affected the  
results, we applied the Holm-Bonferroni method to  
correct statistical significance (*p*-value) for the num-  
ber of correlations with hippocampal volumes that  
were calculated [56]. This is a sequential variant of the  
conventional Bonferroni correction method in which  
*p*-values are sorted from lowest to highest, then the  
lowest *p*-value is multiplied by the number of corre-  
lations, the second lowest *p*-value is multiplied by the  
number of correlations minus one, the third lowest *p*-  
value is multiplied by the number of correlations minus  
two and so on until the 0.05 threshold of significance  
is reached or exceeded.

**RESULTS**

Descriptive information of the nondemented partic-  
ipants and the subgroups is presented in Table 1.

The results of all correlation analyses for the com-  
bined nondemented group are summarized in Table 2.  
We found moderate correlations of hippocampal vol-  
umes with the total learning score (results for left  
and right hippocampal volume: AVLT 1-5,  $r_L = 0.414$ ,  
 $r_R = 0.281$ ), recall in the last trial in the learning  
sequence (AVLT 5,  $r_L = 0.501$ ,  $r_R = 0.314$ ), long-term  
delayed recall (AVLT 30,  $r_L = 0.514$ ,  $r_R = 0.431$ ), the  
ECR free and total recall ( $r_L = 0.442$ ,  $r_R = 0.415$ , and  
 $r_L = 0.356$ ,  $r_R = 0.334$ , respectively), and the ROCF  
reproduction ( $r_L = 0.427$ ,  $r_R = 0.488$ ). No significant  
correlation was found between hippocampal volumes  
and recall in the first learning trial (AVLT 1,  $p = 0.14$   
and  $p = 0.08$  for left and right side, respectively). The  
eTIV did not correlate with any memory tests (all  
 $p$ 's>0.10).

The results of all correlation analyses are summa-  
rized in Table 2. Verbal memory scores tended to  
correlate better with the left hippocampus; however,  
the difference between the magnitude of correlation  
parameters was significant only for the recall in the last  
learning trial (AVLT 5,  $p = 0.021$ ). The strongest corre-  
lation was found between left hippocampal volume and

328  
329  
330  
331  
332  
333  
334  
335  
336  
337  
338  
339  
340  
341  
342  
343  
344  
345  
346  
347  
348  
349  
350  
351  
352  
353  
354  
355  
356  
357  
358  
359  
360  
361  
362  
363  
364  
365  
366  
367  
368  
369  
370  
371  
372  
373  
374  
375  
376

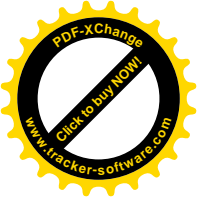


Table 2  
Non parametric partial correlations – Spearman rho: controlled for age

	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**		
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

Control variable, Age; ns, not significant; \* $p \leq 0.05$ ; \*\* $p \leq 0.01$ ; \*\*\* $p \leq 0.001$ . AVLT 1, trial 1 recall; AVLT 5, trial 5 recall; AVLT 1–5, sum of trials 1 to 5; AVLT 30, recall after 30 minutes; ECR-FR, free recall; ECR-TR, total recall after cuing; ROCF-R, visual reproduction after 3 minutes; ROCF-C; HPC - L, left hippocampal volume - corrected; HPC - R, right hippocampal volume - corrected; eTIV, estimated total intracranial volume.

377 long-term delayed recall (AVLT 30,  $r_L = 0.514$ ). How- 410  
 378 ever, the difference in magnitude of correlation was 411  
 379 not significantly greater compared to the total learning 412  
 380 score in the same test. 413

381 Comparing the magnitude of correlations among 414  
 382 free recall scores in three tests, there was a signifi- 415  
 383 cant difference in the magnitude of correlations among 416  
 384 recall in the first trial (AVLT 1) and free recall in ECR 417  
 385 (ECR free) and AVLT 1-ROCF copy, respectively, with 418  
 386 both hippocampal volumes ( $p$ 's < 0.05). However, cor- 419  
 387 relations with other indices of free recall in AVLT 420  
 388 (AVLT 5 and AVLT 1–5) did not significantly differ 421  
 389 in magnitude from free recall scores used in two other 422  
 390 memory tests. Correlation with the ECR total recall 423  
 391 score was not superior compared to free recall scores 424  
 392 procedures in all three tests. 425

393 Finally, when we applied the Holm-Bonferroni 426  
 394 method to correct for the number of correlations with 427  
 395 hippocampal volumes that were calculated, the results 428  
 396 remained significant with the exception of the corre- 429  
 397 lation between right hippocampal volume and AVLT 430  
 398 1–5. 431

## 399 DISCUSSION 432

400 We compared three memory tests, two widely used 433  
 401 verbal memory tests with different encoding paradigms 434  
 402 and one nonverbal memory test, in order to assess 435  
 403 which test most appropriately reflected hippocampal 436  
 404 atrophy in nondemented older adults and could thus 437  
 405 serve as the best functional measure of early AD devel- 438  
 406 opment [57]. 439

407 We found moderate correlation of hippocampal vol- 440  
 408 umes with free recall in all three tests (AVLT 1–5, 441  
 409 ECR-free, ROCF-R). When we compared the magni- 442

410 tude of correlations in these three tests, we did not find 411  
 412 any significant differences. 413

414 We did not find the total recall procedure with cue- 415  
 416 ing (ECR-TR) to better correlate with hippocampal 417  
 418 atrophy than the learning free recall procedure of all 419  
 420 three tests. Moreover, the opposite was evident, as the 421  
 422 correlation between the ECR-TR and hippocampus 423  
 424 volume was lower than with free recall in all three tests; 425  
 426 however, the difference in magnitude of correlation 427  
 428 parameters was not significant. 429

430 Contrary to our expectations, we did not demon- 431  
 432 strate the superiority of the ECR test using the 432  
 433 controlled encoding/learning and cued recall paradigm 433  
 434 over the free recall verbal tests (AVLT). Further compar- 434  
 435 ing by modality, the visual memory test ROCF with 435  
 436 recall equally reflected hippocampal atrophy compared 436  
 437 to both verbal memory tests. 437

438 To our knowledge, this is the first study comparing 438  
 439 two frequently used verbal memory tests in nondem- 439  
 440 ented older adults while also assessing the tests' 440  
 441 correlations with hippocampal atrophy. In agreement 441  
 442 with other studies, we found that hippocampal vol- 442  
 443 umes in nondemented older adults were correlated 443  
 444 with all memory scores except AVLT 1, which rep- 444  
 445 resents mainly working memory that does not rely on 445  
 446 the hippocampus [58]. 446

447 Another study using patients with dementia due to 447  
 448 AD found free and total recall in the FCSRT test using 448  
 449 the same paradigm as the ECR to correlate moderately 449  
 450 with hippocampal volume, but no comparison was 450  
 451 made with other types of verbal memory tests [59]. Our 451  
 452 study found no obvious differences in magnitude of 452  
 453 correlations of hippocampal volumes with free recall in 453  
 454 two verbal word list memory tests (one with controlled 454  
 455 encoding, the other without this procedure). Previous 455



445 studies suggested that using tests with controlled learning/encoding and cued recall could improve specificity  
446 by eliminating the effect of strategy and attention  
447 during word acquisition and recall [3, 28]. This concept  
448 has been demonstrated in patients with dementia,  
449 wherein AD could be differentiated from frontotemporal  
450 dementia [11] and progressive supranuclear palsy,  
451 in which strategy and working memory deficit is the  
452 most prominent [12]. This concept, however, had not  
453 been studied in an MCI stage.  
454

455 In the ECR procedure of controlled learning/encoding, reinforcement is given through the use of  
456 category cues at acquisition to ensure semantic encoding,  
457 whereas in AVLT the process of learning/encoding  
458 is reinforced by repeated presentation of the same stimuli  
459 without correcting the participant. Our results show  
460 that these two paradigms are likely to be comparably  
461 effective in nondemented older adults.  
462

463 The other explanation of our results is that working  
464 memory remains relatively stable in the earliest stages  
465 of AD and thus may not play such an important role in  
466 memory encoding failure among nondemented older  
467 adults, compared to those in the later stages of AD  
468 with deeply pronounced long-term episodic memory  
469 impairment [60].

470 Previously, moderate correlations were found  
471 between FCSRT total recall and left hippocampal volume [59] and left and right hippocampal volumes [61] in patients with mild AD. There were no significant correlations between hippocampal volumes and FCSRT free recall in these two studies, which could probably be explained by a floor effect of free recall among participants with dementia and by the low number of subjects in each study (35 and 18 respectively). In Sarazin's study [59], there was a correlation between both free and total recall in the FCSRT and volumes of CA1 subfield, which has been considered to be more specific for memory function [62].  
472  
473  
474  
475  
476  
477  
478  
479  
480  
481  
482  
483

484 In our study, cueing was very efficient in most of the  
485 cognitively healthy participants and in a large portion  
486 of those with aMCI. Total recall in the ECR test thus  
487 showed a pronounced ceiling effect, which was demonstrated  
488 previously in studies of aging using the FCSRT [63]. That is probably why the potential of the FCSRT to reflect hippocampal atrophy in nondemented older adults was found to be inferior to the free recall procedures, contrary to findings from previous dementia studies. In conclusion, it seems likely that detecting hippocampal atrophy in nondemented elderly may be done with free recall procedures, irrespective of the controlled learning/encoding paradigm, because  
489  
490  
491  
492  
493  
494  
495  
496

497 its contribution is not specific enough to enhance the  
498 diagnostic value.

499 Contrary to the studies performed in patients with  
500 traumatic brain lesions [64] and epilepsy [65] that  
501 found a clear lateralization of verbal and nonverbal  
502 memory, our study found that verbal and nonverbal  
503 tests correlated moderately with both hippocampal volumes,  
504 and the difference between the magnitude of correlation  
505 of both sides was not significant. A possible explanation  
506 is that in normal aging and aMCI, the asymmetry of the  
507 hippocampal atrophy is not clinically significant and that  
508 degeneration of both hippocampi is relatively symmetrical  
509 in early AD [66]. This was also shown in our study by  
510 the high intercorrelation between volumes of the left and  
511 right hippocampi and is in agreement with studies in AD  
512 dementia [61].

513 Correlations of hippocampal volumes with the  
514 ROCF were similar to those with verbal tests, which is  
515 in accordance with similar studies [67]. In particular,  
516 the copy, as well as the recall, in ROCF are influenced  
517 by executive and visuoconstructive functions. Thus, ROCF  
518 task performance reflects the influence of many brain  
519 networks, which may hinder the interpretation of  
520 neuropsychological test scores [17]. In the present study,  
521 these multiple factors probably do not play an important  
522 role in nondemented older adults, and the test seems to  
523 be an important marker of hippocampal atrophy and  
524 episodic memory impairment. If rigorous scoring criteria  
525 are used [49], its correlation is similar to the verbal  
526 memory tests in this group.

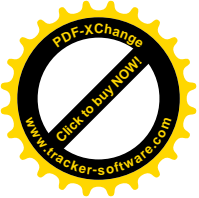
527 Our study has the following limitations. First we  
528 combined two heterogeneous populations with different  
529 recruitment strategies (cognitively healthy older adults  
530 and a clinically based MCI population), as our aim was  
531 to cover the whole range of nondemented subjects from  
532 normal to pathological aging.

533 Second, since hippocampus is implicated very early in  
534 AD, and has been shown to be a practical and anatomically  
535 well-defined imaging marker, we made an educated choice  
536 and focused on this structure and did not assess other,  
537 cortical regions with arbitrary boundaries.  
538

539 Longitudinal study comparing both types of verbal  
540 memory tests is necessary to confirm which type of  
541 memory test predicts better conversion to dementia due  
542 to AD in nondemented older adults.

## 543 ACKNOWLEDGMENTS

544 Supported by the project FNUSA-ICRC (no. CZ.1.05/1.1.00/02.0123) from the European Regional  
545

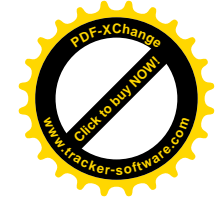


546 Development Fund, by European Social Fund within  
547 the project Young Talent Incubator II (reg. no.  
548 CZ.1.07/2.3.00/20.0117), by Czech Ministry of Health  
549 IGA NT 11225-4 grant, by MH CZ – DRO, University  
550 Hospital Motol, Prague, Czech Republic 00064203, by  
551 Grant Agency of Charles University in Prague, Grant  
552 Number 624012 and by CTSA Grant Number UL1  
553 TR000135 from the National Center for Advancing  
554 Translational Sciences.

555 Authors' disclosures available online ([http://www.j-  
556 alz.com/disclosures/view.php?id=2161](http://www.j-alz.com/disclosures/view.php?id=2161)).

## 557 REFERENCES

- 558 [1] Kopelman MD (1985) Rates of forgetting in Alzheimer-type  
559 dementia and Korsakoff's syndrome. *Neuropsychologia* **23**,  
560 623-638.
- 561 [2] Kaszniak AW (1988) Cognition in Alzheimer's disease: The-  
562 oretic models and clinical implications. *Neurobiol Aging* **9**,  
563 92-94.
- 564 [3] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-  
565 Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier  
566 S, Jicha G, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P,  
567 Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P (2007)  
568 Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease:  
569 Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* **6**,  
570 734-746.
- 571 [4] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT,  
572 Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly  
573 JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Schel-  
574 tens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH  
575 (2011) The diagnosis of dementia due to Alzheimer's dis-  
576 ease: Recommendations from the National Institute on  
577 Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic  
578 guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **7**,  
579 263-269.
- 580 [5] Collie A, Maruff P (2000) The neuropsychology of preclinical  
581 Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurosci  
582 Biobehav Rev* **24**, 365-374.
- 583 [6] Masur DM, Sliwinski M, Lipton RB, Blau AD, Crystal HA  
584 (1994) Neuropsychological prediction of dementia and the  
585 absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology*  
586 **44**, 1427-1432.
- 587 [7] Saxton J, Lopez OL, Ratcliff G, Dulberg C, Fried LP, Carl-  
588 son MC, Newman AB, Kuller L (2004) Preclinical Alzheimer  
589 disease: Neuropsychological test performance 1.5 to 8 years  
590 prior to onset. *Neurology* **63**, 2341-2347.
- 591 [8] Amieva H, Jacqmin-Gadda H, Orgogozo JM, Le Carret N,  
592 Helmer C, Letenneur L, Barberger-Gateau P, Fabrigoule C,  
593 Dartigues JF (2005) The 9 year cognitive decline before  
594 dementia of the Alzheimer type: A prospective population-  
595 based study. *Brain* **128**, 1093-1101.
- 596 [9] Chen P, Ratcliff G, Belle SH, Cauley JA, DeKosky ST, Gan-  
597 guli M (2000) Cognitive tests that best discriminate between  
598 presymptomatic AD and those who remain nondemented.  
599 *Neurology* **55**, 1847-1853.
- 600 [10] Craik FIM, Anderson ND, Kerr SA, Li KZH (2006) Memory  
601 changes in normal ageing In *Memory Disorders*, Baddeley  
602 AD, Wilson BA, Watts FN, eds. Wiley, Chichester, pp. 211-  
603 242.
- [11] Pasquier F, Grymonprez L, Lebert F, Van der Linden M (2001) 604  
Memory impairment differs in frontotemporal dementia and 605  
Alzheimer's disease. *Neurocase* **7**, 161-171. 606
- [12] Pillon B, Deweer B, Michon A, Malapani C, Agid Y, Dubois 607  
B (1994) Are explicit memory disorders of progressive 608  
supranuclear palsy related to damage to striatofrontal circuits? 609  
Comparison with Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's 610  
diseases. *Neurology* **44**, 1264-1270. 611
- [13] Petersen RC (2004) Mild cognitive impairment as a diagnostic 612  
entity. *J Intern Med* **256**, 183-194. 613
- [14] Tuokko HA, McDowell I (2006) An overview of mild cogni- 614  
tive impairment In *Mild Cognitive Impairment: International 615  
Perspectives*, Tuokko HA, Hultsch DF, eds. Taylor & Francis, 616  
Philadelphia, PA, US, pp. 3-28. 617
- [15] Arsenault-Lapierre G, Whitehead V, Belleville S, Massoud 618  
F, Bergman H, Chertkow H (2011) Mild cognitive impair- 619  
ment subcategories depend on the source of norms. *J Clin 620  
Exp Neuropsychol* **33**, 596-603. 621
- [16] Braak H, Braak E (1991) Neuropathological staging of 622  
Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* **82**, 239-259. 623
- [17] Lezak MD, Howieson DB, Loring DW, Hannay HJ, Fischer 624  
JS (2004) *Neuropsychological Assessment*, Oxford University 625  
Press, Oxford. 626
- [18] Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, Waring SC, O'Brien PC, 627  
Tangalos EG, Smith GE, Ivnik RJ, Kokmen E (1997) Medial 628  
temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild 629  
Alzheimer's disease. *Neurology* **49**, 786-794. 630
- [19] Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, 631  
Ivnik RJ, Boeve BF, Waring SC, Tangalos EG, Kokmen 632  
E (1999) Prediction of AD with MRI-based hippocam- 633  
pal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* **52**, 634  
1397-1403. 635
- [20] Mungas D, Reed BR, Jagust WJ, DeCarli C, Mack WJ, 636  
Kramer JH, Weiner MW, Schuff N, Chui HC (2002) Volu- 637  
metric MRI predicts rate of cognitive decline related to AD 638  
and cerebrovascular disease. *Neurology* **59**, 867-873. 639
- [21] Anstey KJ, Maller JJ (2003) The role of volumetric MRI in 640  
understanding mild cognitive impairment and similar classi- 641  
fications. *Aging Ment Health* **7**, 238-250. 642
- [22] den Heijer T, Geerlings MI, Hoebeek FE, Hofman A, Koud- 643  
staal PJ, Breteler MM (2006) Use of hippocampal and 644  
amygdalar volumes on magnetic resonance imaging to pre- 645  
dict dementia in cognitively intact elderly people. *Arch Gen 646  
Psychiatry* **63**, 57-62. 647
- [23] Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Hasel- 648  
grove C, van der Kouwe A, Killiany R, Kennedy D, Klaveness 649  
S, Montillo A, Makris N, Rosen B, Dale AM (2002) Whole 650  
brain segmentation: Automated labeling of neuroanatomical 651  
structures in the human brain. *Neuron* **33**, 341-355. 652
- [24] Cherbuin N, Anstey KJ, Reglade-Meslin C, Sachdev PS 653  
(2009) *In vivo* hippocampal measurement and memory: A 654  
comparison of manual tracing and automated segmentation 655  
in a large community-based sample. *PLoS One* **4**, e5265. 656
- [25] Shen L, Saykin AJ, Kim S, Firpi HA, West JD, Risacher 657  
SL, McDonald BC, McHugh TL, Wishart HA, Flashman LA 658  
(2010) Comparison of manual and automated determination 659  
of hippocampal volumes in MCI and early AD. *Brain Imaging 660  
Behav* **4**, 86-95. 661
- [26] Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirtilla T, Popescu BO, Re- 662  
ktorova I, Sorbi S, Scheltens P (2010) EFNS guidelines for 663  
the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J 664  
Neurol* **17**, 1236-1248. 665
- [27] Tulving E, Thomson DM (1973) Encoding specificity and 666  
retrieval processes in episodic memory. *Psychological Review 667  
80*, 352-373. 668

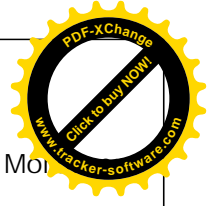
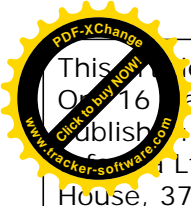


- 669 [28] Buschke H, Sliwinski MJ, Kuslansky G, Lipton RB (1997) 734  
670 Diagnosis of early dementia by the Double Memory Test: 735  
671 Encoding specificity improves diagnostic sensitivity and 736  
672 specificity. *Neurology* **48**, 989-997. 737
- 673 [29] Buschke H (1984) Cued recall in amnesia. *J Clin Neuropsychol* **6**, 433-440. 738  
674 739
- 675 [30] Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, Fabrigoule C, Pasquier F, 740  
676 Legrain S, Michel B, Puel M, Volteau M, Touchon J, Verny 741  
677 M, Dubois B (2007) Amnesic syndrome of the medial tempo- 742  
678 ral type identifies prodromal AD: A longitudinal study. *Neurology* **69**, 1859-1867. 743
- 679 [31] Auriacombe S, Helmer C, Amieva H, Berr C, Dubois B, 744  
680 Dartigues JF (2010) Validity of the free and cued selective 745  
681 reminding test in predicting dementia: The 3C study. *Neurology* **74**, 1760-1767. 746  
682 747
- 683 [32] Grober E, Hall CB, Lipton RB, Zonderman AB, Resnick SM, 748  
684 Kawas C (2008) Memory impairment, executive dysfunction, 749  
685 and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* **14**, 266-278. 750  
686 751
- 687 [33] Schmidt M (1996) *Rey Auditory Verbal Learning Test: A* 752  
688 *Handbook*, Western 550 Psychological Services, Los Angeles. 753  
689 754
- 690 [34] Caselli RJ, Reiman EM, Osborne D, Hentz JG, Baxter LC, 755  
691 Hernandez JL, Alexander GG (2004) Longitudinal changes in 756  
692 cognition and behavior in mild cognitive carriers of the APOE 757  
693  $\epsilon 4$  allele. *Neurology* **62**, 1990-1995. 758  
694 759
- 695 [35] Chang YL, Bondi MW, Fennema-Notestine C, McEvoy LK, 760  
696 Hagler DJ Jr, Jacobson MW, Dale AM (2010) Brain substrates 761  
697 of learning and retention in mild cognitive impairment diagnosis 762  
698 and progression to Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* **48**, 1237-1247. 763  
699 764
- 700 [36] Balthazar ML, Yasuda CL, Cendes F, Damasceno BP (2010) 765  
701 Learning, retrieval, and recognition are compromised in amCI 766  
702 and mild AD: Are distinct episodic memory processes mediated 767  
703 by the same anatomical structures? *J Int Neuropsychol Soc* **16**, 205-209. 768  
704 769
- 705 [37] Apostolova LG, Morra JH, Green AE, Hwang KS, Avedisian 770  
706 C, Woo E, Cummings JL, Toga AW, Jack CR Jr, Weiner 771  
707 MW, Thompson PM (2010) Automated 3D mapping of base- 772  
708 line and 12-month associations between three verbal memory 773  
709 measures and hippocampal atrophy in 490 ADNI subjects. *Neuroimage* **51**, 488-499. 774  
710 775
- 711 [38] Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, Graff-Radford NR, Lucas 776  
712 JA, Knopman DS, Petersen RC, Ivnik RJ, Wszolek Z, Uitti 777  
713 R, Dickson DW (2006) Neuropsychological differentiation 778  
714 of dementia with Lewy bodies from normal aging and 779  
715 Alzheimer's disease. *Clin Neuropsychol* **20**, 623-636. 780  
716 781
- 717 [39] Carlesimo GA, Perri R, Caltagirone C (2011) Category cued 782  
718 recall following controlled encoding as a neuropsychological 783  
719 tool in the diagnosis of Alzheimer's disease: A review of the 784  
720 evidence. *Neuropsychol Rev* **21**, 54-65. 785  
721 786
- 722 [40] Bigler ED, Rosa L, Schultz F, Hall S, Harris J (1989) 787  
723 Rey-Auditory Verbal Learning and Rey-Osterrieth Complex 788  
724 Figure Design performance in Alzheimer's disease and closed 789  
725 head injury. *J Clin Psychol* **45**, 277-280. 790  
726 791
- 727 [41] Kasai M, Meguro K, Hashimoto R, Ishizaki J, Yamadori A, 792  
728 Mori E (2006) Non-verbal learning is impaired in very mild 793  
729 Alzheimer's disease (CDR 0.5): Normative data from the 794  
730 learning version of the Rey-Osterrieth Complex Figure Test. *Psychiatry Clin Neurosci* **60**, 139-146. 795  
731 796
- 732 [42] Sluimer JD, van der Flier WM, Karas GB, van Schijndel 797  
733 R, Barnes J, Boyes RG, Cover KS, Olabarriaga SD, Fox 798  
734 NC, Scheltens P, Vrenken H, Barkhof F (2009) Accelerating 799  
735 regional atrophy rates in the progression from normal aging 800  
736 to Alzheimer's disease. *Eur Radiol* **19**, 2826-2833. 801
- [43] Royall D, Gao JH, Zhao X, Polk MJ, Kellogg D (2009) Asym- 802  
734 metric insular function predicts positional blood pressure in 803  
735 nondemented elderly. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **21**, 804  
736 173-180. 805  
737
- [44] Xie C, Goveas J, Wu Z, Li W, Chen G, Franczak M, Antuono 806  
738 PG, Jones JL, Zhang Z, Li SJ (2012) Neural basis of the asso- 807  
739 ciation between depressive symptoms and memory deficits in 808  
740 nondemented subjects: Resting-state fMRI study. *Hum Brain 809  
741 Mapp* **33**, 1352-1363. 810  
742
- [45] Goveas J, Xie C, Wu Z, Douglas Ward B, Li W, Franczak MB, 811  
743 Jones JL, Antuono PG, Yang Z, Li SJ (2011) Neural correlates 812  
744 of the interactive relationship between memory deficits and 813  
745 depressive symptoms in nondemented elderly: Resting fMRI 814  
746 study. *Behav Brain Res* **219**, 205-212. 815  
747
- [46] Laczko J, Andel R, Ylcek K, Macoska V, Vyhnaek M, Tolar 816  
748 M, Bojar M, Hort J (2011) Spatial navigation and APOE in 817  
749 amnesic mild cognitive impairment. *Neurodegener Dis* **8**, 818  
750 169-177. 819  
751
- [47] Yesavage JA (1988) Geriatric Depression Scale. *Psychophar- 820  
752 macol Bull* **24**, 709-711. 821  
753
- [48] Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R (1988) 822  
754 Screening for dementia by memory testing. *Neurology* **38**, 823  
755 900-903. 824  
756
- [49] Topinková E, Jiráček R, Kožený J (2002) Krátká neurokogni- 825  
757 tivní baterie pro screening demence v klinické praxi: 826  
758 Sedmiminutový screeningový test. *Neurologie pro praxi* **2**, 827  
759 232-328. 828  
760
- [50] Rey A (1964) *L'examen clinique en psychologie*, Presses uni- 829  
761 versitaires de France, Paris. 830  
762
- [51] Bezdicek O, Stepankova H, Moták L, Axelrod BN, Woodard 831  
763 JL, Preiss M, Nikolai T, Růžička E, Poreh A (2013) Czech 832  
764 version of Rey Auditory Verbal Learning test: Normative data. 833  
765 *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. doi: 834  
766 10.1080/13825585.2013.865699 835  
767
- [52] Meyers JE, Meyers KR (1995) Rey Complex Figure Test 836  
768 and Recognition Trial: Professional manual., Psychological 837  
769 Assessment Resources, Odessa, FL. 838  
770
- [53] Jack CR Jr, Twomey CK, Zinsmeister AR, Sharbrough FW, 839  
771 Petersen RC, Cascino GD (1989) Anterior temporal lobes 840  
772 and hippocampal formations: Normative volumetric measure- 841  
773 ments from MR images in young adults. *Radiology* **172**, 842  
774 549-554. 843  
775
- [54] Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, Jenkinson M (2011) 844  
776 A Bayesian model of shape and appearance for subcortical 845  
777 brain segmentation. *Neuroimage* **56**, 907-922. 846  
778
- [55] Uitenbroek DG, SISA - Correlations, DG Uitenbroek, 847  
779 <http://www.quantitativeskills.com/sisa/statistics/correl.htm>, 848  
780 Accessed November 30, 2013. 849  
781
- [56] Holm S (1979) A simple sequentially rejective multiple test 850  
782 procedure. *Scand J Stat* **6**, 65-70. 851  
783
- [57] Rabin LA, Barr WB, Burton LA (2005) Assessment practices 852  
784 of clinical neuropsychologists in the United States and 853  
785 Canada: A survey of INS, NAN, and APA Division 40 mem- 854  
786 bers. *Arch Clin Neuropsychol* **20**, 33-65. 855  
787
- [58] Poreh A (2005) Analysis of mean learning of normal partic- 856  
788 ipants on the Rey Auditory-Verbal Learning Test. *Psychol 857  
789 Assess* **17**, 191-199. 858  
790
- [59] Sarazin M, Chauvire V, Gerardin E, Colliot O, Kinkingnehun 859  
791 S, de Souza LC, Hugonot-Diener L, Garnerio L, Lehericy 860  
792 S, Chupin M, Dubois B (2010) The amnesic syndrome of 861  
793 hippocampal type in Alzheimer's disease: An MRI study. *J 862  
794 Alzheimers Dis* **22**, 285-294. 863  
795
- [60] Overman AA, Becker JT (2004) Information processing 864  
796 defects in episodic memory in Alzheimer's disease. In 865  
797 *Cognitive Neuropsychology of Alzheimer's Disease, second 866  
798*



- 799 *edition*, Morris R, Becker J, eds. Oxford University Press,  
800 USA.
- 801 [61] Deweer B, Lehericy S, Pillon B, Baulac M, Chiras J, Marsault  
802 C, Agid Y, Dubois B (1995) Memory disorders in proba-  
803 ble Alzheimer's disease: The role of hippocampal atrophy  
804 as shown with MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **58**,  
805 590-597.
- 806 [62] Mueller SG, Chao LL, Berman B, Weiner MW (2011) Evi-  
807 dence for functional specialization of hippocampal subfields  
808 detected by MR subfield volumetry on high resolution images  
809 at 4 T. *Neuroimage* **56**, 851-857.
- 810 [63] Grober E, Lipton RB, Katz M, Sliwinski M (1998) Demo-  
811 graphic influences on free and cued selective reminding  
812 performance in older persons. *J Clin Exp Neuropsychol* **20**,  
221-226.
- [64] Ariza M, Pueyo R, Junque C, Mataro M, Poca MA, Mena  
MP, Sahuquillo J (2006) Differences in visual vs. verbal mem-  
ory impairments as a result of focal temporal lobe damage in  
patients with traumatic brain injury. *Brain Inj* **20**, 1053-1059.
- [65] Loring DW, Lee GP, Meador KJ (1988) Revising the  
Rey-Osterrieth: Rating right hemisphere recall. *Arch Clin  
Neuropsychol* **3**, 239-247.
- [66] Shi F, Liu B, Zhou Y, Yu C, Jiang T (2009) Hippocampal  
volume and asymmetry in mild cognitive impairment and  
Alzheimer's disease: Meta-analyses of MRI studies. *Hip-  
pocampus* **19**, 1055-1064.
- [67] Hirni DI, Kivisaari SL, Monsch AU, Taylor KI (2013) Dis-  
tinct neuroanatomical bases of episodic and semantic memory  
performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* **51**,  
930-937.
- 813  
814  
815  
816  
817  
818  
819  
820  
821  
822  
823  
824  
825  
826  
827

Uncorrected Author Manuscript



This file was downloaded by: [212.79.106.15]

On: 16 March 2015, At: 14:10

Publisher: Routledge

Taylor & Francis Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



## Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology

Publication details, including instructions for authors and subscription information: <http://www.tandfonline.com/loi/ncen20>

### Clock Drawing Test and the diagnosis of amnesic mild cognitive impairment: Can more detailed scoring systems do the work?

Eva Rubínová<sup>a</sup>, Tomáš Nikolai<sup>ab</sup>, Hana Marková<sup>a</sup>, Kamila Šiffelová<sup>c</sup>, Jan Laczó<sup>ab</sup>, Jakub Hort<sup>ab</sup> & Martin Vyhnálek<sup>ab</sup>

<sup>a</sup> International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

<sup>b</sup> Memory Disorders Clinic, Department of Neurology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic

<sup>c</sup> Department of Psychology, Faculty of Arts, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic

Published online: 08 Dec 2014.



[Click for updates](#)

To cite this article: Eva Rubínová, Tomáš Nikolai, Hana Marková, Kamila Šiffelová, Jan Laczó, Jakub Hort & Martin Vyhnálek (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, DOI: [10.1080/13803395.2014.977233](https://doi.org/10.1080/13803395.2014.977233)

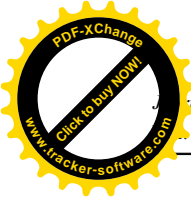
To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/13803395.2014.977233>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Taylor & Francis makes every effort to ensure the accuracy of all the information (the "Content") contained in the publications on our platform. However, Taylor & Francis, our agents, and our licensors make no representations or warranties whatsoever as to the accuracy, completeness, or suitability for any purpose of the Content. Any opinions and views expressed in this publication are the opinions and views of the authors, and are not the views of or endorsed by Taylor & Francis. The accuracy of the Content should not be relied upon and should be independently verified with primary sources of information. Taylor and Francis shall not be liable for any losses, actions, claims, proceedings, demands, costs, expenses, damages, and other liabilities whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with, in relation to or arising out of the use of the Content.

This article may be used for research, teaching, and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, redistribution, reselling, loan, sub-licensing, systematic supply, or distribution in any form to anyone is expressly forbidden. Terms & Conditions of access and use can be found at <http://www.tandfonline.com/page/terms-and-conditions>





# Clock Drawing Test and the diagnosis of amnesic mild cognitive impairment: Can more detailed scoring systems do the work?

Eva Rubínová<sup>1</sup>, Tomáš Nikolai<sup>1,2</sup>, Hana Marková<sup>1</sup>, Kamila Šiffelová<sup>3</sup>, Jan Laczó<sup>1,2</sup>, Jakub Hort<sup>1,2</sup>, and Martin Vyhnálek<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

<sup>2</sup>Memory Disorders Clinic, Department of Neurology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic

<sup>3</sup>Department of Psychology, Faculty of Arts, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic

(Received 20 March 2014; accepted 10 October 2014)

**Introduction:** The Clock Drawing Test is a frequently used cognitive screening test with several scoring systems in elderly populations. We compare simple and complex scoring systems and evaluate the usefulness of the combination of the Clock Drawing Test with the Mini-Mental State Examination to detect patients with mild cognitive impairment. **Method:** Patients with amnesic mild cognitive impairment ( $n = 48$ ) and age- and education-matched controls ( $n = 48$ ) underwent neuropsychological examinations, including the Clock Drawing Test and the Mini-Mental State Examination. Clock drawings were scored by three blinded raters using one simple (6-point scale) and two complex (17- and 18-point scales) systems. The sensitivity and specificity of these scoring systems used alone and in combination with the Mini-Mental State Examination were determined. **Results:** Complex scoring systems, but not the simple scoring system, were significant predictors of the amnesic mild cognitive impairment diagnosis in logistic regression analysis. At equal levels of sensitivity (87.5%), the Mini-Mental State Examination showed higher specificity (31.3%, compared with 12.5% for the 17-point Clock Drawing Test scoring scale). The combination of Clock Drawing Test and Mini-Mental State Examination scores increased the area under the curve (0.72;  $p < .001$ ) and increased specificity (43.8%), but did not increase sensitivity, which remained high (85.4%). **Conclusions:** A simple 6-point scoring system for the Clock Drawing Test did not differentiate between healthy elderly and patients with amnesic mild cognitive impairment in our sample. Complex scoring systems were slightly more efficient, yet still were characterized by high rates of false-positive results. We found psychometric improvement using combined scores from the Mini-Mental State Examination and the Clock Drawing Test when complex scoring systems were used. The results of this study support the benefit of using combined scores from simple methods.

**Keywords:** Clock Drawing Test; Amnesic mild cognitive impairment; Mini-Mental State Examination; Combination of scores; Neuropsychology.

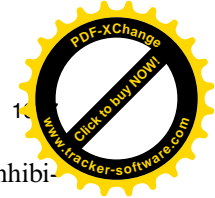
As a diagnostic entity, mild cognitive impairment (MCI) stands between normal ageing and dementia with overlap on both sides: Persons with MCI are

cognitively neither normal nor demented and preserve basic functional activities or minimal impairment in complex instrumental tasks and self- or

We would like to thank Julie A. Suhr and three anonymous reviewers for their valuable comments on the first draft of the manuscript. The information in this manuscript and the manuscript itself have never been published either electronically or in print.

The research was supported by the European Regional Development Fund project FNUSA-ICRC [grant number CZ.1.05/1.1.00/02.0123]; Charles University in Prague, Faculty of Arts, internal grants 2012 [grant number VG137]; and Ministry of Health, Czech Republic—Conceptual Development of Research Organization, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic [grant number 00064203]. All authors reported no financial interests or potential conflicts of interest.

Address correspondence to: Eva Rubínová; International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital Brno, Pekařská 53, Brno 656 91, Czech Republic (E-mail: [eva.rubinova@gmail.com](mailto:eva.rubinova@gmail.com)).



informant-reported cognitive decline, confirmed in objective cognitive tasks (Petersen et al., 1999). Consistent neuropsychological evidence of cognitive decline in at least one cognitive domain, a criterion for the clinical diagnosis of MCI, is usually assessed using batteries of complex neuropsychological tests (Iverson, Brooks, & Holdnack, 2012). However, such a comprehensive evaluation of cognitive state is available only to a small proportion of the patients in need, since such evaluations are provided mostly at specialized memory clinics. Therefore, determining an accurate screening method for MCI, which could serve as a preselection of the persons at higher risk, has been the subject of many research studies in the past decade (Cacho et al., 2010; Ehreke, Luppá, König, & Riedel-Heller, 2010; Ladeira, Diniz, Nunes, & Forlenza, 2009; Nasreddine et al., 2005; Nishiwaki et al., 2004; Peters, 2009). There is no consensus regarding which test should be used, but several candidate instruments are available. Among these, the Mini-Mental State Examination (MMSE) and Clock Drawing Test (CDT) are the most widely used. Other screening instruments are construed as small batteries of cognitive tests (e.g., the Montreal Cognitive Assessment, MOCA; Nasreddine et al., 2005) and as such take longer to administer.

The CDT is clinically preferred by some neurologists and general practitioners, since it is shorter in length, is well accepted by patients, and has proved accurate in detecting cognitive decline in dementia (Aprahamian, Martinelli, Neri, & Yassuda, 2010; Brodaty & Moore, 1997; O'Rourke, Tuokko, Hayden, & Lynn Beattie, 1997; Peters, 2009; Scanlan, Brush, Quijano, & Borson, 2002; Shulman, 2000). Studies focusing on the effectiveness of the CDT at detecting cognitive decline in MCI showed mixed results: Some seemed to be promising (e.g., Yamamoto et al., 2004), and others were not (e.g., Nunes et al., 2008). However, the studies may considerably differ in methodology—specifically, whether cognitively healthy elderly (HE) are compared to MCI subjects, or to a mixed group of MCI and demented subjects. Therefore, the results of the studies should be interpreted with caution. With the introduction of new therapeutic methods, screening for MCI and not only for dementia in primary care practice becomes important, and determining the potential of the CDT would be extremely useful.

In the CDT, patients are asked to draw a clock face, write all of the numbers on it, and then draw the hands at a given time. The procedure covers semantic memory in retrieving the time representation, visual-spatial and executive functions in planning the

strategy and positioning the digits and hands, inhibition, self-monitoring, and attention and language comprehension (Shulman, 2000).

A number of different scoring systems are used to evaluate the CDT, which vary significantly in the range of scoring from simple “yes” or “no,” based on clinical judgment (Nair et al., 2010), up to 20 or more points evaluating delicate differences in the pattern (for a review, see Peters, 2009). Some screening tests incorporate the CDT, but they use only brief evaluation scales: 3 points in the MOCA (Nasreddine et al., 2005), and 2 points in the Saint Louis Mental State examination (SLUM; Tariq, Tumosa, Chibnall, Perry, & Morley, 2006).

The scoring is usually based on a quantitative evaluation of specific errors (e.g., Babins, Slater, Whitehead, & Chertkow, 2008; Cohen, Ricci, Kibby, & Edmonds, 2000; Royall, Cordes, & Polk, 1998; Shulman, Pushkar Gold, Cohen, & Zuccherro, 1993). However, some systems combine the scoring with a qualitative evaluation of the process of completion on a separate scale (Rouleau, Salmon, Butters, Kennedy, & Mcguire, 1992). Some of the scoring systems focus more on errors in executive control (Royall et al., 1998), and others place more emphasis on the time-setting errors, since they are frequent in all stages of cognitive impairment (Lessig, Scanlan, Nazemi, & Borson, 2008). Many of the scoring methods of CDT have been validated as screening for dementia (e.g., Aprahamian et al., 2010; Peters, 2009). However, data regarding the validity of CDT on the population of MCI patients are still rare. Ehreke et al. (2010) reported values of sensitivities and specificities for the detection of MCI by CDT in their meta-analysis. The values varied from approximately 40–95%, depending on the population, scoring system, and cutoff point used. In terms of the selection of participants for the analysis of validity, the values of sensitivity and specificity are generally more satisfactory when the discriminatory power is evaluated for differentiating MCI and demented subjects from a HE population than when a more subtle discrimination of MCI subjects from the HE is required. For illustration, Nunes et al. (2008) and Yamamoto et al. (2004) reported divergent values of sensitivities and specificities of Sunderland's method of CDT scoring: The former used a population of MCI subjects and the HE, with values of 52% and 66%, respectively (cutoff 9/10), resulting in poor discriminatory power; the latter compared MCI plus demented subjects to the HE, with values of 66.0% and 90.2%, respectively (cutoff 8/10), which are more satisfactory regarding the specificity, although the number of lost cases is still quite



high. Nevertheless, such a combination of participants in analyses makes further evaluation of the results rather difficult, especially if the purpose of the study is to determine a screening tool suitable for a clinical population of people with only MCI.

Previous studies by Cacho et al. (2010) and Ladeira et al. (2009) compared the psychometric qualities of combined scores of the CDT and the MMSE. However, both studies examined only one scoring system of the CDT (a 10-point scale in both).

In this study, we focused on patients with amnesic MCI (aMCI) specifically, since this subtype is most frequent, and its presumed etiology is mainly neurodegenerative, most likely Alzheimer's disease (DeCarli, 2003). Our aim is to compare the reliability and validity of more detailed scoring systems of CDT as screening tools for aMCI and to further analyze these scoring systems in comparison and combination with the MMSE. We use the MMSE because our data are derived from a longitudinal epidemiologic study of Alzheimer's disease, and we need to be consistent in the methods, although we acknowledge that other screening tests are currently in use in clinical practice.

In terms of the number of different approaches to clock scoring, we selected two complex scales: the 18-point scoring system of Babins et al. (2008), which was developed to assess subtle impairments in clock drawing in persons with MCI, and the 18-point scoring system of Cohen et al. (2000), which was originally developed for an evaluation of clock drawings in children during development and, to our knowledge, has not been previously used in adults. Furthermore, we used one simple 6-point scoring system from Shulman et al. (1993), which is used in many studies as a standard scoring technique (e.g., Aprahamian et al., 2010; Mioshi, Dawson, Mitchell, Arnold, & Hodges, 2006). All of the scoring systems evaluate the spatial position of the numbers as well as the placement of the hands.

The aim of the study was to evaluate CDT as a screening test in aMCI patients, to compare several scoring systems, and to evaluate the usefulness of the combination of the CDT with the MMSE. We hypothesized that (a) more detailed scoring systems of CDT in comparison with short-scale scoring may be more accurate in differentiating between the HE and patients with aMCI and may thus possibly serve as a screening method in terms of sensitivity and specificity, and that (b) using combined scores of the CDT and the MMSE may have better screening qualities than either of the two methods used independently.

## METHOD

### Participants

Patients with aMCI ( $n = 48$ , 23 females) had a mean age ( $M_{age}$ ) of 74.71 years ( $SD = 7.88$  years). Three participants had completed primary school, 29 had completed high school, and 14 had completed university-level education. The level of education of two participants was not known. All aMCI patients met the Petersen's criteria (Petersen et al., 1999) by having memory complaints and scoring more than 1.5 standard deviations below the mean according to age-adjusted norms in memory tests. Nine patients in the sample had isolated memory impairment, and 39 patients also had impaired executive and/or visual-constructive functions. The patients were recruited at Motol Hospital's Memory Disorders Clinic in Prague, the Czech Republic, and signed a standard informed consent. All of the individuals underwent a standard protocol and magnetic resonance imaging of the brain, a neurological and medical assessment (including Clinical Dementia Rating, Activities of Daily Living, and the Hachinski Ischemic Scale), a laboratory evaluation, a semistructured interview, and a neuropsychological assessment.

HE subjects formed the control group ( $n = 48$ , 24 females,  $M_{age} = 74.50$  years,  $sd = 7.99$  years). Five participants had completed primary school, 24 had completed high school, and 16 had completed university-level education. The level of education of three participants was not known. All of the HE subjects denied having any memory problems, which was confirmed by neuropsychological assessment. These respondents were recruited from the University of the Third Age and from relatives of staff and patients.

Only subjects with no additional neurological or psychiatric disease and with a score below six in the short form of the Geriatric Depression Scale (15 points) were included ( $M_{GDS} = 1.90$ ,  $SD = 1.58$ ). Participants were screened for visual problems, and only subjects with normal or corrected-to-normal vision (individuals were instructed to wear glasses or contact lenses if they needed them during the assessment) were included in the sample.

The Institutional Review Board at the Motol Hospital approved all aspects of this study.

### Neuropsychological assessment

The neuropsychological assessment consisted of the Geriatric Depression Scale, MMSE, Auditory



Verbal Learning Test, Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) Logical memory I, Enhanced Cued Recall Test, Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition (WAIS-III) Digit Span forward and backward and Digit Symbols, Phonemic Verbal Fluency (Czech version with “N,” “K,” and “P”), Trail Making Test (Forms A and B), and Rey-Osterrieth complex figure test.

The CDT was administered after the Enhanced Cued Recall Test. The examiner placed a sheet with a predrawn clock face in front of each participant and then stated the following instructions: “This is a clock, and I want you to write down all the numbers.” After the numbers were written, the examiner continued: “Now please draw in the hands set at 10 after 11.” The CDT was not previously scored and was not used in the comprehensive diagnostics.

### Scoring

The copies of the clock drawings were collected and labeled with a code. Three raters (authors of the paper) familiar with the scoring methods separately scored the drawings. All of them were blind to the group origin of the drawings, and two of them (H.M. and K.S.) were blind to the hypotheses. Raters H.M. and K.S. used the Babins et al. (2008) system, H.M. and E.R. used the Cohen et al. (2000) system, and E.R. and K.S. used the Shulman et al. (1993) system.

After obtaining the estimates of inter-rater reliabilities (correlations between raters who used the same scoring systems), each pair of raters discussed differing scores and assigned final scores upon agreement. These consensual scores were used in further analyses.

#### **Scoring system by Babins et al. (2008)**

The scoring system of Babins et al. (2008) was developed to examine subtle errors in the drawings that would be clinically valid for indicating elderly individuals at a stage of MCI likely to indicate a progression to dementia. The authors modified the 15-point scale by Freedman et al. (1994) to an 18-point scale, evaluating separately the contour integrity of the clock face (2 points), the center (2 points), the numbers (6 points), the hands (6 points), and the general gestalt (2 points). For the purpose of adapting the scoring to the predrawn circle, we omitted the evaluation of contour integrity, which resulted in a 16-point scale.

#### **Scoring system by Cohen et al. (2000)**

The scoring system of Cohen et al. (2000) was originally developed to investigate changes in clock drawing related to developmental maturity in school-age children. The task of setting the time is considered separately from visual-spatial and executive skills; thus there are two evaluation scales: a 13-point scale for construction and a 5-point scale for assessing the concept of time. We excluded 1 point for the evaluation of the concept of the clock and used a composite score with a maximum of 17 points.

#### **Scoring system by Shulman et al. (1993)**

The scoring system of Shulman et al. (1993) is widely used as a quick screening tool for dementia. The 6-point scoring (ranging from 5 to 0) is based on the overall evaluation of the clock, the severity of visual-spatial errors, and errors of the representation of time. It can be used with a predrawn clock face without adaptation.

### Statistical analyses

The distributions of all the scores violated the assumptions for using parametric tests (e.g., the skewness and/or kurtosis were greater than one). Thus, we calculated the between-group differences using the Mann-Whitney *U*-test, and we calculated the Spearman's rank order correlation coefficients to obtain the estimates of inter-rater reliabilities and intercorrelations among the scores of different scoring systems.

To determine predictors of the diagnosis and to control for possible effects of age, gender, and/or education, we ran logistic regression analyses for four models. Age, gender, and educational level were common independent variables for all models, and the last independent variables were the CDT scores of the three different scoring systems in Models 1, 2, and 3 and the MMSE scores in Model 4. Subsequently, we calculated the size of the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve and sensitivities and specificities corresponding to the scores of each significant predictor. We finally analyzed the combined scores of the CDT with the MMSE scores to evaluate the incremental validity of such use.

All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 20 for Windows.



## RESULTS

### Descriptive statistics and neuropsychological test scores

The groups did not differ in age, gender, and education level (all  $ps > .57$ , see Table 1). The mean scores of the MMSE and the CDT of all scoring methods differed among the groups (the exact  $p$  values are listed in Table 1).

The scores of the CDT showed a high convergent validity: The Cohen et al. (2000) scoring system was highly correlated with both the Babins et al. (2008),  $r_s(96) = .82, p < .001$ , and the Shulman et al. (1993),  $r_s(96) = .85, p < .001$ , scoring systems, and the last two were also highly correlated,  $r_s(96) = .78, p < .001$ . The estimates of inter-rater reliability were satisfactory for all of the scoring systems. The correlations between raters were very high for the more detailed scoring systems,  $r_s(96) = .90, p < .001$  for the Babins et al. (2008) scores, and  $r_s(96) = .87, p < .001$  for the Cohen et al. (2000) scores, and high for the brief Shulman et al. (1993) scoring system,  $r_s(96) = .77, p < .001$ .

### Logistic regression analyses

Age, gender, and education level were not significant predictors of the diagnosis in the logistic regression analyses (all  $p \geq .102$ ). The CDT scores of more complex scoring systems as well as the

MMSE scores were significant predictors: For the Babins et al. (2008) scores in Model 1, the odds ratio (OR) was 0.725, 95% confidence interval (CI) [0.57, 0.92],  $p = .009$ ; for the Cohen et al. (2000) scores in Model 2, the OR was 0.763, 95% CI [0.61, 0.96],  $p = .020$ , and for the MMSE scores in Model 4, the OR was 0.685, 95% CI [0.54, 0.87],  $p = .001$ . The scores of the Shulman et al. (1993) system were not significant predictors for discriminating between the groups in Model 3 ( $p = .164$ ), so these scores were omitted from further analyses.

### ROC analyses

The sizes of the areas under the ROC curves were 0.61 for both the Babins et al. (2008) and the Cohen et al. (2000) scoring systems (95% CIs [0.50, 0.72],  $p = .064$  and [0.50, 0.73],  $p = .054$ , respectively), and 0.70 (95% CI [0.60, 0.80],  $p = .001$ ) for the MMSE scores in our sample. The values of sensitivities and specificities for selected cutoff scores are listed in Table 2.

In comparison, at high levels of sensitivity (81.3% for the Babins et al., 2008, and 87.5% for the Cohen et al., 2000, and MMSE scores, respectively), all of the methods showed quite low specificities: 27.1% for the Babins et al. (2008) scores, 12.5% for the Cohen et al. (2000) scores, and 31.3% for the MMSE scores.

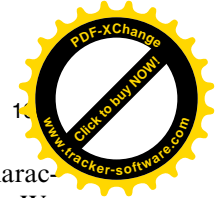
TABLE 1

Demographic data of the sample and differences between the HE and aMCI groups in the CDT, MMSE, and combined scores

Variable	HE ( $n = 48$ ) Mean (median) $\pm$ SD	aMCI ( $n = 48$ ) Mean (median) $\pm$ SD	Statistic	$p$	$d$
Age (years)	74.50 (74) $\pm$ 7.99	74.71 (75.5) $\pm$ 7.88	$U = 1244$		
Gender (% females)	50	48	$\chi^2 = 0.042$		
Education level ( $n$ ) <sup>a</sup>			$\chi^2 = 1.094$	.579	
Primary school	5	3			
High school	24	29			
University	16	14			
MMSE	28.31 (29) $\pm$ 1.92	26.48 (27) $\pm$ 3.07	$U = 691.0$	.001	0.71
CDT (scoring system)					
Babins et al. (2008)	13.25 (13) $\pm$ 1.92	12.10 (13) $\pm$ 2.82	$U = 899.5$	.066	0.48
Cohen et al. (2000)	14.65 (15) $\pm$ 1.83	13.54 (14) $\pm$ 2.76	$U = 889.0$	.031	0.48
Shulman et al. (1993)	3.75 (4) $\pm$ 1.10	3.46 (4) $\pm$ 1.15	$U = 995.0$	.144	0.26
MMSE + CDT (scoring system)					
Babins et al. (2008)	41.56 (42) $\pm$ 3.23	38.58 (40) $\pm$ 4.58	$U = 654.5$	<.001	0.75
Cohen et al. (2000)	42.96 (43) $\pm$ 3.05	40.02 (41.5) $\pm$ 4.55	$U = 649.5$	<.001	0.76
Shulman et al. (1993)	32.06 (32) $\pm$ 2.49	29.94 (30) $\pm$ 3.06	$U = 969.0$	.001	0.76

Notes. HE = healthy elderly; aMCI = amnesic mild cognitive impairment; CDT = Clock Drawing Test; MMSE = Mini-Mental State Examination; SD = standard deviation;  $U$  = the Mann-Whitney test statistic;  $d$  = Cohen's  $d$ ; PS = primary school; HS = high school; U = university.

<sup>a</sup>Education level of five participants is not known.

**TABLE 2**

Results of the CDT and the CDT plus MMSE scores analyses for selected scores

Scoring system	Cutoff	Sensitivity (%)	Specificity (%)
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
	44.5	93.8	18.8
MMSE + CDT/Babins et al. (2008)	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

Note. CDT = Clock Drawing Test; MMSE = Mini-Mental State Examination.

### Combination of CDT and MMSE scores

When we combined the scores of the MMSE with the scores of the CDT, the area under the ROC curve slightly increased to 0.72 for both systems (95% CIs [0.62, 0.82] and [0.61, 0.82], for the Babins et al., 2008, and the Cohen et al., 2000, scoring systems, respectively; both  $p < .001$ ). In comparison, with separate MMSE scores, the combination with the Cohen et al. (2000) scores of the CDT increased the specificity to 43.8%, while the sensitivity remained high (85.4%; see Table 2).

## DISCUSSION

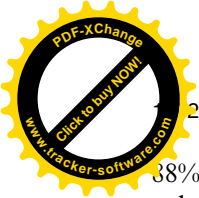
We compared the scores of three scoring systems of the CDT, differing in the details of evaluation scales, in their ability to detect aMCI either independently or in combination with the MMSE. A simple 6-point scoring system for the CDT did not differentiate between the HE and patients with aMCI in our sample. Complex scoring systems

were slightly more efficient, yet still were characterized by high rates of false-positive results. We found psychometric improvement using combined scores of the MMSE with the CDT when complex scoring systems were used.

Our study conceptually replicated previous studies by Ladeira et al. (2009) and Cacho et al. (2010) in its comparison of single methods versus combined scores, but we decided to examine the potential of more complex scoring systems to aid the psychometric utility of the CDT combined with that of the MMSE. For one of the CDT scoring systems, we used the Cohen et al. (2000) system (originally developed for a population of children) in a sample of elderly participants. This system was revealed as having satisfactory distinguishing characteristics, so it can be adequately used in clinical settings for CDT scoring in an elderly population.

All of the scoring systems showed a high convergent validity and high inter-rater reliability. According to our hypotheses, only the more complex scoring methods of CDT differentiated between HE and aMCI patients: The 6-point scoring system of Shulman et al. (1993) failed to distinguish between the groups. Depending on a selected cutoff score, we found high values of sensitivity (87.5% for the Cohen et al., 2000, system and 95.8% for the Babins et al., 2008, system). These sensitivities were, however, paired with low levels of specificity (12.5% for the Cohen et al., 2000, system and 14.6% for the Babins et al., 2008, system). In fact, similar values were found for the MMSE, where sensitivity was the same as that for the Cohen et al. (2000) CDT scores (87.5%), and the specificity was slightly higher (31.3%; the values correspond to a cutoff score of 29.5 points). A high sensitivity is crucial for screening in the Memory Disorders Clinics' population, as an early detection of a cognitive deficit is essential for early treatment, but too-low specificities corresponded to a high number of false-positive results. Overall, the CDT did not seem to differentiate well between the HE and patients with early cognitive deficits, mainly due to the simplicity of the task leading to a strong ceiling effect.

Our findings converge with the results found in other studies using more complex scoring systems in MCI and HE subjects, although direct comparison is not always possible, since some authors report sensitivity and specificity for only one score. Moreover, a comparison is also complicated by some authors favoring higher sensitivity and others favoring higher specificity. For example, Nunes et al. (2008) reported a sensitivity of 52% and a specificity of 66%, and Ladeira et al. (2009) reported a sensitivity of 30% and a specificity of



38%, both using a 10-point scoring system. The values of the former study can be compared with our results using the scoring system of Cohen et al. (2000) at a cutoff score of 14.5 points, where we recovered a higher sensitivity and a slightly lower specificity (both 62.5%), with respect to Nunes et al. (2008). At a cutoff score of 12.5 points, the sensitivity (29.2%) and specificity (85.4%) of the same scoring system resemble those found by Ladeira et al. (2009). Yamamoto et al. (2004) found a relatively high sensitivity (75.6%) and specificity (74.7%) using a 19-point scoring system. However, a mixed population of MCI and demented patients was compared with the HE in their study, which inflated the values and made the comparison with our results impossible.

We hypothesized that more satisfactory psychometric values would be found for combined scores of the CDT and MMSE, and indeed we found that adding the scores of the CDT and the MMSE increased specificity to 43.8% when the scores of the Cohen et al. (2000) system were used, and sensitivity remained high (85.4%; values correspond to a cutoff score of 43.5 points). The CDT, a predominantly visual-spatial method, thus seems to add a diagnostic quality to the MMSE, presumably because the MMSE lacks a task sensitive to visual-spatial reasoning. Thus, our results support the utility of combining the scores of simple screening methods with more complex methods.

Our results can be compared with those of previous studies evaluating combined scores of the MMSE and CDT. For example, Cacho et al. (2010) reported a sensitivity of 76.2% and a specificity of 77.3%. These values are slightly more satisfactory than our results for a cutoff score of 42.5 points for the MMSE combined with the Cohen et al. (2000) CDT scores, where we found both a lower sensitivity (72.9%) and a lower specificity (66.7%). These discrepancies may, however, be attributed to other differences in the Cacho et al. (2010) sample: The initial level of cognitive abilities according to the MMSE was nearly 2 points lower in their MCI group ( $M = 24.6$  points, compared with  $M = 26.5$  points in our sample), their sample size was smaller (their MCI group included 21 patients), and the level of attained education was much lower (only one subject in the MCI group had completed secondary school or university). Ladeira et al. (2009) only reported a rather dissatisfying combination of low sensitivity (19.0%) and high specificity (97.9%) for a combination of MMSE and CDT scores, so a comparison of values at higher levels of sensitivity is impossible.

Several limits of the present study should be noted. First, the use of the MMSE has declined

in some clinical contexts, since other screening methods are available free of charge (e.g., MOCA or SLUM), and most of these screening methods include the CDT as one of their measures. However, only brief evaluation scales of the CDT are used in these methods. We believe that in the context of screening for aMCI, complex evaluations of the drawings should be used for the CDT to be informative. Second, we selected a population of individuals with aMCI for our study, since this disease is the most prevalent and has a higher rate of conversion to dementia due to Alzheimer's disease (Petersen, 2011). However, by not including nonamnesic MCI (naMCI) patients, we might have lost some of the variability of low scores in the MCI sample, as we would expect lower scores in such a task in a naMCI group. Finally, for the clock drawing task itself, we chose to use a pre-drawn circle. The more complex scoring systems were designed to evaluate clock drawings on a plain sheet of paper, so we had to reduce the scales by 1 point. As a result, we might have lost some of the variability of the data. However, we did not expect to find a visual-spatial impairment so profound that it would lead to the inability to draw a circle in our patients, and thus we believe that our results would not differ dramatically from those that might have been obtained from drawing a clock on a plain sheet of paper.

We examined the utility of a combination of the CDT evaluated by a complex scoring system with the MMSE. Since the CDT is included in several other screening methods, for example, MOCA and SLUM, which use only a short-scale evaluation of the CDT, it might be clinically useful to examine the use of more complex scoring systems of the CDT in these methods in future studies.

In conclusion, we found that only more complex scoring systems of the CDT discriminated between healthy controls and patients with aMCI, although the CDT used alone does not seem to be a satisfactory screening tool for detecting aMCI. The combination of CDT scores with MMSE scores leads to a considerably improved sensitivity, and we suggest the use of combined scores in clinical settings when standard neuropsychological assessment is not available.

## REFERENCES

- Aprahamian, I., Martinelli, J. E., Neri, A. L., & Yassuda, M. S. (2010). The accuracy of the Clock Drawing Test compared to that of standard screening tests for Alzheimer's disease: Results from a study of Brazilian elderly with heterogeneous educational



- backgrounds. *International Psychogeriatrics*, 22, 64–71.
- 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, 173–186.
- Brodaty, H., & Moore, C. M. (1997). The Clock Drawing Test for dementia of the Alzheimer's type: A comparison of three scoring methods in a memory disorders clinic. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 12, 619–627.
- 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, 889–896.
- Cohen, M. J., Ricci, C. A., Kibby, M. Y., & Edmonds, J. E. (2000). Developmental progression of clock face drawing in children. *Child Neuropsychology*, 6, 64–76.
- DeCarli, C. (2003). Mild cognitive impairment: Prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *The Lancet Neurology*, 2, 15–21.
- Ehreke, L., Luppá, M., König, H. H., & Riedel-Heller, S. G. (2010). Is the clock drawing test a screening tool for the diagnosis of mild cognitive impairment? A systematic review. *International Psychogeriatrics*, 22, 56–63.
- Freedman, M., Leach, L., Kaplan, E., Winocur, G., Shulman, K. I., & Delis, D. C. (1994). *Clock drawing: A neuropsychological analysis*. New York, NY: Oxford University Press.
- 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, NY: The Guilford Press.
- 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 (Sao Paulo)*, 64, 967–973.
- Lessig, M. C., Scanlan, J. M., Nazemi, H., & Borson, S. (2008). Time that tells: Critical clock-drawing errors for dementia screening. *International Psychogeriatrics*, 20, 459–470.
- Mioshi, E., Dawson, K., Mitchell, J., Arnold, R., & Hodges, J. R. (2006). The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): A brief cognitive test battery for dementia screening. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21, 1078–1085.
- Nair, A. K., Gavett, B. E., Damman, M., Dekker, W., Green, R. C., Mandel, A., ... Stern, R. A. (2010). Clock Drawing Test ratings by dementia specialists: Interrater reliability and diagnostic accuracy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 22, 85–92.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53, 695–699.
- Nishiwaki, Y., Breeze, E., Smeeth, L., Bulpitt, C. J., Peters, R., & Fletcher, A. E. (2004). Validity of the Clock-Drawing Test as a screening tool for cognitive impairment in the elderly. *American Journal of Epidemiology*, 160, 797–807.
- 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, 1127–1133.
- O'Rourke, N., Tuokko, H., Hayden, S., & Lynn Beattie, B. (1997). Early identification of dementia: Predictive validity of the clock test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 12, 257–267.
- Peters, E. P. R. (2009). Literature review of the Clock Drawing Test as a tool for cognitive screening. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 27, 201–213.
- Petersen, R. C. (2011). Mild cognitive impairment. *New England Journal of Medicine*, 364, 2227–2234.
- 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, 303–308.
- Rouleau, I., Salmon, D. P., Butters, N., Kennedy, C., & Mcguire, K. (1992). Quantitative and qualitative analyses of clock drawings in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain and Cognition*, 18, 70–87.
- Royall, D. R., Cordes, J. A., & Polk, M. (1998). CLOX: An executive clock drawing task. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 64, 588–594.
- Scanlan, J. M., Brush, M., Quijano, C., & Borson, S. (2002). Comparing clock tests for dementia screening: Naïve judgments vs formal systems—what is optimal? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17, 14–21.
- Shulman, K. I. (2000). Clock-drawing: Is it the ideal cognitive screening test? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15, 548–561.
- Shulman, K. I., Pushkar Gold, D., Cohen, C. A., & Zuccherro, C. A. (1993). Clock-drawing and dementia in the community: A longitudinal study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 8, 487–496.
- Tariq, S. H., Tumosa, N., Chibnall, J. T., Perry, M. H., III, & Morley, J. E. (2006). Comparison of the Saint Louis University mental status examination and the mini-mental state examination for detecting dementia and mild neurocognitive disorder—A pilot study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 14, 900–910.
- Yamamoto, S., Mogi, N., Umegaki, H., Suzuki, Y., Ando, F., Shimokata, H., & Iguchi, A. (2004). The Clock Drawing Test as a valid screening method for mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 18, 172–179.