

**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**

Autoreferát disertační práce



**Neuropsychologické aspekty úvodních stádií  
neurodegenerativních onemocnění**

Mgr. Tomáš Nikolai

2015

## **Doktorské studijní programy v biomedicině**

*Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky*

Obor: Lékařská psychologie a psychopatologie

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.

Školící pracoviště: Neurologická klinika 1.LF UK a VFN v Praze

Školitel: Prof. MUDr. Jan Roth, CSc.

Oponenti: .....

.....

Autoreferát byl rozeslán dne: .....

Obhajoba se koná dne.....v.....hod.

místo:.....

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

## **Souhrn**

Neuropsychologické aspekty úvodních stádií neurodegenerativních onemocnění jsou široce zkoumaným tématem v rámci neuropsychologického výzkumu. V centru pozornosti jsou zejména preklinická a prodromální stádia neurodegenerativních onemocnění, kdy neuropsychologie může významně přispět k stanovení rizika rozvoje neurodegenerativních onemocnění u jednotlivých pacientů. Těžiště neuropsychologického výzkumu se tak ze stádia syndromu demence posouvá do stádia mírné kognitivní poruchy, případně k problematice změny psychické výkonnosti ještě před nástupem klinicky významného poklesu. V teoretické části této práce je prezentován aktuální pohled na neuropsychologickou problematiku úvodních stádií neurodegenerativních onemocnění. V prodromálním stádiu neurodegenerativních onemocnění je nejvíce zkoumán syndrom mírné kognitivní poruchy (mild cognitive impairment, MCI), kterému se obsáhle věnujeme. Ve výzkumné části shrnujeme pět studií věnujících se problematice screeningových testů kognice, paměťových testů a testu verbální fluence. Předkládáme normativní a validační data u starší populace pro jednotlivé testy a prokazujeme jejich užitečnost pro detekci MCI či preklinických stádií neurodegenerativních onemocnění, dále se věnujeme souvislosti atrofie hipokampů s výkonem v paměťových testech u starší populace bez syndromu demence.

### **Klíčová slova**

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

## **Abstract**

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

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

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

## **Key words**

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

## Obsah

Úvod.....	6
Cíle.....	6
Hypotézy.....	7
Normativní studie.....	7
<i>Úvod</i> .....	7
<i>Metody</i> .....	7
<i>Studie 1</i> .....	8
<i>Studie 2</i> .....	9
Experimentální studie.....	10
<i>Úvod</i> .....	10
<i>Studie 3</i> .....	11
<i>Studie 4</i> .....	13
<i>Studie 5</i> .....	15
Závěry.....	18
Literatura.....	20
Seznam publikací <i>in extenso</i> , které jsou podkladem disertace.....	23
<i>Publikace přímo použité v disertaci</i> .....	23
<i>Další publikace k tématu disertace</i> .....	24
Seznam publikací <i>in extenso</i> bez vztahu k tématu disertace.....	27

## **Úvod**

Autoreferát disertační práce shrnuje nejzásadnější výsledky studií tvořících výzkumnou část práce. Předložená disertační práce se věnuje neuropsychologickým aspektům úvodních stádií neurodegenerativních onemocnění s důrazem na vyšetření kognitivních funkcí ve fázi mírné kognitivní poruchy (mild cognitive impairment, MCI).

## **Cíle**

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

## **Hypotézy**

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

## **Normativní studie**

### *Úvod*

Ve studiích Testy verbální fluence, česká normativní studie pro osoby vyššího věku a Mini-Mental State Examination – česká normativní studie jsme představili normativní data pro starší populaci u dvou široce používaných screeningových testů kognitivních funkcí.

### *Metody*

Testy Mini-Mental State Examination (MMSE) a verbální fluence (VF) byly administrovány jako součást neuropsychologické baterie.

Nábor probíhal do předem daných kategorií stratifikovaných dle věku (5leté intervaly, 60, 65, 70, 75, 80 a nad 85 let), pohlaví a vzdělání (s maturitou či s vyšším vzděláním; bez maturity).

Z celkového počtu 568 vyšetřených osob ve věku 60–98 let, byla do konečné analýzy zařazena data od 540 osob.

*Studie 1.*

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

Výsledky:

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

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

Diskuse:

Potvrdili jsme významný vliv vzdělání a věku, což je v souladu se zahraničními studii (Acevedo et al., 2000; Crossley, D'Arcy, & Rawson, 1997; Elias et al., 1997; Fillenbaum et al., 2001; Gladsjo et al., 1999; Kavé, 2005; Kosmidis et al., 2004; Lucas et al., 2005;



Tombaugh et al., 1999; Troyer, 2000). Naopak jsme nepotvrdili vliv pohlaví na výkonnost v testech fonemické VF (FF).

V sémantické VF (SF) v kategorii zvířata jsme našli silný vliv věku a vzdělání na výkon v testu podobně jako Tombaugh (Tombaugh et al., 1999). Naopak vliv pohlaví se neukázal být klíčovým, což je v souladu s jinou studií (Brickman et al., 2005). SF zelenina se významně lišila od všech ostatních zkoušek VF zejména v tom, že jsme zde neprokázali významný efekt vzdělání. Naopak zde byl potvrzen významný vliv věku a pohlaví na výkon v testu. Ženy v testu skórovaly lépe než muži, což je v souladu s jinou studií (Marra, Ferraccioli, & Gainotti, 2007).

## *Studie 2.*

### **Mini-Mental State Examination – česká normativní studie**

#### **Výsledky:**

Zjistili jsme statisticky významný vliv věku na celkový skóre 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  $d=0,43$ ). 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  $p > 0,250$ ).

Diskuse:

Naše výsledky potvrdily závislost skóru MMSE na věku i vzdělání v české seniorské populaci. Současně ukázaly, že vliv pohlaví na skór MMSE je zanedbatelný. MMSE je validním testem kognice, nicméně již původní autoři zdůraznili, že není možné jím nahradit kompletní klinické hodnocení při stanovování finální diagnózy pacienta (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975). MMSE je pouze funkčním měřítkem kognitivní výkonnosti pacienta s podezřením na kognitivní deficit a je nezbytné takové vyšetření doplnit vyšetřením lékařským i zobrazovacím.

## **Experimentální studie:**

### *Úvod*

V experimentální části jsme sledovali schopnost detekce vybraných testů kognice pro stadium MCI (Clock Drawing Test and the diagnosis of amnesic mild cognitive impairment: Can more detailed scoring systems do the work?), analyzovali jsme výkonnost pacientů se subjektivním kognitivním poklesem (SCD) v testech VF (Semantic Verbal Fluency Impairment Is Detectable in Patients with Subjective Cognitive Decline) a hledali jsme souvislost mezi atrofii

hipokampů a vybranými testy paměti (Neuropsychological Correlates of Hippocampal Atrophy in Memory Testing in Nondemented Older Adults).

### *Studie 3.*

#### **Semantic Verbal Fluency Impairment Is Detectable in Patients with Subjective Cognitive Decline**

Metody:

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

Výsledky:

KS a SCD se lišili pouze v subtestu SF Zelenina a to v intervalu 30-60 sekund (velikost efektu = 0,28;  $p < 0,001$ ) a v celkovém skóru Zelenina (velikost efektu = 0,20;  $p = 0,009$ ). KS a SCD skórovali statisticky signifikantně výše než pacienti s aMCI ve všech měřítkách VF, všechny s velikostí efektu  $> 0,29$ ;  $p < 0,05$ ) (tab. 13).

V ostatních testech neuropsychologické baterie se osoby s SCD lišily oproti KS v testu Opakování čísel pozadu a v Bostonském testu pojmenování, kde ovšem skórovali výše pacienti s SCD oproti KS.

Diskuse:

Prokázali jsme oslabení SVF Zelenina u pacientů s SCD, v jiných částech VF toto oslabení nebylo detekováno. Toto oslabení bylo způsobeno zejména poklesem vybavení slov v intervalu 30-60 sekund. Tyto naše výsledky jsou v souladu se studiemi prokazujícími

deficit SF již v preklinických a prodromálních stádiích AN (Clark et al., 2009; Murphy, Rich, & Troyer, 2006). Vysvětlením by mohla přinést teorie sémantických sítí, kdy Lerner, Ogrocki, and Thomas (Lerner, Ogrocki, & Thomas, 2009) poukázali, že sémantická síť je signifikantně změněna na kontinuu od normálního stárnutí po demenci při AN a její dysfunkce se projevuje deficitem v SF spíše než FF (Monsch et al., 1992).

V SF jsme našli deficit u SCD pouze v kategorii Zelenina a nikoliv v kategorii Zvířata, ačkoliv ve fázi MCI byly postiženy obě kategorie. Vysvětlením může být skutečnost, že pacienti jsou v různé fázi onemocnění postiženi v různých specifických typech kategorií SF (Garrard, Patterson, Watson, & Hodges, 1998; Gonnerman, Andersen, Devlin, Kempler, & Seidenberg, 1997).

Dalším možným vysvětlením je teorie exekutivního deficitu, který se spolupodílí na deficitu u SF. Exekutivní funkce bývají zodpovědné za tzv. “přepínání” mezi subkategoriemi dané kategorie, které umožňuje generovat větší počet slov změnou sémanticky podřízených kategorií. Sémantická paměť bývá zodpovědná za procesu “shlukování”, který zajišťuje naplnění jednotlivých subkategorií (Bertola et al., 2014). Lanting, Haugrud, and Crossley (Lanting, Haugrud, & Crossley, 2009) pozorovali větší používání “shlukování” a menší schopnost “přepínání” mezi subkategoriemi u SF jako výsledek normálního stárnutí. U FF tento efekt nebyl pozorován (Hughes & Bryan, 2002). SF “Zelenina” ze své podstaty neumožňuje efektivní “přepínání” mezi subkategoriemi oproti SF Zvířata, neboť je příliš sémanticky úzkou a jednoznačnou kategorií,

je tak pravděpodobně v přímějším vztahu s funkcí sémantické paměti, která je postižena již v časných stádiích AN. Také Price et al. (Price et al., 2012) prokazuje u pacientů s aMCI produkci menšího počtu “shluků” než u zdravých kontrol.

#### *Studie 4.*

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

#### **Metody:**

Celkem 56 starších osob bez syndromu demence (30 s aMCI a 26 zdravých osob kontrolního souboru KS) podstoupilo komplexní neuropsychologické vyšetření obsahující z paměťových testů ECR – test s vybavením s vodítky, Paměťový test učení (AVLT) a Reyova Osterriethova komplexní figura (ROCFT). Dále byly všechny osoby vyšetřeny pomocí 1,5T MR zobrazení mozku, které sloužilo ke stanovení jejich celkového intrakraniálního objemu (eTIV) spolu s pravým a levým hipokampem, jejichž objem byl ohodnocen kvantitativně za pomoci FreeSurfer (verze 4.4.0). Pro nenormální rozdělení dat jsme použili Spearmanovy parciální korelace s eliminací efektu věku.

#### **Výsledky:**

Našli jsme středně silné korelace ( $\rho=0,3-0,5$ ,  $p \leq 0,05$ ) mezi volumenem hipokampů a skóry AVLT, pokus 1–5, AVLT skórem retence, ECR volné vybavení a celkové vybavení (po nápovědě) a ROCFT vybavení po 3 minutách. Nalezli jsme střední korelaci objemů hipokampů s celkovým skóre učení v testu AVLT (výsledky

pro levý a pravý hipokampus: AVLT 1-5,  $rL = 0,414$ ,  $rR = 0,281$ ), s pátým pokusem v učení první sady (AVLT 5,  $rL = 0,501$ ,  $rR = 0,314$ ), s oddáleným vybavením (AVLT 30,  $rL = 0,514$ ,  $rR = 0,431$ ), s vybavením v testu ECR (volné vybavení:  $rL = 0,442$ ,  $rR = 0,415$  a celkové vybavení:  $rL = 0,356$ ,  $rR = 0,334$ ) a s reprodukcí v testu ROCF ( $rL = 0,427$ ,  $rR = 0,488$ ). Korelace s vybavením v prvním pokusu AVLT nebyly signifikantní (AVLT 1,  $p = 0,14$  a  $0,08$  pro levý a pravý hipokampus). Celkový intrakraniální objem (eTIV) nekoreloval s žádným z paměťových testů (všechna  $p > 0,10$ ).

#### Diskuse:

Všechny paměťové testy korelovali středně silně s objemem hipokampů ve fázi volného vybavení. Test ECR neměl lepší charakteristiky než rutinně používané testy AVLT a ROCFT. Ve fázi celkového vybavení a tedy při použití vybavení s vodítky dokonce koreloval s atrofií hipokampů méně než ve fázi volného vybavení. Tyto výsledky doplňují informace studie Sarazina et al. (Sarazin et al., 2010), kteří konstatovali středně silnou korelaci s atrofií hipokampů u pacientů s demencí při AN s testem FCSRT vycházejícího ze stejných principů jako ECR, kde ovšem chybí srovnání s výsledky jiných testů paměti. V předchozích studiích byla nalezena vyšší specifická testů obsahujících vybavení s vodítky k detekci hipokampálních poruch paměti díky své schopnosti omezit vliv pozornosti a strategie během procesu učení a vybavování (Buschke, Sliwinski, Kuslansky, & Lipton, 1997; Dubois et al., 2007). U pacientů s demencí byla schopnost těchto testů diskriminovat mezi AN a jinými demencemi prokázána (Pasquier &

Grymonprez, 2001), v české populaci na naší studii Urbanové et al. (Urbanova et al., 2014), nicméně nebyla jednoznačně prokázána u nedementní populace (Carlesimo, Perri, & Caltagirone, 2011). Co se týče souvislostí s objemem hipokampů, předchozí studie našly středně silné korelace mezi celkovým vybavením v testu FCSRT a objemem levého hipokampu (Sarazin et al., 2010), či objemem obou hipokampů (Deweert et al., 1995) u pacientů s AN. Volné vybavení v těchto studiích s objemem hipokampů nebyly signifikantní. V Sarazinově studii (Sarazin et al., 2010) byla nalezena korelace jak volného tak i celkového vybavení v testu FCSRT s objemem hipokampálního pole CA1, který je považován za specifitější pro paměťové funkce, než celkový hipokampální objem (Mueller, Chao, Berman, & Weiner, 2011). U testu ECR jsme v naší studii našli výrazný efekt stropu, kdy většina zdravých kontrol a velká část pacientů s aMCI po poskytnutí nápovědy dosáhla maximálního počtu bodů. Obdobně podobný efekt stropu lze nalézt i u studií s testem FCSRT (Grober, Merling, Heimlich, & Lipton, 1997).

#### *Studie 5.*

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

Metody:

Administrovali jsme Test hodin jako součást neuropsychologické baterie 48 pacientům s aMCI a 26 zdravým kontrolám. Výsledky Testu hodin byly hodnoceny zaslepeně třemi různými

neuropsychology a byly vypočítány hodnoty shody mezi pozorovateli. Použili jsme adaptovaný Cohenův a Babinsův systém na Test hodin s předkresleným kruhem a Shulmanův systém. Dále jsme vypočítali hodnoty senzitivity a specifity pro jednotlivé skórovací systémy a to i při použití MMSE jako prediktoru kognitivního deficitu pro diagnózu aMCI.

Výsledky:

Skóry v testu hodin vykazovaly silnou konvergenční validitu ( $r = 0,84 - 0,87$ ) a slabě korelovalo s testem globální kognice MMSE ( $r = 0,23 - 0,31$ ). Shoda mezi hodnotiteli byla dostatečná pro všechny skórovací systémy: velmi vysoká u nejdetailejšího Babinsova (L. Babins et al., 2008) a Cohenova systému (M. J. Cohen et al., 2000) ( $r = 0,91$  a  $r = 0,89$ ) a vysoká u kratšího Shulmanova systému (K. I. Shulman et al., 1993) ( $r = 0,80$ ). Plocha pod ROC křivkou byla 0,67 (95% CI(interval spolehlivosti) [0,55, 0,80],  $p = 0,014$ ) u Babinsova systému, 0,71 (95% CI[0,59, 0,83],  $p = 0,003$ ) u Cohenova systému, a 0,67 (95% CI[0,54, 0,80],  $p = 0,016$ ) u Shulmanova systému. Při porovnání všech tří skórovacích systémů vykazoval Cohenův systém nejvyšší celkovou přesnost (0,73) a PPV (pozitivní prediktivní hodnotu) (0,85) a nejspokojivější kombinaci senzitivity (62,5%) a specifity (76,9%) a to při cut-off skóre 14 bodů. Cohenův systém jsme proto vybrali pro analýzu schopnosti detekce kognitivní poruchy u pacientů s aMCI v kombinaci s MMSE. Plocha pod ROC křivkou byla 0,84 (95% CI[0,75, 0,93],  $p < 0,001$ ) a nejspokojivější kombinace senzitivity (85,4%) a specifity (69,2%) byla pro cut-off skóre 43. (tab. 16)



Diskuse:

Skórovací kritéria komplexních systémů dle Cohena (Cohen, Ricci, Kibby, & Edmonds, 2000) i Babinse (Babins, Slater, Whitehead, & Chertkow, 2008) jsou podrobně a jednoznačně popsána a jejich použití zabere stejné množství času, jako u krátkého systému dle Shulmana (Shulman, 2000). Srovnání s výsledky jiných studií jsou obtížné vzhledem k přísnějšímu výběru populace (nepracovali jsme s kombinací pacientů s MCI a demencí) i použitým skórovacím systémům. Hodnoty senzitivity a specifity jsou ve studiích, které evaluovaly kombinované skóry MMSE a testu hodin s použitím 10bodového skórování, odlišné: Ladeira, Diniz, Nunes a Forlenza (Ladeira, Diniz, Nunes, & Forlenza, 2009) uvádějí senzitivitu 19 % a specifitu 97 %, Cacho et al., (Cacho et al., 2010) uvádějí senzitivitu 76 % a specifitu 77 %. Výsledky naší studie ukazují, že použití samostatného Testu hodin nebo MMSE je pro screening MCI nevhodné, kombinace skóru detailního hodnotícího systému testu hodin s MMSE však výrazně zvyšuje senzitivitu. Psychometrické hodnoty kombinovaných skóru se v naší studii dokonce ukázaly jako vhodnější, než při použití Cambridgeského Kognitivního testu (senzitivita 64 % a specifita 88 %; (Nunes et al., 2008)).

## **Závěry**

Shrnutí závěrů studií

Naše studie dosáhli následujících cílů:

Studie 1:

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

Studie 2:

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

Studie 3:

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

Studie 4:

- prezentuje významné korelace mezi objemem hipokampů a jednotlivými testy na paměť (ECR, RAVLT, ROCFT) u aMCI.

– přináší informaci, že test ECR obsahující vybavení s vodítky se v korelaci s objemem hipokampů neliší od běžně používaných testů verbální i neverbální paměti (RAVLT a ROCFT).

Studie 5:

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

## Literatura

- Acevedo, A., Loewenstein, D. A., Barker, W. W., Harwood, D. G., Luis, C., Bravo, M., ... Duara, R. (2000). Category fluency test: normative data for English- and Spanish-speaking elderly. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 6(7), 760–9.
- Babins, L., Slater, M.-E., Whitehead, V., & Chertkow, H. (2008). Can an 18-point clock-drawing scoring system predict dementia in elderly individuals with mild cognitive impairment? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(2), 173–186.
- Bertola, L., Mota, N. B., Copelli, M., Rivero, T., Diniz, B. S., Romano-Silva, M. A., ... Malloy-Diniz, L. F. (2014). Graph analysis of verbal fluency test discriminate between patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and normal elderly controls. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 185.
- Brickman, A. M., Paul, R. H., Cohen, R. A., Williams, L. M., MacGregor, K. L., Jefferson, A. L., ... Gordon, E. (2005). Category and letter verbal fluency across the adult lifespan: relationship to EEG theta power. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 20(5), 561–73.
- Buschke, H., Sliwinski, M. J., Kuslansky, G., & Lipton, R. B. (1997). Diagnosis of early dementia by the Double Memory Test: encoding specificity improves diagnostic sensitivity and specificity. *Neurology*, 48(4), 989–997.
- Cacho, J., Benito-León, J., García-García, R., Fernández-Calvo, B., Vicente-Villardón, J. L., & Mitchell, A. J. (2010). Does the combination of the MMSE and clock drawing test (mini-clock) improve the detection of mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment? *Journal of Alzheimer's Disease*, 22(3), 889–896.
- Carlesimo, G. A., Perri, R., & Caltagirone, C. (2011). Category cued recall following controlled encoding as a neuropsychological tool in the diagnosis of alzheimer's disease: A review of the evidence. *Neuropsychology Review*.
- Clark, L. J., Gatz, M., Zheng, L., Chen, Y.-L., McCleary, C., & Mack, W. J. (2009). Longitudinal verbal fluency in normal aging, preclinical, and prevalent Alzheimer's disease. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 24(6), 461–8.
- Cohen, M. J., Ricci, C. A., Kibby, M. Y., & Edmonds, J. E. (2000). Developmental progression of clock face drawing in children. *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 6(1), 64–76.
- Crossley, M., D'Arcy, C., & Rawson, N. S. (1997). Letter and category fluency in community-dwelling Canadian seniors: a comparison of normal participants to those with dementia of the Alzheimer or vascular type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19(1), 52–62.
- Deweer, B., Lehericy, S., Pillon, B., Baulac, M., Chiras, J., Marsault, C., ... Dubois, B. (1995). Memory disorders in probable Alzheimer's disease: the role of hippocampal atrophy as shown with MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 58(5), 590–597.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., ... Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology*.
- Elias, M. F., Elias, P. K., D'Agostino, R. B., Silbershatz, H., & Wolf, P. A. (1997). Role of age, education, and gender on cognitive performance in the Framingham Heart Study: community-based norms. *Experimental Aging Research*, 23(3), 201–35.
- Fillenbaum, G. G., Heyman, A., Huber, M. S., Ganguli, M., & Unverzagt, F. W. (2001). Performance of elderly African American and White community residents on the

- CERAD Neuropsychological Battery. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 7(4), 502–9.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–98.
- Garrard, P., Patterson, K., Watson, P. C., & Hodges, J. R. (1998). Category specific semantic loss in dementia of Alzheimer’s type. Functional-anatomical correlations from cross-sectional analyses. *Brain : A Journal of Neurology*, 121 ( Pt 4), 633–46.
- Gladsjo, J. A., Schuman, C. C., Evans, J. D., Peavy, G. M., Miller, S. W., & Heaton, R. K. (1999). Norms for letter and category fluency: demographic corrections for age, education, and ethnicity. *Assessment*, 6(2), 147–78.
- Gonnerman, L. M., Andersen, E. S., Devlin, J. T., Kempler, D., & Seidenberg, M. S. (1997). Double dissociation of semantic categories in Alzheimer’s disease. *Brain and Language*, 57(2), 254–79.
- Grober, E., Merling, A., Heimlich, T., & Lipton, R. B. (1997). Free and cued selective reminding and selective reminding in the elderly. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19(5), 643–654.
- Hughes, D. L., & Bryan, J. (2002). Adult age differences in strategy use during verbal fluency performance. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24(5), 642–54.
- Kavé, G. (2005). Phonemic fluency, semantic fluency, and difference scores: normative data for adult Hebrew speakers. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27(6), 690–9.
- Kosmidis, M. H., Vlahou, C. H., Panagiotaki, P., & Kiosseoglou, G. (2004). The verbal fluency task in the Greek population: normative data, and clustering and switching strategies. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 10(2), 164–72.
- Ladeira, R. B., Diniz, B. S., Nunes, P. V., & Forlenza, O. V. (2009). Combining cognitive screening tests for the evaluation of mild cognitive impairment in the elderly. *Clinics (São Paulo, Brazil)*, 64(10), 967–73.
- Lanting, S., Haugrud, N., & Crossley, M. (2009). The effect of age and sex on clustering and switching during speeded verbal fluency tasks. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 15(2), 196–204.
- Lerner, A. J., Ogrocki, P. K., & Thomas, P. J. (2009). Network graph analysis of category fluency testing. *Cognitive and Behavioral Neurology : Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 22(1), 45–52.
- Lucas, J. A., Ivnik, R. J., Smith, G. E., Ferman, T. J., Willis, F. B., Petersen, R. C., & Graff-Radford, N. R. (2005). Mayo’s Older African Americans Normative Studies: norms for Boston Naming Test, Controlled Oral Word Association, Category Fluency, Animal Naming, Token Test, WRAT-3 Reading, Trail Making Test, Stroop Test, and Judgment of Line Orientation. *The Clinical Neuropsychologist*, 19(2), 243–69.
- Marra, C., Ferraccioli, M., & Gainotti, G. (2007). Gender-related dissociations of categorical fluency in normal subjects and in subjects with Alzheimer’s disease. *Neuropsychology*, 21(2), 207–11.
- Monsch, A. U., Bondi, M. W., Butters, N., Salmon, D. P., Katzman, R., & Thal, L. J. (1992). Comparisons of verbal fluency tasks in the detection of dementia of the Alzheimer type. *Archives of Neurology*, 49(12), 1253–8.
- Mueller, S. G., Chao, L. L., Berman, B., & Weiner, M. W. (2011). Evidence for functional specialization of hippocampal subfields detected by MR subfield volumetry on high resolution images at 4T. *NeuroImage*, 56(3), 851–857.

- Murphy, K. J., Rich, J. B., & Troyer, A. K. (2006). Verbal fluency patterns in amnesic mild cognitive impairment are characteristic of Alzheimer's type dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 12(4), 570–4.
- Nunes, P. V., Diniz, B. S., Radanovic, M., Abreu, I. D., Borelli, D. T., Yassuda, M. S., & Forlenza, O. V. (2008). CAMCOG as a screening tool for diagnosis of mild cognitive impairment and dementia in a Brazilian clinical sample of moderate to high education. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(11), 1127–1133.
- Pasquier, F., & Grymonprez, L. (2001). Memory Impairment Differs in Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease. *Neurocase*, 7, 161–171.
- Price, S. E., Kinsella, G. J., Ong, B., Storey, E., Mullaly, E., Phillips, M., ... Perre, D. (2012). Semantic verbal fluency strategies in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 26(4), 490–7.
- Sarazin, M., Chauviré, V., Gerardin, E., Colliot, O., Kinkingnéhun, S., De Souza, L. C., ... Dubois, B. (2010). The amnesic syndrome of hippocampal type in Alzheimer's disease: An MRI study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 22(1), 285–294.
- Shulman, K. I. (2000). Clock-drawing: Is it the ideal cognitive screening test? In *International Journal of Geriatric Psychiatry* 15, 548–561.
- Tombaugh, T. N., Kozak, J., & Rees, L. (1999). Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Archives of Clinical Neuropsychology : The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 14(2), 167–77.
- Troyer, A. K. (2000). Normative data for clustering and switching on verbal fluency tasks. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22(3), 370–8.  
[http://doi.org/10.1076/1380-3395\(200006\)22:3;1-V;FT370](http://doi.org/10.1076/1380-3395(200006)22:3;1-V;FT370)
- Urbanova, M., Vyhnalek, M., Nikolai, T., Michalec, J., Sheardova, K., Laczko, J., ... Hort, J. (2014). Validity of Enhanced Cued Recall Test in the Diagnosis of Alzheimer Dementia and Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*, 77(5), 576–581.

## **Seznam publikací *in extenso*, které jsou podkladem disertace**

– kumulativní IF<sub>2014</sub> = 23,742

*Publikace přímo použité v disertaci*

### **Teoretická část:**

**Nikolai T.**, Bezdíček O., Vyhnálek M., Hort J. (2012). Mírná kognitivní porucha: Diagnostická jednotka nebo stadium předcházející demenci? *Československá psychologie*. 56(4), 374–390. (IF<sub>2014</sub> = 0,239)

**Nikolai, T.**, Vyhnálek, M., Literáková, E., Marková, H., & Hort, J. (2013). Vyšetření kognitivních funkcí v časně diagnostice Alzheimerovy nemoci. *Neurologie pro praxi*, 14(6), 297-301.

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

### **Výzkumná část:**

**Nikolai, T.**, Štěpánková, H., Michalec, J., Bezdíček, O., Horáková, K., Marková, H., Růžička E. & Kopeček, M. (2015). Testy verbální fluence, česká normativní studie pro osoby vyššího věku. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 78/111(3), 292-299. (IF<sub>2014</sub> = 0,165)

**Nikolai, T.**, Bezdíček, O., Marková, H., Štěpánková, H., Michalec, J., Kopeček, M., Hort, J. & Vyhnálek M.: Semantic Verbal Fluency Impairment Is Detectable in Patients with Subjective Cognitive Decline. *Journal of the International Neuropsychological Society* (in review) (IF<sub>2014</sub> = 2,963)

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

(IF<sub>2014</sub> = 4,141)

Štěpánková, H., **Nikolai, T.**, Lukavský, J., Bezdíček, O., Vrajová, M., & Kopeček, M. (2015). Mini-Mental State Examination – česká normativní studie. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 78/111(1), 57–63. (IF<sub>2014</sub> = 0,165)

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

*Další publikace k tématu disertace*

#### **Časopisecké s IF faktorem:**

Bezdicek, O., Michalec, J., **Nikolai, T.**, Havránková, P., Roth, J., Jech, R., Růžička, E. (2015): Clinical Validity of the Mattis Dementia Rating Scale in Differentiating Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease and Normative Data. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 39,303-311. (IF<sub>2014</sub> = 3,547)

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



Bezdicek, O., Majerova, V., Novak, M., **Nikolai, T.**, Ruzicka, E., & Roth, J. (2013). Validity of the Montreal Cognitive Assessment in the Detection of Cognitive Dysfunction in Huntington's Disease. *Applied Neuropsychology: Adult*, 20(1), 33-40. (IF<sub>2014</sub> = 1,971)

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

Bezdicek, O., Motak, L., Axelrod, B. N., Preiss, M., **Nikolai, T.**, Vyhnalek, M., et al. (2012). Czech version of the Trail Making Test: Normative data and Clinical utility. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 27(8), 906-914. (IF<sub>2014</sub> = 1,986)

Bezdicek, O., Lukavsky, J., Stepankova, H., **Nikolai, T.**, Axelrod, B., Michalec, J., Růžička, E., Kopecek, M. The Prague Stroop Test: Normative Standards in Older Czech Adults and Discriminative Validity for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, In Press (IF<sub>2014</sub> = 2,083)

Kopecek, M. Stepankova, H., Lukavsky, J., Ripova, D., **Nikolai T.**, Bezdicek, O. Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Normative Data for Old and Very Old Czech Adults. *Applied Neuropsychology: Adult*, In press (IF<sub>2014</sub> = 1,971)

Michalec, J., Bezdíček, O., **Nikolai, T.**, Harsa, P., Žaloudková, H., Růžička, E., et al. (2014). Standardization of the Czech Version of the Tower of London: administration, scoring, validity. *Česká a*

*slovenská neurologie a neurochirurgie*. 77(5), 596–601 (IF<sub>2014</sub> = 0,165)

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

#### **Monografie k tématu disertace:**

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

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

#### **Kapitoly v monografiích k tématu disertace:**

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

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

## Seznam publikací *in extenso* bez vztahu k tématu disertace

– kumulativní  $IF_{2014} = 9,22$

### Časopisecké s **IF** factorem:

Bonnet, C., Rusz, J., Megrelishvili, M., Sieger, T., Matoušková, O., Okujava, M., Brožová, H., **Nikolai, T.**, et al. (2014). Eye

Movements in Ephedrone-induced Parkinsonism and Parkinson's Disease. *PLoS ONE*. 9(8), e104784 ( $IF_{2014} = 3,234$ )

Vyhnálek, M., Magerova, H., Andel, R., **Nikolai, T.**, Kadlecova, A., Laczo, J., et al. (2015). Olfactory identification in amnesic and non amnesic mild cognitive impairment and its neuropsychological correlates. *Journal of the Neurological Sciences*. 349(1-2), 179-84. ( $IF_{2014} = 2,474$ )

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

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

Hynčicová, E., Meluzínová, E., Vyhnálek, M., Libertínová, J., Kovářová, I., **Nikolai, T.**, et al. (2013). Cognitive Impairment in Early Stages of Multiple Sclerosis. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 76/109(6), 690-694. ( $IF_{2014} = 0,165$ )

### **Recenzované časopisy bez IF:**

- Bezdíček, O., **Nikolai, T.**, Michalec, J., Harsa, P., Kališová, L. (2015): Komplexní posouzení kognitivních funkcí u nemocných schizofrenií – česká verze standardizovaného nástroje MATRICS. *Česká a slovenská psychiatrie* 111(2), 79 -86.
- Štěpánková H., Bezdíček O., **Nikolai T.**, Horáková K., Lukavský J. & Kopeček M. (2015). Zpráva o projektu Národní normativní studie kognitivních determinant zdravého stárnutí. *E- psychologie [online]*, 9, 1, 43-64.
- Vyhnálek, M., Laczó, J., **Nikolai, T.**, Sheardová, K., & Hort, J. (2012). Časná diagnostika Alzheimerovy nemoci ve světle nových diagnostických kritérií. *Neurologie pro praxi*, 13(6), 325-329.
- Stepankova, H., Jarolimova, E., Dragomirecka, E., Sobotkova, I., Sulova, L., Bezdicek, O., **Nikolai, T.**, et al. (2012). On Geropsychology in the Czech Republic. *The Journal of Gerontopsychology and Geriatric Psychiatry*, 25(3), 161-166.