

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Studijní program: Biomedicína

Studijní obor: Neurovědy



Mgr. Ondřej Bezdíček

Kognitivní porucha u Parkinsonovy nemoci

Cognitive Impairment in Parkinson's Disease

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.

Konzultant: doc. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.

Praha, 2014

Prohlášení:

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

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

V Praze, 18. 6. 2014

Ondřej BEZDÍČEK

Identifikační záznam:

BEZDÍČEK, Ondřej. *Kognitivní porucha u Parkinsonovy nemoci. [Cognitive impairment in Parkinson's Disease]*. Praha, 2014. 126 s., 11 příl. Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd. Školitel: Růžička, Evžen. Konzultant: Rusina, Robert.

Poděkování

Rád bych na tomto místě poděkoval svému školiteli prof. MUDr. Evženu Růžičkovi, DrSc. za uvedení do problematiky Parkinsonovy nemoci a jejích vztahů ke kognitivním i motorickým funkcím. Též bych rád vyjádřil svůj dík doc. MUDr. Robertu Rusinovi, Ph.D. za uvedení do biologie paměti. Dále bych poděkoval kolegům lékařům prof. MUDr. Janu Rothovi, CSc. prof. MUDr. R. Jechovi, Ph.D., MUDr. Martině Hoskovcové a MUDr. Filipovi Růžičkovi za podnětné diskuse ohledně zobrazovacích, motorických a klinických aspektů u extrapyramidových onemocnění, MUDr. Petře Havránkové, Ph.D. za pomoc při sběru dat.

Rád bych poděkoval rovněž kolegům neuropsychologům Mgr. Tomáši Nikolaiovi za podporu a pomoc při sběru dat a diskuse na téma mírné kognitivní poruchy, prof. dr. Margaretě Delazerové za uvedení do klinické neuropsychologie a magnus parens české neuropsychologie doc. PhDr. et MUDr. Jiřímu Diamantovi za cenné rady i podporu.

V neposlední řadě bych rád poděkoval své ženě MUDr. Ludmile Bezdíčkové, bez jejíž trpělivosti by tyto studie nebylo možné realizovat.

Abstrakt

Poruchy kognitivních funkcí se považují za součást tzv. non-motorických projevů Parkinsonovy nemoci (PN). Dochází k nim v důsledku rozvoje patologických změn v mozku a jejich postižení významně zhoršuje kvalitu života pacientů s PN. Tato práce popisuje strukturu a profil kognitivního deficitu u PN. Zaměřuje se detailním způsobem na dvě základní oblasti deficitu: exekutivní funkce a paměť. Na příkladu diagnostických jednotek vyvinutých pro popis postižení kognice u PN, jako je mírná kognitivní porucha (PN-MKP) a syndrom demence (PN-D), práce dokládá, že kognitivní poruchy u Parkinsonovy nemoci mají heterogenní strukturu a variabilní tíži. Neuropsychologické metody k vyšetření PN-D a PN-MKP však nebyly dosud plně k dispozici v české verzi. Mezi cíli této práce proto byly validační a normativní studie vybraných nástrojů k diagnostice PN-MKP a PN-D. V experimentální části pak byla testována hypotéza, zda motorické funkce jsou u PN úzce provázány s kognitivními a zda pacienti s PN a poruchou chůze s pády mají horší kognitivní výkon než pacienti bez pádů.

Pomocí celkem devíti validačních nebo normativních studií dokladujeme psychometrické vlastnosti a klinickou užitečnost jednotlivých nástrojů pro vyšetření paměti (paměťový test učení, kalifornský test verbálního učení, test prospektivní paměti, Groberové-Buschkeho test 16 slov), pozornost a exekutivní funkce (test cesty), aktivity denního života (dotazník funkčního stavu) či screening kognitivních funkcí (montrealský kognitivní test) na české populaci. V části experimentální dokládáme úzkou provázanost pádů u PN s vyšší mírou postižení kognitivních funkcí (syndrom demence) a zároveň s postižením hybnosti horních končetin (v testu dírkované desky).

Tyto výsledky poukazují na vazbu mezi progresí axiální složky postižení u PN (porucha chůze s pády) a rozvojem kognitivního deficitu. Dále do diagnostického vyšetření kognitivních funkcí u PN, ale i obecně u neurodegenerativních onemocnění zavádí několik validovaných metod v české verzi s rozsáhlým statistickým aparátem pro přesný odhad úrovně kognitivních funkcí.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, kognitivní funkce, mírná kognitivní porucha, poruchy hybnosti, pády, syndrom demence

Abstract

Cognitive impairment is considered as essential feature of non-motor symptoms in Parkinson's disease (PD). It is a result of underlying pathological processes in the brain of PD patients and it leads to decreased quality of life. In this thesis an analysis of the structure and profile of cognitive impairment is presented with special emphasis on executive functions and memory. We take diagnostic entities developed for the description of PD cognitive spectrum such as mild cognitive impairment (PD-MCI) and dementia (PD-D) as examples of heterogeneity and different severity of cognitive impairment in PD. However, neuropsychological methods in Czech version that would measure these diagnostic units were not adequately validated. In the experimental part we test a hypothesis, if gait disorder with falls in PD is interconnected with cognitive impairment, and if PD-fallers have more severe cognitive deficit than PD-non-fallers.

On the basis of nine validity or normative data studies we show psychometric properties and clinical utility of several basic neuropsychological methods in the Czech population for memory (Rey Auditory Verbal Learning Test, California Verbal Learning Test, Second Edition, Memory For Intentions Screening Test and Enhanced Cued Recall Test), sustained attention and executive functions (Trail Making Test), activities of daily living (Functional Activities Questionnaire) and general cognitive functioning (Montreal Cognitive Assessment). In the experimental part we document that PD-fallers are more often demented than PD-non-fallers and that their upper limbs motor deficits in the Grooved Pegboard Test are intertwined with their lower limbs gait disorder and falls.

These results reveal a strong relation between the progression of the axial deficits (gait disorder with falls) and more severe cognitive impairment in PD-fallers group. Moreover, we introduce several basic methods with robust statistical data and detailed psychometric analyses into the neuropsychological assessment of PD in the Czech Republic. These tests are helpful when estimating level of cognitive functioning not only in PD but in neurodegenerative diseases in general.

Key words: Parkinson's disease, cognitive functions, dementia, gait disorder, falls, mild cognitive impairment

OBSAH

1.1. Parkinsonova nemoc	9
1.2. Kognitivní funkce a jejich poruchy u extrapyramidových onemocnění	10
1.2.1. Definice a základní dělení kognitivních funkcí.....	11
1.3. Profil a struktura kognitivního deficitu u Parkinsonovy nemoci	12
1.3.1. Pojem exekutivní funkce	13
1.3.2. Exekutivní funkce u Parkinsonovy nemoci.....	15
1.3.2.1. Pozornost a vnitřní kontrola činnosti	16
1.3.2.2. Změna nastavení (set shifting)	17
1.3.2.3. Plánování činnosti	17
1.3.2.4. Inhibice činnosti a rozhodování konfliktu.....	18
1.3.2.5. Úlohy na rozdělenou pozornost.....	18
1.3.2.6. Rozhodování.....	18
1.3.3. Model poruchy paměti u Parkinsonovy nemoci.....	19
1.3.4. Paměť u Parkinsonovy nemoci.....	21
1.3.4.1. Krátkodobá paměť.....	21
1.3.4.2. Dlouhodobá paměť.....	22
1.3.4.3. Explicitní paměť.....	22
1.3.4.4. Implicitní paměť.....	25
1.3.5. Zrakově prostorové funkce u Parkinsonovy nemoci.....	26
1.3.6. Řečové funkce u Parkinsonovy nemoci	27
1.4. Historie výzkumu kognitivních funkcí u Parkinsonovy nemoci	28
1.5. Spektrum poruch kognitivních funkcí u Parkinsonovy nemoci	29
1.6. Parkinsonova nemoc bez kognitivního deficitu	29
1.7. Mírná kognitivní porucha: neuropsychologické aspekty	30
1.7.1. Mírná kognitivní porucha u Parkinsonovy nemoci	34
1.8. Syndrom demence u Parkinsonovy nemoci	38
1.9. Vyšetření kognitivních funkcí u Parkinsonovy nemoci	39
1.9.1. Vyšetření kognitivních funkcí u Parkinsonovy nemoci ve stádiu mírné kognitivní poruchy.....	40
1.9.2. Vyšetření kognitivních funkcí u Parkinsonovy nemoci se syndromem demence.....	42
2. Parkinsonova nemoc: vztah kognitivních poruch a postižení rovnováhy a chůze	45

2.1. Parkinsonova nemoc s poruchou chůze a pády	46
2.2. Neuropsychologické vyšetření motorických funkcí u Parkinsonovy nemoci	47
II. CÍLE	50
III. HYPOTÉZY	51
IV. Komentář ke studiím vztahujícím se k cílům disertace:	52
1. Validita Montrealského kognitivního testu pro detekci mírné kognitivní poruchy u Parkinsonovy nemoci	52
2. Srovnání české verze Montrealského kognitivního testu s Mini-Mental State pro stanovení kognitivního deficitu u Parkinsonovy nemoci	55
3. Validity of the Montreal Cognitive Assessment in the Detection of Cognitive Dysfunction in Huntington's Disease	58
4. Czech Version of the Trail Making Test: Normative data and Clinical utility	60
5. Czech version of Rey Auditory Verbal Learning test: Normative data	63
6. Validizační studie české verze dotazníku FAQ.....	65
7. Kalifornský test verbálního učení druhé vydání: psychometrická analýza českého převodu	68
8. Assessment of Prospective Memory – a Validity Study of Memory for Intentions Screening Test	70
9. Neuropsychological Correlates of Hippocampal Atrophy in Memory Testing in Nondemented Older Adults.....	72
10. Mírná kognitivní porucha: Diagnostická jednotka nebo stadium předcházející demenci? 74	
V. Komentář ke studii vztahující se k hypotézám disertace.....	77
1. Grooved Pegboard predicates more of cognitive than motor involvement in Parkinson's disease	77
VI. DISKUSE.....	81
VI.1. Diskuse výsledků studií IV.1.–10.	81
VI.2. Diskuse výsledků studie V.1.	86
VII. ZÁVĚRY	89
VIII. LITERATURA.....	92
IX. ZKRATKY.....	123
X. PŘÍLOHA I (seznam publikací in extenso, které jsou podkladem disertace).....	127
XI. PŘÍLOHA II (seznam publikací in extenso bez vztahu k tématu disertace).....	129

I. ÚVOD

1.1. Parkinsonova nemoc

Parkinsonova nemoc (PN) je chronické, progresivní, neurodegenerativní onemocnění centrální nervové soustavy (CNS), jehož typickým projevem je porucha hybnosti, tzv. parkinsonský syndrom (Halliday et al., 2011; Růžička 2010; Růžička, 2006). Tuto specifickou poruchu hybnosti lze charakterizovat jako zpomalení iniciace volných pohybů s progresivní redukcí rychlosti a amplitudy v motorických sekvenčních úlohách (Halliday et al., 2011). Mezi další základní motorické projevy patří klidový třes, svalová rigidita a posturální instabilita, která není způsobená primární visuální, vestibulární, cerebelární či proprioceptivní dysfunkcí a je často propojena s poruchou chůze (Jankovic et al., 1990).

Diagnostická kritéria PN jsou v současné době klinická (Albanese, 2003), protože neexistuje specifický diagnostický test pro PN (Berardelli et al., 2013). Jistá diagnóza PN se stanovuje neuropatologicky, avšak studie klinicko-patologických korelací mezi klinickými kritérii a neuropatologickými nálezy ukázaly např. pouze 82% překryv (Hughes et al., 1992). Diagnóza PN se proto chápe jako klinicky pravděpodobná, pokud jsou přítomny nejméně dva ze tří kardinálních příznaků (hypokinese a rigidita nebo klidový třes) spolu s odpovídavostí na dopaminergní podnět (Růžička, 2010).

Kromě motorického postižení se však od časných stádií PN objevuje i postižení non-motorické. Mezi základní non-motorické projevy PN patří již v raných stádiích porucha kognitivních funkcí (Aarsland et al., 2003), která progresivním způsobem v důsledku rozvoje patologie onemocnění může vyústit v syndrom demence (Emre, 2003; Emre et al., 2007). Mezi základní rizikové faktory rozvoje syndromu demence u PN se považují: vyšší věk při diagnóze onemocnění, časně znaky projevů psychózy v závislosti na medikaci L-Dopa, přítomnost axiálních příznaků a poruchy řeči, z motorických projevů zejména bradykinese, vysoká míra depresivních projevů a přítomnost kognitivního deficitu (Emre, 2003). Typickým projevem rozvoje postižení kognitivních funkcí je dysexekutivní syndrom (DS; Pillon et al., 1986; Pillon et al., 1991, Litvan et al., 1991). Profil demence u PN (PN-D) je podobný jako u PN s kognitivním deficitem bez syndromu demence ve smyslu kvalitativní povahy těchto deficitů (Pillon et al., 2001), nicméně míra těchto deficitů je u PN-D těžká až hluboká a zahrnuje: poruchu pozornosti, exekutivních funkcí, konceptualizace, řešení problémů, změny nastavení, udržení nastavení; poruchu paměti (volného vybavení) s profitem z externích vodítek; poruchu zrakově-prostorových funkcí, relativně zachovalé řečové schopnosti (vyjma verbální fluence) i praxe, organická porucha osobnosti s možným rozvojem behaviorálních

abnormit známých jako tzv. dopamin-dysregulační syndrom (možná hypersexualita, gambling, shopping, punding, poruchy příjmu potravy či excesivní procházení; Giovannoni et al., 2000).

Motorické postižení u PN vzniká na podkladě degenerativního zániku dopaminergních neuronů v pars compacta substantiae nigrae v mezencephalu, jehož důsledkem je deplece dopaminu ve striatu (Růžička, 2010). Současně dochází v substantia nigra (SN) k hromadění poškozených bílkovin, především alfa-synukleinu, jehož alfa-synukleinové fibrily vytváří intraneuronálně tzv. Lewyho tělíska, které se ukládají do predilekčních a vulnerabilních populací neuronů v různých částech v mozku (Dickson et al., 2009; Halliday et al., 2014). V posledních desetiletích výzkumu PN převládá názor, že PN je multisystémové onemocnění, které se patofyziologicky rozvíjí v několika fázích. Patologický proces v každé fázi postihuje predilekční oblasti CNS (Braak et al., 2002; Braak et al., 2004). Dle Braakovy hypotézy se rozvíjí klinicko-patologický fenotyp idiopatické PN v šesti fázích: první a druhá tzv. presymptomatická fáze postihuje prodlouženou míchu a bulbus olfactorius, zatímco třetí fáze zasahuje již SN a jiná jádra, např. locus coeruleus v pontu. Ve čtvrté, tzv. symptomatické fázi již dochází k patologickým změnám i v bazálních gangliích (BG), kdy se zpravidla již naplno projeví extrapyramidový syndrom. V páté a šesté fázi jsou zasaženy již i některé asociační části neokortexu, kdy dochází často i k projevům poruchy kognitivních funkcí.

Neurobiologickým podkladem rozvoje mírné kognitivní poruchy (PN-MKP) a syndromu demence (PN-D) u Parkinsonovy nemoci je dle dostupných studií převážně patologie s Lewyho tělísky (LT; Mattila et al., 2000). Neuropatologickým markerem, který nejvíce koreluje se syndromem demence je přítomnost kortikálních LT (Hurtig et al., 2000). Proto se PN řadí z hlediska neurodegenerativních mechanismů mezi tzv. synukleinopatie (Braak et al., 2002), která se považuje za nejvýznamnější faktor rozvoje kognitivního deficitu u PN, vedle faktorů jiných, jako jsou alzheimerovská patologie, cerebrovaskulární onemocnění a další mechanismy (Adler et al., 2010; Jellinger, 2006; Sabbagh et al., 2009; Choi et al., 2009; Irwin et al., 2012). Základní roli alfa-synukleinu v patologii rozvoje PN-D (pro rozšiřující pojetí ohledně vlivu dalších patologických mechanismů srov. 1.8.) podporují nejen klinicko-patologické korelace (Halliday et al., 2010), ale i genetické výzkumy (Singleton et al., 2013) a experimentální animální modely (Lim et al., 2011).

1.2. Kognitivní funkce a jejich poruchy u extrapyramidových onemocnění

V poslední desetiletí došlo k prudkému nárůstu studií o kognitivních funkcích u extrapyramidových onemocnění (Burn et al., 2014). Základním faktorem rozvoje studia těchto

aspektů je významný nárůst průměrné doby přežití světové populace. Dalším významným faktorem je nárůst poznatků z prospektivních, longitudinálních a epidemiologických studií, které poskytují informace o dramatickém zvýšení odhadů ohledně kumulativní prevalence syndromu demence u PN (Aarsland et al., 2003; Hely et al., 2008). Za třetí faktor je možné považovat rozvoj vyspělých technologií pro zobrazení a metabolismus mozku, jako jsou strukturální magnetická rezonance (MRI) pro výzkum integrity šedé a bílé hmoty mozku, funkční magnetická rezonance (fMRI) pro posouzení změn v nervové aktivaci v závislosti na spotřebě kyslíku i pozitronová emisní tomografie (PET) pro posouzení metabolických a neurochemických změn v mozku (Edelstyn & Poliakoff, 2013).

Vznik postižení kognitivních funkcí u PN je multifaktoriální a kognitivní deficit, který je jeho důsledkem, je heterogenní entitou: může mít různý rozsah a profil (Marras et al., 2014), který je důsledkem minimálně dvou základních patofyziologických mechanismů, tzv. „hypotézy duálního syndromu“ kognitivních změn u PN (Robbins & Cools, 2014; Kehagia et al., 2010). Variabilní rozsah kognitivního deficitu u PN lze charakterizovat jako inkrementální, tj. v době klinické diagnózy pravděpodobné PN bývá zpravidla 80–85 % pacientů s PN bez kognitivního deficitu (Burn et al., 2014). Progrese rozvoje kognitivního deficitu je variabilní a nelineární (Rektorova et al., 2013; Williams-Gray et al., 2007), ale přechod do syndromu demence je podobně jako u jiných neurodegenerativních onemocnění téměř nevyhnutelný (Irwin et al., 2012), protože se ca. u 90 % pacientů s PN a trváním onemocnění více než 20 let rozvine syndrom demence (Hely et al., 1999). Kognitivního deficitu u PN má specifický profil (Williams-Gray et al., 2009), kdy převažuje dysexekutivní syndrom s postižením zrakově-prostorových funkcí, pozornosti a snížením psychomotorického tempa (Taylor et al., 1986). Profil kognitivního deficitu může být atypický, v kontextu rozvoje komorbidních patologií u PN, jako je Alzheimerova patologie či cerebrovaskulární postižení (Marras et al., 2014).

1.2.1. Definice a základní dělení kognitivních funkcí

Pojem kognitivních funkcí, jako jsou vnímání, paměť, řeč, myšlení, čtení, psaní a počítání nejlépe konceptualizoval A. R. Luria (1973, p. 29): lze předpokládat, že se nejedná o izolované, nebo nedělitelné schopnosti, tj. nejsou přímými „funkcemi“ omezeného počtu buněk „lokalizovatelných“ v určitých částech mozku, ale že se jedná o „funkční systémy“, které jsou komplexními celky sestávajícími ze souboru aferentních a eferentních podnětů.

Na procesuální úrovni (každou kognitivní funkci lze chápat jako finitní řadu mentálních procesů) lze pojem „kognitivní“ funkce vymezit dle Neissera (1967, p. 4)

následovně: „Pojem ‚kognice‘ odkazuje ke všem procesům, kterými je sensorický input transformován, redukován, propracován, uchován, vyvolán a použit pro další psychickou činnost (top-down processing).“

Komplexní a podrobné dělení měřitelných kognitivních funkcí u PN podal (tab. 1) Dubois et al. (2007, s. 2318).

Tabulka 1. Rozdělení kognitivních funkcí u PN

exekutivní funkce	pracovní paměť
	konceptualizace
	iniciace
	změna nastavení (setu)
	udržení nastavení (setu)
	behaviorální kontrola (inhibice)
paměť	učení
	uložení
	vybavení (volné a s nápovědou)
instrumentální funkce	řeč
	zrakově-percepční
	zrakově-konstrukční
	zrakově-prostorové

Legenda: Tab. 1 nám poskytuje základní rámec pro obecný popis kognitivních funkcí u PN, z něhož budeme vycházet v dalších částech disertační práce.

1.3. Profil a struktura kognitivního deficitu u Parkinsonovy nemoci

Již v r. 1817 J. Parkinson mistrovsky vylíčil motorické projevy u PN, zatímco vliv PN na kognitivní funkce považoval za neškodný (Parkinson, 1817/2002, p. 223); Edelstyn & Poliakoff, 2013). Z dnešního pohledu víme, že tento obraz není přesný (Burn et al., 2014) a neodpovídá současným neuropsychologickým, zobrazovacím i patofyziologickým poznatkům o poznávacích funkcích u PN. V následujících kapitolách bychom chtěli podat krátký přehled profilu a struktury kognitivního deficitu u PN.

1.3.1. Pojem exekutivní funkce

Exekutivní funkce (EF) jsou na funkční úrovni dispoziční pojem (Sedláková, 2004), poprvé použitý v tomto významu M. D. Lezakovou (1982), označující řadu kognitivních procesů, které jsou podkladem efektivní regulace našeho chování a činnosti a rovněž chování zaměřeného na určitý cíl (Kramer et al., 2011). Na existenci takového souboru funkcí lze deduktivně usuzovat již z pozorování rychle se měnícího prostředí okolo všech organismů, kdy pro jejich přežití je nutná efektivní adaptace na takové změny. Aby k ní docházelo, musí při komplexnosti lidského chování zahrnovat několik základních komponent (Lezak et al., 2012): i) *volní procesy*, které vedou k iniciaci/startu činnosti, ii) *plánování činnosti* a vybavení těch složek činnosti, aby se tyto nové plány staly jejich integrální součástí, iii) *vyvolání a výběr patřičných (motorických) programů* takové činnosti, iv) jejich *realizaci* ve správném čase a prostoru, v) *monitorování* výsledků těchto programů, vi) efektivní *změnu*, pokud to změna situace vyžaduje, prováděných programů a činností, vii) *zastavení* takovýchto činností, pro umožnění další efektivní adaptace chování (Cummings & Miller, 2007). Z provedeného výčtu řady komponent vyplývá, že EF nelze z psychologického hlediska považovat za unitární konstrukt, a ne vždy jsou za jejich poškození odpovědné frontální laloky, tj. pojem frontální a exekutivní funkce není zcela synonymní (Stuss & Alexander, 2000). Jednotlivé komponenty se realizují jako diferencovaný soubor procesů s často různým neuroanatomickým podkladem (např. dorsolaterální, orbitofrontální, přední cingulátový až ventromediální a frontopolární kortex), které se centrálně (zejména sestupným zpracováním) a řídicím způsobem různou měrou účastní na činnostech zbylých psychických funkcí. Jejich procesuální model zachycuje tab. 2.

Od dob kasuistiky o Phineasi Gageovi víme, že jejich neuroanatomickým substrátem jsou frontální laloky (Harlow, 1848 in Macmillan, 1996). Z tohoto důvodu se předpokládá, že přítomnost exekutivního deficitu lze zhodnotit na základě některých neuropsychologických testů, které jsou citlivé k lézím frontálních laloků (Luria, 1966; Tranel et al., 1994). Poslední desetiletí výzkumu však naznačují, že EF mohou být poškozeny i v důsledku propojenosti frontálních laloků s jinými částmi mozku, jako jsou bazální ganglia ad. (Pillon, et al., 2001; Stuss & Alexander, 2000). Z dnešního pohledu se ukazuje, že jednotlivé komponenty EF mohou mít v rámci frontálních laloků odlišnou konektivitu (s ostatními částmi mozku), aktivace i lokalizace v rámci frontálních laloků (Chow & Cummings, 2007; Amici & Boxer, 2007; Rosen & Dean, 2007). Jedná se tedy o komplexní, non-unitární a multidisciplinární konstrukt.

Tabulka 2. Procesuální model exekutivních funkcí

Komponenta	Proces
1. Vůle/iniciace	posuzování, vybírání, iniciování činnosti a potlačování habituálních odpovědí
2. Plán a vybavení	vyhledávání informací a generování plánu
3. Program	spouštění motorických plánů činnosti
4. Realizace	vykonávání plánu, odolávání rušivým vlivům
5. Monitorování	sledování výsledků činnosti, posuzování efektivity
6. Přizpůsobení a změna	změna plánu a strategie, přecházení mezi programy, flexibilita
7. Zastavení a ukončení	změna nastavení, ukončování činnosti

Legenda: Zjednodušeno a adaptováno dle Cummingse a Millera (2007, p. 16passim).

V rámci teoretické psychologie existují pro konceptualizaci EF tři modely: model pracovní paměti (WM) Baddeleyho a Hitcha (1974; Baddeley, 2000) obsahuje tzv. centrální exekutivu (CE), což je řídicí komponenta odpovědná především za alokaci a řízení pozornostních zdrojů i přesun pozornosti. Druhý model, tzv. supervizní pozornostní systém (SAS) Norman a Shallice (1986) se často používá pro konceptualizaci kognitivních funkcí a jejich vazbu s prefrontálním kortexem (Dirnberger & Jahanshahi, 2013). Třetí model se objevil nedávno a vychází z konceptu automatického versus kontrolovaného/uvědomovaného zpracování informace ve vztahu k patofyziologii PN (Redgrave et al., 2010). Dopaminergní neurony v posteriorním putamen jsou u PN silně denervovány, jsou však velmi významné pro normální úroveň automatické činnosti v psychice člověka. Redgrave et al. (2010) předpokládají, že pacienti s PN kompenzují tento deficit tím, že spoléhají na kontrolu této činnosti pomocí více zachovalého rostromediálního striata. V důsledku dysfunkce BG u PN však musí vyvíjet další kortikální exekutivní kontrolu nad těmito automatickými činnostmi, které zdraví lidé vykonávají automaticky bez účasti exekutivní kontroly. Tato převaha „na cíl zaměřené“ kontroly chování kompenzuje deficit v systému „habituálních“ a „automatizovaných“ činností, a omezuje tak v důsledku toho kapacitu exekutivních a pozornostních procesů u PN (což můžeme u pacientů s PN klinicky pozorovat jako bradypsychismus).

V r. 2010 Godefroy et al. (2010) navrhl diagnostická kritéria pro tzv. *dysexekutivní syndrom* (DS) a popsal základní metody jeho vyšetření u řady klinických jednotek, mimo jiné

i u PN. Rozlišili tzv. *kognitivní a behaviorální* dimenzi DS a popsal u PN významný DS ve srovnání se souborem kontrolním, dále prokázal jeho souvislost s nesoběstačností osob trpících DS a také jeho odlišný profil od jiných onemocnění, jako je AN ad.

1.3.2. Exekutivní funkce u Parkinsonovy nemoci

Systematický přehled DS u PN podává Dirnbeger a Jahanshahiová (2013). Zdůrazňují, že DS může být raným znakem rozvíjejícího se kognitivního deficitu u PN, který může progredovat do PN-MKP (Bezdiček, 2014g; Litvan et al., 2012; Williams-Gray et al., 2013).

Frontální laloky jsou neuroanatomicky propojeny se specifickými oblastmi striáta, pallida, substantia nigra a některými jádry v thalamu pomocí zpětnovazebných smyček (loops) zpět do frontální kůry (Alexander & Crutcher, 1990; Růžička, 2006), a lze tak rozlišit základní okruhy dorzolaterální prefrontální, laterální orbitofrontální a přední cingulátový. Dle patofyziologických změn v mozku u PN se odůvodněně předpokládá, že charakteristickým znakem kognitivních změn u PN bude tzv. fronto-striatální deficit, jehož funkčním vyjádřením je dysexekutivní syndrom (Pillon et al., 2001; Růžička et al., 2006).

Tab. 3 představuje výčet testů, které se často používají pro vyhodnocení exekutivních funkcí u pacientů s PN. Představeny jsou rovněž jejich procesuální charakteristiky pozorované při jejich selhávání až poškození.

Tabulka 3. Procesuální model dysexekutivního syndromu a měřítek těchto deficitů

Komponenta	Exekutivní deficit	Měřítka deficitu
1. Start/iniciace	neschopnost potlačit habituální odpovědi, ideační chudost, redukovaná fluence odpovědí	verbální fluence, enviromentální nápodoba, Stroopův test
2. Plánování/programování	chybné vytvoření strategie, chybná generace plánu	londýnská/hanojská věž, kopie komplexní figury, hodiny
2. Udržení	desinhibice činnosti, rušivý vliv interference	test cesty A, úloha go-no-go, interferenční seznamy

3. Změna	mentální neflexibilita	test cesty B, střídání písmen/kategorií ve verbální fluenci
4. Inhibice a ukončení	perseverace činnosti	wisconsinský test třídění karet, obkreslování pravidelných obrazců

Legenda: Zjednodušeno a adaptováno dle Pillona et al. (2001, p. 312 passim) a Cummingse a Millera (2007, p. 16 passim). Pro výčet jmenovaných testů dostupných v české verzi srov. 1.9.

Tento výčet nelze považovat za vyčerpávající. Jmenované testy se používají často zejména na klinické úrovni. Přehled průměrných úrovní výkonu, profilů výkonu, souvislostí s jejich aktivacemi specifických částí mozku, chybových skóru a dalších studií jejich konstruktové validity a přesností odhadů pro deficity exekutivních funkcí u PN podává Pillon et al. (2001; srov. vyšetření EF u PN; 1.9.). V nedávné meta-analýze (Kudlicka et al., 2011) standardních diagnostických nástrojů pro dysexekutivní syndrom u PN se spojila data z 33 studií o DS nedementních a nemedikovaných pacientů v rané fázi PN (HY 1–3). Výsledky ukázaly, že pacienti s PN mají významné odchylky v řadě úloh na EF: sémantická, písmenná i alternující fluence, opakování čísel pozpátku, test cesty B a řada měřítek z wisconsinského testu třídění karet (WCST) a Stroopova testu. Nejvíce postižené byly v této meta-analýze alternující verbální fluence a odvozené měřítko ze Stroopovy zkoušky, založené na odvozeném indexu část interferenční mínus část základní (Kudlicka et al., 2011). V následujících kapitolách projdeme základní zjištění o jednotlivých deficitech v EF u PN (Dirnberger & Jahansahi, 2013).

1.3.2.1. Pozornost a vnitřní kontrola činnosti

Obecně se kognitivní deficit u PN projeví více, jestliže pacienti s PN musí spoléhat na vnitřní kontrolu činnosti, než pokud jim poskytneme vodítka, která navádí jejich pozornost (Brown & Marsden, 1988a,b). Brown a Marsden (1988a) ve své klasické studii srovnali pacienty s PN s kontrolním souborem, kdy obě skupiny dělaly úlohu na reakční čas s vodítky, která jim naznačovala, jak mají úlohu zpracovat, zatímco v druhé části obě skupiny dělaly WCST, což je zkouška, kdy subjekt nedostává žádná vodítka, vyjma zpětné vazby po přiložení karty, jak by měl činnost správně modifikovat, tj. při WCST musí subjekt zaměřit pozornost na nějaký

atribut na základě „vnitřní“ kontroly činnosti. Pacienti s PN byli významně horší ve WCST, ale ne v úloze na reakční čas s vodítky, což naznačuje, že pacienti s PN mají obtíže ve vnitřní pozornostní kontrole své psychické činnosti.

1.3.2.2. Změna nastavení (set shifting)

Změna nastavení je schopnost efektivně měnit svou činnost mezi dvěma odlišnými soubory odpovědí (Arbuthnott & Frank, 2000). První studie o změně nastavení s testem cesty (TMT) a WCST ukázaly, že pacienti s PN mají s těmito úlohami významné obtíže (Taylor & Synt-Cyr, 1995; Bezdíček, 2014g; Bezdíček et al., 2012). Další studie dále potvrdily rozdíl mezi medikovanými a nemedikovanými pacienty s PN (Cools et al., 2001; Owen et al., 1993). Pacienti s frontálními lézemi byli horší v dimenzi „odpoutání se od“ předchozího relevantního podnětu, zatímco medikovaní pacienti s PN byli horší v „přiklonění pozornosti k“ dalšímu významnému podnětu, avšak nemedikovaní pacienti s PN byli horší v obou podmínkách (Owen et al., 1993). Následně Coolsová et al. (2009) ukázali, že pacienti s PN nemusí mít problém především se změnou nastavení, ale daleko spíše se zpracováním salientních podnětů ve vzestupném (bottom-up) zpracování informace.

1.3.2.3. Plánování činnosti

Plánování činnosti lze vymezit jako schopnost identifikovat kroky a prostředky (např. podněty či nástroje), které jsou potřebné k provedení a dosažení určitého úkolu (Lezak et al., 2012). Jedná se o kognitivní proces, který vyžaduje účast celé řady dalších procesů, jako jsou konceptualizace, kontrola impulzů a zaměřená pozornost (Dirnbeger & Jahanshahi, 2013; Lezak et al., 2012). Mezi zavedená a nejpoužívanější paradigmatu měření plánování patří londýnská věž (ToL; Shallice, 1982; česká verze Michalec et al., 2014), hanojská či torontská věž (Saint-Cyr et al., 1988). Owen et al. (1998) došel pomocí testu Stockings of Cambridge/cambridgské ponožky (což je počítačová modifikace ToL z baterie CANTAB; Sahakian et al., 1988) k závěru, že de novo nemedikovaní pacienti s PN nejsou v této úloze postižení, zatímco medikovaní pacienti s PN s mírnými až těžkými projevy kognitivního deficitu u PN měli pouze delší latence odpovědí (delší úvodní čas plánování) a ti, kteří měli kognitivní deficit, měli i sníženou přesnost (počet tahů). V následné zobrazovací studii Lewis et al. (2003) prověřili soubory s průměrnou a podprůměrnou úrovní plánování v ToL a zjistili u souboru s normálním plánováním podobné aktivace v fMRI v prefrontálních a

striatálních oblastech mozku v porovnání se souborem kontrolním, zatímco v ToL podprůměrní pacienti s PN měli sníženou aktivaci v prefrontálním kortexu i striatu.

Porucha plánování u PN může mít vliv i na činnost ostatních kognitivních funkcí, jako je explicitní paměť, jak ukazují Kliegel et al. (2011). Prokázali, že časově vázaná prospektivní paměť (TBPM), druh episodické paměti, která vyžaduje plánování (formování záměru) a iniciaci záměru, je u PN významně postižená, zatímco činnosti, k nimž existují externí vodítka, zvládají pacienti s PN podstatně lépe.

1.3.2.4. Inhibice činnosti a rozhodování konfliktu

Pro studium inhibice činnosti existuje řada počítačových experimentálních úloh, jako je Simonova úloha, Eriksenův flanker task, go/no go reakční čas či stop signal task a Stroopův test (Dirnberger & Jahanshahi, 2013). Inhibice a kontrola automatizovaných odpovědí se považuje za jednu ze základních činností CE v rámci WM (Baddeley & Hitch, 1974). Pacienti s PN v těchto úlohách, jako je go/no go, stop signal task či Stroopův test celkově dosahují významně nižších výkonů ve srovnání s kontrolním souborem (Cooper et al., 1994; Obeso et al., 2011).

1.3.2.5. Úlohy na rozdělenou pozornost

Pacienti s PN tradičně selhávají v úlohách na rozdělenou pozornost, protože vyžadují zvýšené nároky na exekutivní kontrolu (Baddeley & Hitch, 1974; Norman & Shallice, 1986). Postižení pacientů s PN v úlohách na rozdělenou pozornost byla prokázána jak v motorických zkouškách (Benecke et al., 1986), tak i v kognitivních úlohách (Brown & Marsden, 1991; Brown et al., 1998).

1.3.2.6. Rozhodování

Rozhodování se chápe jako schopnost vybrat mezi dvěma a více alternativami při zvážení více možností výběru v závislosti na možných důsledcích pro chování. Úlohy používané pro tyto činnosti lze rozdělit na dvě skupiny (Brand et al., 2006): i) rozhodování s předem danou mírou rizika: účastníci jsou si vědomi přesných pravděpodobností ohledně různých možností/výsledků; ii) rozhodování za nejistoty: subjekt se musí rozhodnout, aniž by věděl, jakou přesně pravděpodobnost daný výsledek bude mít.

Pro i) se užívá často Cambridge gambling task/cambridgeský herní test (CGT), což je úloha, kdy subjekt má před sebou řadu pěti červených nebo modrých krabiček a je mu řečeno,

že pod jednu z krabiček byla umístěna značka. Subjekt je poté požádán, aby vsadil na to, zda značka je pod červenou anebo modrou krabičkou. V dalších pokusech se mění poměr červených a modrých krabiček. Při každém sázení tedy subjekt ví přesně, jaká je míra rizika asociovaná se sázkou na modré či červené krabičky a podle toho se očekává, že přizpůsobí své chování. Výsledky u PN nejsou jednoznačné, kdy Coolsová et al. (2003) našli postižení v této činnosti, pokud pacienti byli v „on“ stavu na dopaminergní medikaci, zatímco Delazerová et al. (2009) tento rozdíl neprokázala. Předpokládá se, že CGT aktivuje zejména dorzolaterální prefrontální kortex (Seguin et al., 2007).

Pro ii) se nejčastěji užívá Iowský herní test (IGT), což je úloha, kdy osoba může táhnout ze čtyř kupiček karet, které mohou vyhrát určitou částku peněz, anebo vyhrát, ale zároveň také prohrát určitou částku. Smyslem hry je, aby osoba vyhrála co nejvíce peněz (co nejméně prohrála), protože určitá kupička karet více vyhrává, zatímco jiné více ztrácí, než vyhrávají. Subjekt však nikdy předem neví, která z kupiček karet bude více vyhrávat než jiná, to se musí naučit posoudit v průběhu hry podle vlastních ztrát a zisků. Výsledky ze studií s IGT nejsou jednoznačné: pět studií s nemedikovanými a nedementními pacienty s PN nenašlo žádný významný rozdíl v IGT (Czernecki et al., 2002; Euteneuer et al., 2009; Mimura, 2006; Poletti et al., 2010; Thiel et al., 2003), zatímco tři studie ukázaly, že pacienti s PN vybrali více karet z nevýhodných kupiček na rozdíl od kontrolního souboru (Kobayakawa et al., 2008; Pagonabarraga et al., 2007; Perretta et al., 2005). Z funkčně zobrazovacího hlediska u PN bez demence dochází k nižší aktivaci putamen než u kontrol při reakci na ztrátu (prohru) a ke snížení funkční konektivity mezi pravým globus pallidus internus a levým předním gyrus cingulí u PN, zatímco u kontrol byla tato konektivita naopak zvýšená (Gescheidt et al., 2013).

1.3.3. Model poruchy paměti u Parkinsonovy nemoci

Funkce paměti je klíčovou kognitivní funkcí pro hodnocení kognitivních funkcí u člověka a hraje základní roli pro diferenciálnědiagnostické posouzení míry a profilu kognitivního deficitu u PN (Dubois et al., 2007). Řada výzkumů dokládá klíčovou roli BG, neuroanatomické struktury, která je u PN primárně poškozená, při *učení se zvykům* (habit formation), tedy význam pro rozvoj *procedurální paměti* (McDonald & White, 1993; Squire, 2004; Yin & Knowlton, 2006). Odtud též pochází koncept, že model PN s poruchou funkce BG je modelem poruchy nedeklarativní paměti oproti poruchám funkce mediálního temporálního laloku jako modelu poruchy paměti deklarativní zejména u AN (Foerde & Shohamy, 2011). Vztahy mezi BG a dalšími mozkovými strukturami, prostředkujícími různé

formy paměti, někteří výzkumníci chápou jako formu trojí disociace (k rozboru logiky disociace srov. Coltheart, 2000): jmenovitě i) *hipokampus* je struktura pro osvojení vztahů mezi podněty a událostmi „kdy a kde“; ii) *amygdala* je struktura pro osvojení způsobů chování vzhledem k podnětům s afektivními vlastnostmi a iii) *striatum* (přednostně dorzální část) je nervový systém pro formování asociací mezi stimulem a odpovědí, tzv. instrumentální učení (Balleine et al., 2009; McDonald & White, 1993).

Odtud se dostáváme k remodelování paměťové funkce BG, ke které došlo v poslední době, protože striatum jako soubor jader funkčně tvoří řadu paralelních okruhů plnících řadu motorických a kognitivních funkcí (Alexander & Crutcher, 1990; Pennartz et al., 2011). Striatum se tak dělí na: a) *dorzolaterální striatum* (DLS): prostředkuje učení se zvykům a kontrolu jejich výkonu; b) *dorzomediální striatum* (DMS): je propojené s dalšími kognitivními funkcemi a s učením se činnosti – následku (action-outcome); c) *ventrální striatum* (VS): podílí se na motivovaném chování a afektivním zpracování a vytváří tak komplexní systém zpětnovazebných *okruhů kortiko-striatalních* (Balleine et al., 2009; Everitt & Robbins, 2005; Voorn et al., 2004; Yin & Knowlton, 2006). VS dostává silné projekce z hipokampu, a nelze tedy zcela vyloučit účast BG na formování episodické paměti, tzv. *hipokampo-striatální osa*. VS tak představuje systém integrující informace z amygdaly, prefrontálního kortexu a hipokampu, aby generovalo motivační signály pro posílení chování zaměřeného na dosažení cíle (Pennartz et al., 2011). V souladu s touto evidencí o možné účasti striatálních okruhů na explicitní paměti je rovněž představa o zásadní roli prefrontálního kortexu pro kontrolu vyhledání i vybavení si z epizodické paměti a vznik autoetického vědomí (Tulving, 2002; Wheeler et al., 1997).

Pro komplexní chápání poruchy paměti u PN, která se zpravidla rozvíjí až do syndromu demence (PN-D) bychom měli mít na paměti, že na molekulární a metabolické úrovni u jisté části těchto pacientů svědčí neuropatologické nálezy nejen o tradičně přijímaném rozvoji patologického ukládání proteinu alfa-synukleinu v limbickém systému a některých částech neokortexu a progresivních deficitech v neurotransmitterovém přenosu zejména acetylcholinu a dopaminu (Emre, 2003; Rektorová, 2009; Sarter et al., 2014), ale i o paralelně probíhající alzheimerovské patologii: průkazu i) senilních neuritických plak a ii) neurofibrilárních klubek až u 40 % pacientů (Mattila et al., 2000; Sabbagh et al., 2009), které vedou na funkční úrovni primárně k významné poruše episodické či prostorové i epizodické paměti (srov. Laczó, 2009) a poruše v převodu z krátkodobé do dlouhodobé paměti (STM→LTM; pro přehled obecných mechanismů a subsystémů paměti srov. Bezdíček, 2014f).

1.3.4. Paměť u Parkinsonovy nemoci

Postižení paměti u PN se považuje za nespecifický, non-motorický projev rozvoje onemocnění, který u většiny pacientů postupně progreduje do syndromu demence (až u 78 % do osmi let od začátku onemocnění; Aarsland et al., 2003). Paměť jako komplexní kognitivní schopnost není z dnešního pohledu *unitární* konstrukt (Squire, 2004). Dle Raaijmakers-Shiffrinova modelu paměti (1981) ji můžeme rozdělit podle doby zpracování informace na krátkodobou a dlouhodobou. Dle Moscovitchova modelu paměti (Moscovitch, 1992), který vychází z Fodorovy *teorie modulů* (Fodor, 1983), na čtyři samostatně pracující paměťové komponenty: i) *nefrontální neokortikální komponenta*, která zajišťuje paměťový výkon v testech implicitní paměti; ii) *mediálně temporální/hipokampální komponenta*, která zajišťuje procesy vštípení, uložení a vyhledání v testech na explicitní episodickou paměť; iii) *frontální komponenta*, která zprostředkovává výkon v testech explicitní paměti, u nichž je zapotřebí strategie a plánování a iv) *komponenta BG*, která zajišťuje výkon v testech na sensorimotorickou a procedurální paměť. U PN jsou některé paměťové komponenty postižené, zatímco jiné jsou relativně zachovalé, jak ukážeme v následujícím přehledu jednotlivých subsystémů paměti u PN členěných dle Raaijmakers-Shiffrinova a Moscovitchova modelu (Pillon et al., 2001; pro přehled studií o poruše paměti u PN srov. Bezdíček, 2014e).

1.3.4.1. Krátkodobá paměť

Krátkodobá sluchová paměť, která se nejčastěji měří bezprostředním opakováním sekvence čísel, je u pacientů s PN obvykle nenarušená (Asso, 1969; Hietanen & Teräväinen, 1988b), a to i pacientů s PN s pozdním začátkem (Dubois et al., 1990) i chabou odpovědavostí na léčbu pomocí L-Dopa (Taylor et al., 1987), nebo syndromem demence (Huber et al., 1989). Pokud se však použijí podněty vyvolávající mezi sebou interferenci, jako je např. Petersonovo paradigma (po třech souhláskách následuje úloha na odklon pozornosti, aby se zabránilo opakování; Peterson & Peterson, 1959) či subtest Uspořádání čísel a písmen z WMS-III (pokusná osoba má za úkol uspořádat náhodnou sekvenci písmen a čísel, např. U215JBN do sekvence vzestupných čísel, poté písmen dle abecedy, tj. 125BNU), pak jejich výkon klesne a je srovnatelný s pacienty s Alzheimerovou nemocí (AN; Cooper & Sagar, 1993; Huber et al., 1989). I de novo pacienti s PN měli obtíže uspořádat čísla, zatímco jejich číselný rozsah popředu je na průměrné úrovni (Cooper et al., 1991; Stebbins et al., 1999). Tento deficit se

však zlepšil po terapii L-Dopa (avšak ne u skupiny s anticholinergní léčbou), a proto se usuzuje, že pracovní paměť by mohla být jedna z kognitivních funkcí ovlivnitelných dopaminergní modulací (Cooper et al., 1992).

Prostorová pracovní paměť se zdá být u pacientů s PN rovněž narušená (Bradley et al., 1989; Fournet et al., 1996, Morris et al., 1988, Owen et al., 1992; Pillon et al., 1998, Robertson et al., 1996). Bradley et al. (1989) předpokládá, že se jedná o poruchu visuoпростorového náčrtníku v rámci systému WM, přičemž jedna hypotéza ji vysvětluje jako deficit závislý na modalitě (Fournet et al., 1996), tj. deficit ve visuoпростorovém náčrtníku, zatímco druhá ji považuje závislou na kapacitě pozornosti a vztahuje ji k poruše EF, tj. centrální exekutivy v pracovní paměti (Brown & Marsden, 1991; Dalrymple-Alford et al., 1994; Bennett et al., 1995; Pillon et al., 1998), přičemž visuoпростorový zásobník nemusí být nutně narušen (Le Bras et al., 1999).

Narušená centrální exekutiva (CE) tak vysvětluje deficity v kapacitě pracovní paměti v řadě úloh – iniciace či udržení efektivní strategie (Malapani et al., 1994, Robertson et al., 1996) a tyto deficity mohou být vzhledem k povaze CE nezávislé na modalitě podnětů. Opačný vzorec, tedy zachovalou prostorovou s narušenou verbální pracovní paměti prokázal u de novo pacientů s PN Owen et al. (1993).

Závěrem lze zdůraznit, že deficit v pracovní paměti je prokazatelnou součástí kognitivního deficitu u PN (Siegert et al., 2008) obzvláště v pozdějších fázích onemocnění, souvisí s exekutivními procesy a že jsou to pravděpodobně fronto-striatální okruhy, které významně ovlivňují činnost pracovní paměti u člověka, ale i u primátů (Le Bras et al., 1999).

1.3.4.2. Dlouhodobá paměť

Dlouhodobá paměť je typ paměti odvislý od převodu STM→LTM (Atkinson & Shiffrin, 1968) a dělíme ji dle Grafa a Schacter (1985) na *explicitní* (odvislá od vědomého vyhledání a vybavení) a *implicitní*.

1.3.4.3. Explicitní paměť

První klinické studie o paměti u PN potvrdily, že porucha paměti je jedním z projevů kognitivního deficitu u PN (el-Awar et al., 1987; Halgin et al., 1977; Pillon et al., 1986; Pillon et al., 1991). Deficit ve vybavení je přítomen již u PN s raným začátkem (pod 60 lety věku) a významně se nemění u PN s pozdním začátkem (nad 75 let věku; Hietanen & Teräväinen, 1988a; Levin et al., 1989; Dubois et al., 1990). Poruchu explicitní paměti u PN tak nelze

interpretovat jako nespecifický důsledek normálního stárnutí (Pillon et al., 2001). Deficit ve vybavení byl pozorován i u neléčené PN, nemohl tedy být ani nespecifickým efektem dopaminergní léčby (Cooper et al., 1991; Hietanen & Teräväinen, 1986).

el-Awar et al. (1987) navrhl rozlišení podtypů poruchy paměti u PN: i) relativně srovnatelní se zdravými osobami; ii) specifické oslabení paměti; iii) celková porucha paměti. I v posledně jmenovaném podtypu lze nalézt významné odlišnosti od klasického deficitu v explicitní paměti u AN: 1) porucha krátkodobé paměti pro časový kontext je těžší u PN (Sagar et al., 1988b); 2) AN má hlubší deficity ve vybavení s oddálením a s obsahem těchto informací (Sagar et al., 1988a). Diferenciálnědiagnosticky tedy lze popsat *specifický profil poruchy paměti u PN*.

Z pohledu dělení na základní paměťové procesy (vštípení, uložení, vyhledání a vybavení; Parkin, 2001) prostředkované mediálním temporálním lalokem a hipokampální formací se explicitní paměť u PN jeví jako zachovalá v těchto procesech: 1) rekognice verbálního i zrakově-prostorového materiálu (Flowers et al., 1984; el-Awar et al., 1987; Owen et al., 1993); 2) křivka učení se jeví být srovnatelná se zdravými osobami bez ztráty informace po oddálení (Buytenhuijs et al., 1994; Faglioni et al., 1997; Massman et al., 1990; Pillon et al., 1998; Sahakian et al., 1988); 3) nápověda může u PN zvýšit paměťový výkon na normální úroveň (Pillon et al., 1993); 4) lze pozorovat disociaci mezi zachovalým záměrným učením a narušeným náhodným učením, což svědčí o vlivu pozornostních zdrojů na poruchu paměti u PN (Ivory et al., 1999).

U PN se projevuje porucha paměti „frontálního typu“ (tj. třetí komponenty v Moscovitchově modelu) zejména v testech, u nichž zapotřebí strategické plánování (Sahakian et al., 1988; Stebbins et al., 1999). Volné vybavení vyžaduje rekonstrukci epizody, které se měl subjekt naučit a tvorbu vnitřní strategie, kterou se bude řídit při vyhledání informace. Proto je u PN narušeno vybavení příběhu i párové asociace, např. subtest logická paměť z WMS-III (el-Awar et al., 1987; Halgin et al., 1977; Pillon et al., 1991; Taylor et al., 1986). Tento deficit je hlubší, pokud materiál není sémanticky organizován, jako tomu např. v RAVLT (paměťový test učení; Schmidt, 2004; česká verze Bezdicek et al., 2014; Caltagirone et al., 1989). I když úloha obsahuje implicitní organizaci sémantického materiálu, jako je tomu v CVLT (kalifornský test verbálního učení; Delis et al., 1987; česká verze Bezdicek & Preiss, 2009), dojde k horšímu učení i vybavení pondělního seznamu CVLT, dále k horšímu vybavení s nápovědou, oddálenému vybavení i rekognici (Taylor et al., 1990). Pacienti s PN pravděpodobně perseverují na externě dané strategii posloupného vybavení (seznamu slov v CVLT), místo aby využili implicitní sémantické organizace materiálu, tj.

organizace do čtyř kategorií nákupního seznamu (Buytenhuijs et al., 1994). Tento deficit se zlepšil, pokud se použije Groberové a Buschkeho techniky (1987), kdy sémantická vodítka jsou explicitní (připomíná se ona kategorie při vybavení s nápovědou, pod kterou se slovo kódovalo), ale pro odlišné nálezy srov. Chiaravalloti et al. (2014).

Zrakově-prostorová explicitní paměť si na rozdíl od explicitní verbální paměti zasloužila menší pozornost ve výzkumu PN. Postižena může být u PN zejména vizuální rekognice (Stebbins et al., 1999; Taylor et al., 1986), a to i u rozpoznávání tváří (Dewick et al., 1991). Vybavení z vizuální paměti se v řadě studií jeví jako podprůměrné oproti kontrolnímu souboru (Boller et al., 1984; Sullivan & Sagar, 1989), ale ne ve všech studiích (Giraud et al., 1997). Pravděpodobně to odvisí od typu úlohy a také fáze onemocnění PN u zkoumaných skupin.

Dlouhodobá paměť a její subsystém *episodická paměť* se zdá být u PN se syndromem demence významně postižená (Freedman et al., 1984; Leplow et al., 1997; Chiaravalloti et al., 2014), kdy míra postižení retrogradní paměti (30–40 let zpět) nemá časový gradient (je rovnoměrné směrem do minulosti) a objevuje se v ní deficit ve vyhledání (tj. s vodítky se vybavení může významně zlepšit; pro odlišné nálezy srov. Brønnick et al., 2011; Chiaravalloti et al., 2014). Zdá se, že postižení episodické paměti je přítomno již v ranějších fázích rozvoje onemocnění a zasahuje i různé subsystémy episodické paměti (Whittington et al., 2006), jako je paměť *autobiografická* (Souhay & Smith, 2013) či *prospektivní* (Costa et al., 2008; Foster et al., 2009; Katai et al., 2003, Raskin et al., 2011). Oproti tomu *sémantická paměť* se zdá být u PN bez syndromu demence zachovalá, avšak s obtížemi ve vyhledání informací sémantické povahy (Beatty et al., 1989).

V poslední době se u PN intenzivně zkoumá i tzv. *prospektivní paměť* (PP). PP lze vymezit jako *paměť na záměry*, které osoba má realizovat v budoucím čase v řádu minut, hodin či dní (McDaniel & Einstein, 2007). Výsledky nejsou jednotné, co se týče míry postižení jednotlivých subsystémů PP: Katai et al. (2003) našli větší postižení v PP vázané na událost (vzpomenout si vykonat záměr, když se objeví jistý podnět, který to připomíná) oproti PP vázané na čas (např. ve tři hodiny musím zavolat panu XY), přičemž povaha deficitu v PP vázané na událost spočívala v neschopnosti spontánně vyhledat instrukci, když se objevil kritický podnět (nikoliv v neschopnosti si zapamatovat obsah záměru). Opačný vzorec postižení PP, tedy významné postižení PP vázané na čas u PN bez demence pozoroval Costa et al. (2008). Jednota však vládne ve výkladu deficitu, kdy zdůrazňují, že se u PN bez syndromu demence jedná v případě PP o deficit ve vyhledání intence (nikoliv zapomenutí

jejího obsahu) a dávají ho do spojitosti s exekutivním deficitem (Costa et al., 2008; Foster et al., 2009; Katai et al., 2003; Raskin et al., 2011).

Závěrem lze tvrdit o deficitu v explicitní paměti u PN, že všechny paměťové úlohy, které jsou citlivé dysfunkci frontálních laloků (tj. jsou závislé na spontánní tvorbě efektivní strategie, jak se daný materiál učit), byly u PN podprůměrné ve srovnání s kontrolním souborem (pro přehled studií srov. Pillon et al., 2001). Existuje totiž korelace mezi mírou poruchy paměti a exekutivní dysfunkcí (Cooper & Sagar, 1993; Pillon et al., 1993), a jestliže se kovarioval paměťový výkon s výkony v exekutivních testech (statisticky odečítal jejich vliv), tak se u PN bez syndromu demence výkon v paměti nelišil od kontrol (Bondi & Kaszniak, 1991). Dále míra paměťového deficitu obecně souvisí s délkou a průběhem onemocnění PN (Owen et al., 1993). Paměťový deficit u raných fází PN spočívá tedy v narušení základních mechanismů pro alokaci pozornostních zdrojů při nepřítomnosti explicitních externích vodítek, což vede k *profilu poruchy paměti „frontálního“ typu* (pro odlišné ojetí srov. Brønneck et al., 2011; Chiaravalloti et al., 2014). Někteří autoři přidávají poruchu paměti „hipokampálního“ typu, která se dle nich ale rozvíjí až v pozdních fázích PN zejména u PN se syndromem demence (Owen et al., 1993; Pillon et al., 2001), ale z nejnovějších výzkumů i dříve (Brønneck et al., 2011; Chiaravalloti et al., 2014). K vyšetření a validaci testu na PN pro českou populaci srov. cíl 7. (kap. III).

V současné době pobíhá také intenzivně výzkum hypotézy o tzv. deficitu ve vyhledání z explicitní paměti (*retrieval failure hypothesis*; Whittington et al., 2000): paměťové deficity byly v minulosti tradičně přičítány zejména neschopnosti pacientů s PN vyhledat tyto informace v LTM (což souviselo s častým DS u těchto pacientů a poruchou paměti „frontálního typu“). Nicméně v současné době přibývá důkazů o vážných poruchách procesu vštípení (křivka učení), ale i uložení (oddálené vybavení) i v raných fázích PN bez syndromu demence (Chiaravalloti et al., 2014; Brønneck et al., 2011).

1.3.4.4. Implicitní paměť

Evidenci o více subsystémech implicitní paměti podal Heindel et al. (1989) a dokládá ji u PN též jednosměrná disociace, např. mezi poruchou chůze a jízdou na kole (Snijders & Bloem, 2010). Procedurální učení a paměť se tradičně chápe jako druh paměti odvislý od integrity BG (Graybiel, 1998) a klíčovou roli hraje nucleus caudatus (Martone et al., 1984). Tento druh paměti je proto uchován při těžké anterográdní amnézii (viz případ H. M., Milner et al., 1968) a AN (Knopman & Nissen, 1987), zatímco deficit v procedurálním učení a paměti byl nalezen

u nedementních pacientů s PN v řadě studií (Bondi & Kaszniak, 1991; Saint-Cyr, et al., 1988; pro přehled srov. Pillon et al., 2001).

Procedurální paměť u PN zkoumal Doyon et al. (1998) na základě seriálního reakčního času (SRT): tato úloha vyžaduje prostorový reakční čas se čtyřmi možnostmi volby. V prvním bloku jsou pokusy prezentovány v náhodném pořadí. Další čtyři bloky zahrnují sekvence z prvního bloku, o nichž subjekt neví, že se opakují. Zdraví participanti projevují redukci v SRT, ale v posledním bloku, kdy jsou pokusy opět v náhodném pořadí, dojde ke zvýšení SRT na výchozí úroveň, aby se prokázalo, že nejde o nespecifický efekt nácviku, nýbrž o implicitní učení. SRT je u PN poškozený, ale pouze u delších sekvencí (10–12 položek) a zejména u pacientů s exekutivním deficitem (Doyon et al., 1998). Podle těchto autorů hraje striatum kritickou roli nejen pro naučení se této zrakově-motorické sekvenci v SRT, ale i v dlouhodobém uložení této dovednosti. Jako neurobiologický základ zdůrazňují integritu mozečku a striata (nikoliv fontálních laloků).

Dalším důležitým paradigmatem pro testování implicitní paměti u PN je hanojská věž (srov. 1.9.). Výkon v torontské věži (verze hanojské věže) byl u 3diskového řešení v rámci průměru, avšak významně narušený u 4diskových řešení. Pacienti s PN sice projevovali známky procedurálního učení, ale byli méně přesní než kontrolní soubor s jasnými znaky, že nejsou schopni se naučit „mentální set“ (Saint-Cyr et al., 1988). K podobným výsledkům u implicitního učení se novým manuálním dovednostem došel Frith et al. (1986).

Priming, klasické paradigma pro výzkum implicitní paměti, které se definuje jako časově omezená facilitace výkonu v důsledku předchozí zkušenosti s těmito podněty. Priming je odvislý od integrity posteriorních neokortikálních oblastí (Tulving & Schacter, 1990). U AN je postižen, ale nikoliv u amnestického syndromu. V případě úlohy doplnění slova (word stem completion task), kdy subjekt nejprve vidí kritické slovo, poté je požádán, aby neúplné slovo, e.g. P_PR_K_ doplnil, až se mu objeví znovu. Priming u pacientů s PN bez syndromu demence se jeví jako srovnatelný s kontrolním souborem (Bondi & Kaszniak, 1991; Heindel et al., 1989).

1.3.5. Zrakově prostorové funkce u Parkinsonovy nemoci

Z pohledu kognitivní psychologie všechno zpracování informace probíhá v prostoru a aktivuje zrakově-prostorové funkce (Newcombe & Ratcliffe, 1989). V této kapitole však omezíme diskusi na schopnost posouzení relativní pozice a vzdálenosti dvou a více bodů či objektů v prostoru a schopnost integrace těchto podnětů do určité koherentní mentální reprezentace o zrakově-prostorových vztazích (Benton & Tranel, 1993).

O roli BG ve zpracování zrakově-prostorových informací vypovídají již studie na laboratorních potkanech a primátech, kteří po lézích BG mají horší výkon v úlohách se silnou zrakově-prostorovou komponentnou, jako jsou víceramenná bludiště (Thompson, 1974). Proctorová (později Bowenová) byla pravděpodobně první, která po lézi nucleus caudatus pozorovala izolovaný zrakově-prostorový deficit u primátů (Bowen, 1969), ale i u pacientů s PN (Proctor et al., 1964). Pravděpodobně metodologicky nejlépe ošetřený výzkum o zrakově-prostorových funkcích (Z-P) u PN provedl Boller et al. (1984), který minimalizoval vliv motorické komponenty na Z-P funkce tím, že pacienti pouze ukazovali odpovědi ano/ne a Z-P úlohy rozdělil od jednoduchých po komplexní. Pacienti s PN měli významné potížení Z-P funkcí jak ve zrakově-motorických, tak ve zrakově-prostorových úlohách. Tento Z-P deficit nebyl důsledkem celkové kognitivní deteriorace, protože pacienti s PN podávali normální výkon v testech inteligence (pro přehled studií kongruentních s deficitem ve Z-P funkcích srov. Pillon et al., 2001).

Odlisný názor zastupují jiní vlivní výzkumníci, kteří nenašli deficit ve Z-P funkcích u PN (Brown & Marsden, 1986; Della Sala et al., 1986; Stelmach et al., 1989; Taylor et al., 1987). Vysvětlení nekongruence těchto studií s předchozími spočívá v odlišném metodologickém přístupu, v odlišných testech na Z-P funkce, kde neexistuje shoda na některé základní úloze, a také pravděpodobně v odlišné míře kognitivního deficitu u zkoumaných skupin pacientů s PN, proto Brown a Marsden (1986) odmítají hypotézu o celkovém deficitu ve Z-P funkcích u PN (pro přehled studií zastávajících tuto pozici srov. Pillon et al., 2001).

Zajímavé řešení poskytuje studie Ogdenové et al. (1990), která u pacientů s PN a bez kognitivního deficitu zjistila, že jejich výkon ve zkouškách na Z-P funkce je podprůměrný, pokud tyto úlohy obsahovaly komponenty, které vyžadovaly plánování a sekvencování činnosti. Tento výzkum vhodně doplňuje studie Bondiho et al. (1993), který ve studii, která použila jak Z-P úlohy, tak úlohy na EF, že deficit ve Z-P funkcích vymizí, jakmile se jako kovariáta do výkonu zahrne výkon v testech na EF.

Závěrem lze shrnout, že defici ve Z-P funkcích pozorovaný u PN není pravděpodobně obecným deficitem ve Z-P funkcích, nýbrž souvisí se snížením zdrojů centrálního zpracování informace, jak je konceptualizoval v podobě CE v systému pracovní paměti Baddeley a Hitch (1974) nebo v podobě SAS Norman a Shallice (1986).

1.3.6. Řečové funkce u Parkinsonovy nemoci

J. Parkinson (1817) ve svém původním popisu PN uvádí, že „řeč je často přerušovaná“. U pokročilé PN je řečová produkce často chudá a v některých případech se objevuje afonie

(ztráta hlasu/fonačního proudu) a anartrie (omezení artikulačních schopností s vynecháváním hlásek). Mezi další odchylky v řeči u PN počítáme redukci ve variabilitě výšky tónů a hlasitosti, redukováná hlasitost a snížené intonační parametry pro tvorbu přízvuku (Pillon et al., 2001). Tyto deficity mohou být velmi rané, protože Rusz et al. (2011) zjistili, že až 78 % de novo nezaléčených pacient s PN mělo nějakou poruchu vokalizace, přesněji poruchu artikulace některých samohlásek, aniž by trpěli anartrií (Rusz et al., 2013).

Hypokinetická dysartrie, která typicky charakterizuje poruchu řeči u PN, může být často doprovázena projevy, jako je tachyfermie (akcelerovaná řeč), nebo palilálie (kompulzivní opakování slov či frází; Boller et al., 1975). Experimentální práce prokázaly, že dysartrie je propojena se ztrátou kontroly nad respirací a s rigiditou faciálních, orálních a faryngeálních svalů (Luchsinger & Arnold, 1965). Dysprozódie u hypokinetické dysartrie u PN není na rozdíl od dysprozódie u kortikálních lézí doprovázena ztrátou porozumění prozódii slyšené řeči, a tedy pravděpodobně není provázána s poškozením sémantických a lingvistických znalostí, ale je spíše poruchou motorické kontroly (Darkins et al., 1988).

S hypotézou relativně nepoškozených sémantických a lingvistických znalostí u PN jde ruku v ruce i zjištění o průměrném pojmenování v BNT (Freedman et al., 1984) nebo v Peabodském testu porozumění obrázkům (Bayles & Tomoeda, 1983). Avšak výsledky těchto studií nejsou konzistentní, jiní autoři uvádí deficity v pojmenování (Beatty & Monzon, 1989), dokonce i u pacientů bez syndromu demence (Matison et al., 1982). Nicméně tyto pacienti mají významný zisk ze sémantické a fonetické nápovědy, a proto tento jev Matison et al. (1982) pojmenovali jako anomie ve slovní produkci doprovázená fenoménem „mít něco na jazyku“ (ToT; Brown & McNeill, 1966). Pacienti s PN jsou dále postiženi v doplňování vět a porozumění syntakticky komplexním konstrukcím (Grossman et al., 1992). Zajímavá je z tohoto pohledu studie Cummingse et al. (1988), který porovnal tři skupiny pacientů: PD bez demence, PN-D s výkony v MMSE mezi 12–24 body) a pacienty s AN (s průměrným výkonem v MMSE = 17,9). Vyšetřil je pomocí BDAE (Goodglass & Kaplan, 1976) a WAB (Kerstesz, 1979). Nedementní pacienti s PN projeví významné odchylky ve dvou úlohách: spontánní řeč a porozumění komplexním příkazům.

Závěrem lze říci, že pacienti s PN-D mají řečové deficity v řadě oblastí: pojmenování, porozumění textu, opakování s hraničními poruchami ve čtení. Nicméně tyto deficity v řeči se mohou významně lišit v závislosti na míře celkového postižení kognitivních funkcí při relativně zachovalých sémantických znalostech.

1.4. Historie výzkumu kognitivních funkcí u Parkinsonovy nemoci

Ve svém proslulém eseji J. Parkinson výslovně uvádí o kognitivních funkcích u „paralysis agitans“: „[...] the senses and intellects being uninjured.“ (Parkinson, 1817/2002, p. 223). Tento náhled po něm převzal i slavný francouzský neurolog J. M. Charcot (Charcot, 1877; Goetz, 2008). Dlouhou dobu se proto PN považovala za relativně homogenní klinickou jednotku, co se týče prezentace non-motorických symptomů, klinického průběhu, ale i jejich neuropatologie. V poslední době se však ukazuje, že PN je značně heterogenní jednotka nejen ohledně své neuropatologie (Zetusi et al., 1985; Thenganatt & Jankovic; 2014), ale potažmo i projevů kognitivních (Pillon et al., 2001). V následujících kapitolách bychom rádi popsali základní změny kognitivních funkcí u PN, jakož i jejich nosologickou konceptualizaci v podobě mírné kognitivní oruchy u PN (PN-MKP) a syndromu demence u PN (PN-D).

1.5. Spektrum poruch kognitivních funkcí u Parkinsonovy nemoci

Kognitivní funkce u PN představují diagnostickou výzvu, protože vysoká variabilita v kognitivní výkonnosti je závislá na míře rozvoje patofyziologického postižení CNS u tohoto onemocnění. Nelze u všech pacientů očekávat, že jejich kognitivní funkce budou a priori postižené. Z dostupné literatury tak můžeme mluvit o „hypotéze duálního syndromu“ (Robbins & Cools, 2014, Kehagia et al., 2010) a „non-lineárním“ průběhu onemocnění (Rektorova et al., 2014) vedoucí ke kognitivnímu deficitu u PN: jeden zahrnuje fronto-striatální deficit modulovaný deplecí dopaminu, druhý, více posteriorní kortikální syndrom (srov. kap. 1.8.), který pravděpodobně souvisí s rozvojem patologie s LT a patologických změn podobných jako u AN. Můžeme pak na funkční úrovni mluvit o spektru kognitivních funkcí a jejich postižení u PN na rozdílných úrovních kognitivní výkonnosti (PN bez kognitivního deficitu, s mírnou kognitivní poruchou a se syndromem demence), jak analyzujeme v následujících třech kapitolách.

1.6. Parkinsonova nemoc bez kognitivního deficitu

V nejnovější reprezentativní transverzální studii o PN-MKP od Yarnallové et al. (2014) bylo z celkem 682 pacientů selektováno dle kritérií UK PD Brain Bank Criteria (Hughes et al., 1992) 219 pacientů s idiopatickou PN a neuropsychologicky vyšetřeno dle standardních kritérií pro PN-MKP na úrovni II (pro českou formulaci kritérií PN-MKP na úrovni II srov. Bezdiček et al., 2014b; Litvan et al., 2012). Z toho 67,5 % nesplňovalo kritéria pro PN-MKP (tj. z kognitivního hlediska nejméně ve dvou testech skóre $< -1,5$ SD dle standardních

diagnostických kritérií pro PN-MKP; Litvan et al, 2012) a lze charakterizovat tuto podskupinu jako Parkinsonovu nemoc bez kognitivního deficitu (PN-BD).

Obdobně v první fázi longitudinální studie Williamsové-Grayové et al. (2007), kdy ještě nebyla formulována standardní kritéria pro PN-MKP (srov. Litvan et al., 2012), tak 48 % pacientů z kohorty 159 pacientů s pravděpodobnou idiopatickou PN nebylo postiženo ani v jednom z testů v neuropsychologické baterii.

Za rizikové faktory u osob s PN na počátku onemocnění bez známek kognitivního deficitu s vysokým rizikem rozvoje kognitivního deficitu do stádia PN-MKP či PN-D se považují: vyšší míra „AD-like“ atrofie (atrofie hipokampu a temporo-parietálního kortexu) podobně jako u Alzheimerovy nemoci (AN) na strukturálním MRI obraze (Weintraub et al., 2012), nižší hladiny beta-amyloidu 1–42 (A β 42) v mozkomíšním moku (CSF; Siderowf et al., 2010).

Souhrnně lze říci, že v době klinické diagnózy dle výše uvedených studií zpravidla dvě třetiny až jedna polovina de novo pacientů s PN neprojevuje v testech kognitivních funkcí odchylky od průměrné výkonnosti, které by překračovaly hranici -1,5 SD či vyšší od průměru referenční skupiny či věkově vázané kohorty zdravých osob. Mohli bychom tak mluvit o tzv. kognitivním spektru u PN (Litvan et al., 2012), protože se nám kognitivní výkonnost rozděluje minimálně do tří odlišitelných skupin kognitivní výkonnosti, která je definována psychometricky na základě výkonových testů: i) PN bez kognitivního deficitu (PN-BD), ii) PN s mírnou kognitivní poruchou (PN-MKP) a iii) PN se syndromem demence (PN-D), které dle zobrazovacích ad. studií pravděpodobně korelují s patologickým rozvojem postižení mozku u PN.

1.7. Mírná kognitivní porucha: neuropsychologické aspekty

Původní koncept mírné kognitivní poruchy (MKP), které poprvé vytvořil Flicker a kolegové (Flicker et al., 1991) a začala používat skupina výzkumníků z Mayovy kliniky (Smith et al., 1996; Petersen et al., 1999), byl později rozvinut R. Petersenem pro popis stádia předcházejícímu syndromu demence u AN (Petersen et al., 1999; Petersen et al., 2001). Poté byl rozvinut do podoby hypotetické diagnostické jednotky předcházející nejen AN, ale obecně všechna neurodegenerativní i vaskulární onemocnění mozku, než se rozvinou do stádia syndromu demence (Petersen, 2004; Dubois et al., 2007). Toto pojetí našlo své reálné nosologické vyjádření v 5. revisi DSM-V (2013), nicméně ve vymezení kritérií MKP nevládne jednota (Clark et al., 2013). MKP se chápe jako stádium mezi normálním stárnutím a syndromem demence, přičemž může být jedním ze znaků přechodu do syndromu demence u

PN (Litvan et al., 2011; Nikolai et al., 2012; Petersen et al., 2001). Konvenční diagnostická vodítka pro MKP podává tab. 2.

Tabulka 4. Diagnostická kritéria mírné kognitivní poruchy dle Petersena a Morrise (2005)

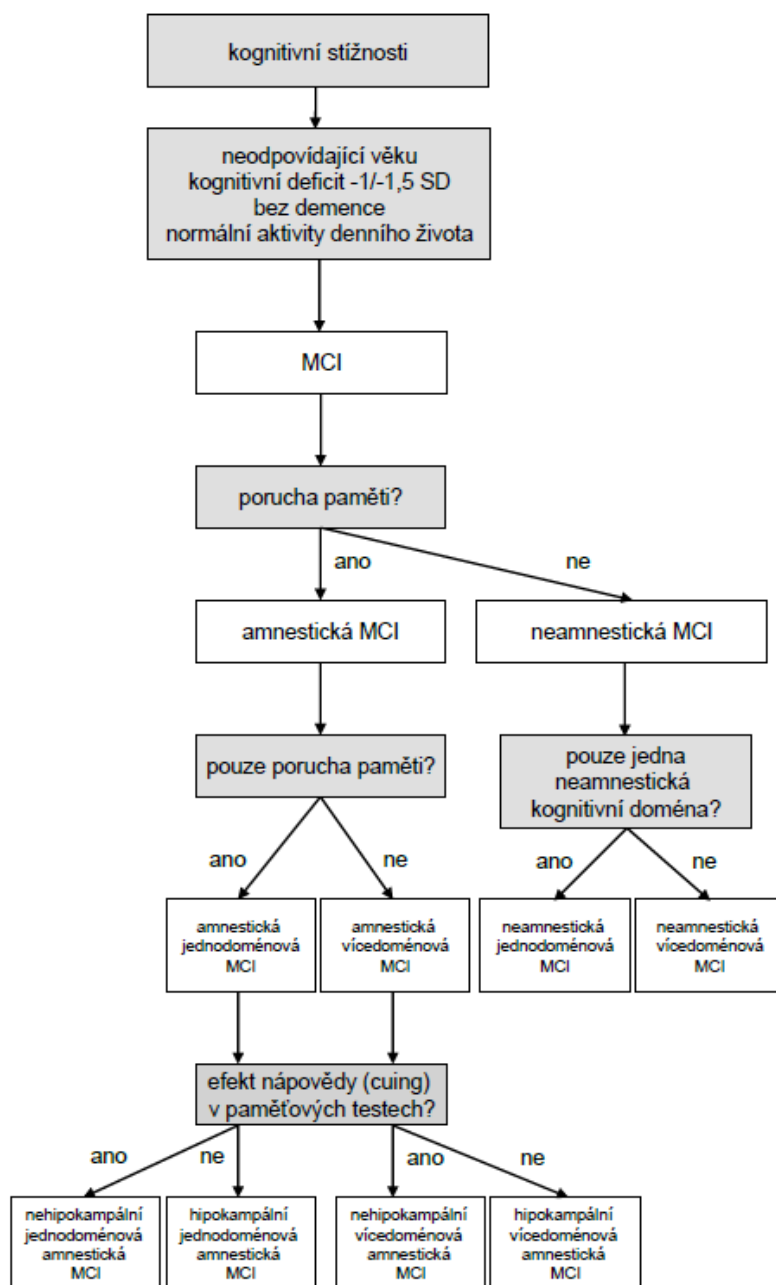
subjektivní stížnost na paměť a jiné kognitivní schopnosti (dle sebeposouzení), pokud možno podpořená od pečovatele
porucha paměti a jiných kognitivních funkcí vzhledem k věku a vzdělání
zachovalá celková kognitivní výkonnost
zachovalé aktivity denního života
bez syndromu demence

Legenda: Toto je příklad tzv. „typických“ kritérií, která jsou v současné době pravděpodobně nejčastěji používána. Existuje však pět různých systémů kritérií pro diagnostiku MKP, která jsou v současné době aplikována ve studiích o MKP (srov. Jak et al., 2009).

Základním záměrem konceptu MKP je identifikace osob se zvýšeným rizikem přechodu do syndromu demence (Dubois et al., 2007; Nikolai et al., 2012; Laczó, 2009; Petersen et al., 2001). Tato identifikace umožní včasnou léčbu u osob s vysokou mírou rizika přechodu do syndromu demence, a tím snížení nároků na pečovatele (Tuokko & McDowell, 2006).

Neuropsychologická diagnostika hraje při vymezení a klasifikaci typů MKP a jeho odlišení od projevů normálního stárnutí (srov. bod 2 v tab. 4) nepostradatelnou roli (Nikolai et al., 2012). Nověji se podle převažující narušené kognitivní domény rozlišuje MKP amnestická (s progresí do Alzheimerovy nemoci) a neamnestická (předchází rozvoji dalších typů demencí; Petersen & Morris, 2005). Pro diagnostický algoritmus rozlišení MKP od projevů normálního stárnutí a pro klasifikaci MKP na různé typy srov. graf 1.

Graf 1. Diagnostický algoritmus a klasifikace typů MKP dle Nikolaie et al. (2012)



Legenda: Tento diagnostický algoritmus MKP vychází z algoritmů Petersena (1999) a Petersena a Morrise (2005) a je rozšířen o přínos Duboise a Alberta (2004) ohledně dělení paměťového postižení na hipokampální a nehipokampální.

Přestože se MKP považuje za rizikový faktor rozvoje nejčastěji AN, tak řada osob diagnostikovaných jako MKP zůstává výkonnostně stabilní a neprogreduje dále do syndromu demence, nebo progreduje, ale do syndromu demence jiného typu, např. vaskulární demence (Michell & Shiri-Feshki, 2009), anebo se v kognitivních testech dokonce zlepší (Loewenstein et al., 2009). Clarková et al. (2013) tyto různé výsledky přičítá několika faktorům, jako jsou odlišnost definic MKP, rozdílnost klinických a výzkumných vyšetřovacích protokolů, jejichž výsledkem jsou značně rozdílné odhady prevalence a odhadu roční progresy MKP (Ganguli et al., 2011; Jak et al., 2009; Luck et al., 2010). Nedávný přehled populačních studií uvádí široké rozpětí incidence (21,5–71,3 na 1000 osob/rok i prevalence (3–42 %) MKP (Ward et al., 2012).

Mezi základní faktory, které se mohou v definici MKP lišit, se počítají cut-off skóry (hraniční hodnoty) pro hranici kognitivního deficitu dle věkově či vzděláním vázaných normativních hodnot, které mezi studii variují mezi -1 SD, 1,96, -2 až -2,5 SD (Bickel et al., 2006; Busse et al., 2006; Delano-Wood et al., 2008, 2009; Eppig et al., 2012; Goldman et al., 2012; Libon et al., 2010, 2011; Manly et al., 2008). Jiná studie zase zavedla různé cut-off skóry pro odlišné typy MKP (Zanetti et al., 2006) nebo kombinaci klinického úsudku podpořeného psychometrickými údaji (Smith et al., 2006; Heaton et al., 1991; Heaton et al., 2004). Dále řada neuropsychologických testů vede k široké paletě měřítek založených buď na testech celkové kognitivní výkonnosti, jako je Mini-Mental State Examination (MMSE, Folstein et al., 2001) či MoCA (Nasreddine et al., 2005), nebo založených na měřítkách komplexní neuropsychologické baterie, kdy se přístup liší zejména v počtu použitých měřítek (jedno či více) pro danou kognitivní funkci a v počtu měřených kognitivních funkcí (paměťové, exekutivní, řečové, zrakově-prostorové a pozornostní funkce; Grundman et al., 2004; Rountree et al., 2007). Dále se ve studiích liší počet skóru, které jsou podprůměrné, aby bylo možné diagnostikovat MKP. Některé studie vyžadují pouze jeden podprůměrný skór. Např. Loewenstein et al. (2009) ukazuje, že pokud použijeme pouze jeden test pro diagnózu amnestické MKP, pak se zlepšilo 56 % osob, 25 % zůstalo stabilních a 19 % se zhoršilo za dobu dvou až tří let prospektivního sledování, avšak pokud jsme vzali dva podprůměrné skóry pro danou kognitivní funkci jako kritérium MKP, pak se z těchto osob nezlepšil nikdo, 50 % zůstalo stabilních a 50 % se za stejnou dobu zhoršilo. Další studie ukazuje, že počet osob klasifikovaných jako PN-MKP se liší podle toho, zda zařadíme odhad poklesu výkonu o $>-1,5$ SD od premorbidní výkonnosti (Marras et al., 2013).

Neuropsychologická diagnostika hraje ve vymezení MKP podstatnou roli, jak ukazuje srovnání tzv. konvenčních (Petersenových/Winbladových kritérií; Winblad et al., 2004) pro

MKP a empiricky odvozených diagnostických kritérií (Jak et al., 2009). Formulace nejen obecných diagnostických kritérií MKP, ale i specifických pro danou nozologickou jednotku, např. mírné kognitivní poruchy u Alzheimerovy nemoci tzv. „MCI due to AD“ (mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease; Albert et al., 2011) či Parkinsonovy nemoci (PN-MKP; Litvan et al., 2012) se v posledních letech dynamicky rozvíjí.

Souhrnně lze říci, že MKP je značně heterogenní klinický konstrukt (Libon et al., 2010), jehož standardní protokoly pro neuropsychologická měřítka byly vyvinuty relativně nedávno, jako je tomu např. u PN-MKP (Litvan et al., 2012), jejichž validace je zatím nedostatečná (Biundo et al., 2013; Broeders et al., 2013; Geurtsen et al., 2014; Goldman et al., 2012, Marras et al., 2013; Yarnall et al., 2014) a zůstává budoucím výzkumným úkolem. Průkaz objektivního deficitu ve výkonových testech, tedy komponenty, která hraje významnou roli pro klasifikaci typů MKP, je dosud jednou z nejhůře definovaných proměnných v diagnóze MKP. Nedostatek v obecně akceptovaných kritériích MKP a velký rozsah přístupů (minimálně pěti: historická, typická, souhrnná, liberální a konzervativní kritéria k vyšetření MKP; Jak et al., 2009) patrně vedl v dosud provedených studiích k velmi různorodým mírám prevalence, incidence i ročního přechodu (konverze) do syndromu demence.

1.7.1. Mírná kognitivní porucha u Parkinsonovy nemoci

PN-MKP vychází z předpokladu primárního průkazu idiopatické PN dle kritérií UK PD Brain Bank Criteria (Hughes et al., 1992), na něž navazuje standardní neuropsychologická baterie pro PN-MKP pro celkové zhodnocení struktury kognitivní výkonnosti konkrétního pacienta a klasifikaci typu MKP (Litvan et al., 2012). Vychází z předchozího konsensu řady odborníků na neuropsychologii PN a testové vyšetření kognitivních funkcí u PN (Litvan et al., 2011; Tröster, 2011).

V současné době se u PN-MKP rozlišuje tzv. první či základní úroveň (Level I) vyšetření kognitivní výkonnosti, která je orientační a neumožňuje detailní rozlišení typů PN-MKP, zatímco druhá úroveň (Level II) zahrnuje komplexní neuropsychologické vyšetření (pro výčet standardních kritérií PN-MKP srov. tab. 3). Druhá úroveň doporučuje konkrétní testy pro vyšetření kognitivního deficitu u PN-MKP (srov. kap. o vyšetření PN-MKP; 1.9.1.). Pro každou doménu se vyžaduje algoritmus, kdy by měly být použity z doporučených testů libovolné právě dva testy (ne více či méně), pokud deficit spočívá pouze v jedné kognitivní funkci, pak by odchylka v aktuálním výkonu měla být prokazatelná minimálně ve dvou měřících pro stejnou kognitivní funkci, tj. např. v paměti pro měřítka verbální i vizuální

(Litvan et al., 2012). O PN-MKP se jedná, pokud je výkon v rozmezí -1 až -2 SD od průměru dané referenční skupiny bez poruchy aktivit denního života (ADL; Giovanetti et al., 2012), přestože pacienti s PN-MKP již mohou mít mírné odchylky v IADL (Pirogovsky et al., 2014).

Tabulka 5. Standardní diagnostická kritéria pro mírnou kognitivní poruchu u Parkinsonovy nemoci

<p>I. Kritéria pro zařazení</p> <ul style="list-style-type: none">• Diagnóza PN založená na UK PD Brain Bank Criteria.• Postupný pokles kognitivní výkonnosti v rámci zavedené diagnózy PN, který uvádí buď pacient, anebo pečovatel, anebo pozorovatelný klinikem.• Kognitivní deficity lze prokázat testovým neuropsychologickým vyšetřením globální škálou kognitivní výkonnosti (specifikované v sekci III [1]).• Kognitivní deficity nejsou takové, aby významně omezovaly funkční nezávislost, i když jemné obtíže v komplexních úlohách lze pozorovat.
<p>II. Kritéria pro vyřazení</p> <ul style="list-style-type: none">• Diagnóza Parkinsonovy nemoci a syndromu demence (PN-D), která je založená na kritériích MDS Task Force [2,7].• Jiné primární vysvětlení pro kognitivní deficit (tj. delirium, CMP, depresivní porucha, metabolická nerovnováha, efekt medikace, kraniotrauma atd.).• Jiné komorbidity asociované s PN (tj. úzkostné a depresivní stavy, nadměrná denní spavost nebo psychóza), které dle názoru klinika významně ovlivňují výsledky psychologického testování.
<p>III. Specifická kritéria pro PN-MKP (úroveň I a II)</p> <p>A. Úroveň I (skrining)</p> <ul style="list-style-type: none">• Kognitivní deficit na škále celkové kognitivní výkonnosti, která byla validována pro užití na PN nebo• kognitivní deficit nejméně ve dvou testech, pokud je vyšetření provedeno zkrácenou baterií (tj. tato baterie neobsahuje vždy dva testy pro každou z pěti kognitivních funkcí, anebo je vyšetřeno méně než pět kognitivních funkcí). <p>B. Úroveň II (komplexní vyšetření)</p> <ul style="list-style-type: none">• Neuropsychologické vyšetření obsahuje dva testy pro každou kognitivní funkci (tj. 1. pozornost a pracovní paměť, 2. exekutivní funkce, 3. řečové funkce, 4. paměťové funkce, 5.

zrakově-prostorové funkce).

- Kognitivní deficit se projevuje nejméně ve dvou neuropsychologických testech, a to buď minimálně dvěma podprůměrnými testy v jedné kognitivní funkci, anebo jedním podprůměrným testem minimálně ve dvou různých kognitivních funkcích.
- Deficit v neuropsychologických testech lze prokázat:
 - výkonem pod -1 až -2 SD ve srovnání s referenční normativní skupinou,
 - nebo signifikantním úpadkem výkonu prokazatelným opakovaným kognitivním vyšetřením, anebo signifikantním úpadkem výkonu oproti odhadované premorbidní kognitivní výkonnosti.

IV. Klasifikace typů PN-MKP

(volitelná, vyžaduje minimálně dva testy pro každou z pěti kognitivních funkcí (tj. vždy úroveň II), je však velmi doporučována pro výzkumné účely)

- *PN-MKP jednodoménová* – kognitivní deficit prokazatelný ve dvou testech v rámci jedné kognitivní funkce (nutno uvést konkrétní postiženou kognitivní funkci) současně při nepostižení funkcí zbývajících, nebo
- *PN-MKP vícedoménová* – kognitivní deficit prokazatelný minimálně v jednom testu v rámci dvou a více kognitivních funkcích (nutno uvést konkrétní postižené kognitivní funkce).

Legenda: Přehled respektuje základní klasifikaci MKP od Petersena a Morrise (2005; srov. 1.7., graf 1.), pouze ji standardizuje pro vyšetření kognitivních funkcí u PN včetně přesného algoritmu pro neuropsychologickou diagnostiku (bod B., úroveň II; Litvan et al., 2012; Bezdíček et al., 2014b).

Validace i aplikace těchto kritérií již proběhla (Geurtsen et al., 2014) a v současné době probíhá multicentrická analýza dat dle takto vymezených kritérií: databáze zahrnuje více než 5500 pacientů s PN, z nichž 89 % je sledováno longitudinálně. K nim lze přiřadit ca. 1700 osob z kontrolního souboru pro porovnání. Na úrovni II se podařilo získat multicentricky data od ca. 1600 pacientů s PN, z nichž ca. 75 % je sledováno longitudinálně po jednom či dvou letech, 308 pacientů je sledováno pěti let a více než 120 pacientů déle než osm let (Geurtsen et al., 2014; první formulace v českém prostředí srov. Bezdíček et al., 2014b).

Z již provedených pěti studií o PN-MKP, které použily standardní kritéria PN-MKP (Broeders et al., 2013; Goldman et al., 2012; Marras et al., 2013; Pedersen et al., 2013; Yarnall et al., 2014) uveďme alespoň jejich základní zjištění: Pedersen et al. (2013) užil kritéria PN-MKP na úrovni I, jako cut-off -1,5 SD a vyšetřil celkem 182 pacientů s PN a

dobou trvání 2,3 roku od diagnózy PN. Po 1 roce sledování vyšetřil 178 a po 3 letech 167 pacientů. Na počátku výzkumu splňovalo kritéria PN-MKP 20,3 % pacientů a měli následující charakteristiky oproti skupině PN-BD: byli významně starší, nižší úroveň vzdělání, delší dobu trvání nemoci, vyšší skóry v Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), vyšší rating ve škále Hoehnové a Yahra (HY), nižší MMSE. 27 % pacientů s PN-MKP konvertovalo za tři roky do PN-D, zatímco z PN-BD konvertovalo do PN-D pouze 0,7 %. Nicméně rekonverze z PN-MKP do PN-BD byla na podobné úrovni jako konverze: 21,6 % na počátku do 3 let a 19,4 % od jednoho roku do tří let, avšak z PN-MKP na počátku a po jednom roce 45,5 % konvertovalo do PN-D, a pouze 9,1 % rekonvertovalo do PN-BD. Mezi těmi, co konvertovali do PN-D a těmi, co nekonvertovali, se významně lišily věk a zkoušky na pozornost, jako je Stroopův test a verbální paměť (CVLT-II bezprostřední i oddálené volné vybavení). Protože soubor nebyl vyšetřen na úrovni II, je možné, že některé deficity byly opomenuty, a tím i snížena prevalence PN-MKP.

Oproti tomu Broeders et al. (2013) použili u 123 pacientů s PN kritéria PN-MKP na úrovni II a jako cut-off -1,5 SD od průměru příslušné referenční skupiny. Po třech letech vyšetřili 97 pacientů a 73 po 5 letech. Ze 123 pacientů na počátku splnilo kritéria PN-MKP 35,0 %, po třech letech 48,5 % a 9,3 % konvertovalo do PN-D, po pěti letech 38,4 % mělo PN-MKP a 23,3 % PN-D. Tato čísla však mohou být nižší vzhledem k faktu, že došlo k úbytku (attrition) počtu osob od počátku studie po pěti letech (jednalo se zejména o nejvíce kognitivně postižené případy s PN). Míra rekonverze z PN-MKP do PN-BD po třech letech 9,3 % a 6,4 % od tří do pěti let sledování. Z typů MKP se nejvíce vyskytovala vícedoménová MKP 65,1 % na počátku, 63,8 % po třech letech, 42,9 % po pěti letech.

Marrasová et al. (2013) udělala transverzální studii a zkoumala frekvenci a typy MKP u PN-MKP na kohortě 139 pacientů s PN (průměrná doba nemoci 5,2 roku). Použila kritéria PN-MKP na úrovni II a cut-off -1,5 SD od příslušné referenční skupiny. 33 % souboru mělo PN-MKP a z této podskupiny 93 % mělo vícedoménovou MKP. Dále zjistila, že k navýšení frekvence PN-MKP v souboru vede vyloučení kritéria, že pacienti s PN-MKP musí mít subjektivní stížnost na paměť či jiné kognitivní funkce, anebo pokud vzala v úvahu pokles výkonu v porovnání s premorbidní kognitivní výkonností (měřenou čtecími testy, jako je test čtení WTAR (Wechsler Test of Adult Reading) či v české verzi NART (National Adult Reading Test; Krámská & Preiss, 2007; srov. k tomu diskusi kognitivní rezervy u PN u Koerts et al., 2013). Pak by jako PN-MKP bylo klasifikováno dokonce 79 % souboru. Dále porovnávala testy doporučené na úrovni I pro PN-MKP (MoCA a Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Cognition (SCOPA-Cog) či nedoporučené (Litvan et al., 2012), ale

často užívané (MMSE) a porovnávala je s úrovní II a zjistila, že ani jeden z nich neměl vysoké hodnoty senzitivity a specificity, což naznačuje jejich nevhodnost pro úroveň u PN-MKP (pro diskriminační potenciál MoCA na české populaci srov. Bezdíček et al., 2014b).

Goldmanová et al. (2012) porovnávala optimální úroveň diagnostických cut-off skóre pro vymezení PN-MKP na kohortě 76 pacientů s PN a průměrnou dobou trvání nemoci 9,3 roku. Vyšetřila pacienty na úrovni II a vyzkoušela cut-off skóre na úrovni -1, -1,5 a -2 i -2,5 SD od průměru příslušné referenční skupiny. Použila ROC analýzu, aby určila senzitivitu a specificitu hladin SD a výsledkem byla nejlepší hodnota senzitivity 85,4 % a specificity 78,6 % pro -2 SD od průměru. Na této úrovni mělo 61,8 % pacientů PN-MKP, zatímco -1,5 SD poskytlo senzitivitu 93,8 %, ale nižší specificitu 60,7 %. Vícedoménová PN-MKP dysexekutivního typu byla v jejím souboru zastoupena nejčastěji, což je shodný nález jako u předchozích studií (Marras et al., 2013; Broeders et al., 2013).

Poslední studie Yarnallové et al. (2014) analyzuje soubor 219 osob s diagnostikovaných s de novo PN a 99 věkově vázaných kontrolních osob, které měly strukturální MRI, lumbální punkci, genetické i neuropsychologické vyšetření na úrovni II. PN-MKP mělo 42,5 % ze souboru na úrovni -1,5 SD od průměru, nejčastější byla porucha paměti, která byla u 15,1 % osob. Dále měly osoby s PN-MKP signifikantně vyšší úroveň depresivních projevů a hladiny beta-amyloidu 1–42 a 1–40 v mozkomíšním moku.

Z přehledu jednotlivých studií u PN-MKP je zjevné, že kritéria PN-MKP vyžadují další validační studie, které by zkoumaly optimální úroveň cut-off hodnot, složení testů v baterii na úrovni II v porovnání s testy pro úroveň I, dále vliv faktorů, jako je kognitivní rezerva (Koerts et al., 2013) a premorbidní výkonnost na definici PN-MKP a také vztahy funkčních charakteristik non-motorických projevů PN, jako je PN-MKP k biomarkerům (morfologii mozku, mozkomíšnímu moku a genetickým predispozicím) vzhledem k typům PN-MKP a jejich možnému odlišně rychlému tempu progresu/konverze do PN-D (stanovení rizikových faktorů).

1.8. Syndrom demence u Parkinsonovy nemoci

Parkinsonova nemoc se syndromem demence (PN-D) je stádiem, které navazuje na PN-MKP a jedná se o charakteristický rys patologické progresu tohoto onemocnění zejména u osob ve vysokém věku či s dlouhodobým rozvojem PN (Emre et al., 2007; Hely et al., 2008).

Standardní klinická kritéria pro PN-D včetně standardního postupu pro neuropsychologické vyšetření byla již publikována (Dubois et al., 2007; Emre et al., 2007) a jsou dobře dostupná i v české verzi, a není proto nutné je tu reprodukovat (srov. pro přehled Růžička, 2010). Dle

reprezentativního přehledu studií o PN má pravděpodobně 17,4–31,5 % pacientů s PN současně i syndrom demence, kdy 3–4 % syndromu demence v populaci spadají pod PN (Aarsland et al., 2005). Incidence demence u PN je zvýšena až 6krát oproti běžné populaci a vyšší riziko má u PN zejména akineticko-rigidní forma PN a vyšší věk začátku onemocnění (Emre et al., 2007). Zdá se, že rozvoj kognitivního deficitu u PN a jeho progresse do stádia PN-D se jeví jako většinový průběh onemocnění (Williams-Gray et al., 2013), kdy dle Aarslanda et al. (2003) prevalence PN-D byl do osmi let bod diagnózy PN 78,2 %. Helyová et al. (2008) dokonce našli 83 % PN-D u osob sledovaných po dvacet let nehladě na ztráty v důsledku úmrtí osob od začátku dob sledování a mluví o nevyhnutelnosti syndromu u většiny pacientů demence při dlouhodobém rozvoji PN (srov. s historickými názory na kognici u PN u Parkinsona a Charcota, 1.4.).

PN-D lze z neuropsychologického hlediska charakterizovat jako postupný rozvoj poruch paměti, pozornosti, exekutivních funkcí a zrakově-prostorových schopností, které významně psychometricky přesahují cut-off pro PN-MKP, tj. jedná se zpravidla o kognitivní deficity hlubší než min. -2, spíše >-2,5 SD od příslušné referenční skupiny či od premorbidní úrovně. Pro přesné psychometrické vymezení cut-off hodnot Dubois et al. (2007) doporučují příslušné národní normativní či validační studie pro konkrétní testové metody (pro vyšetření PN-D srov. kap. 1.9.2.). Dalším nezbytným znakem jsou významně narušené zejména instrumentální aktivity denního života (IADL; Bezdíček et al., 2011; Giovanetti et al., 2012; Pirogovsky et al., 2014). Dalším charakteristickým znakem jsou možný rozvoj neuropsychiatrických projevů (izolované vizuální pseudohalucinace či halucinace až psychotické ataky, apatie, depresivní i úzkostné projevy; Aarsland et al., 2007). PN-D je třeba předcházet, protože zvyšuje nároky na léčbu, snižuje kvalitu života pacientů s PN a zvyšuje stres a nároky na pečovatele (Aarsland et al., 2007, Rahman et al., 2008a).

Tyto projevy kognitivního deficitu patrně souvisí s atrofií šedé hmoty v predilekčních částech mozku u PN-D: a) s redukcí objemu hipokampů a temporálních laloků; b) se snížením objemu fronto-parietálních oblastí mozku, která se asociovala funkčně nejvíce s poruchou zrakově-prostorových funkcí. Obě tyto změny odlišují PN-D od PN-MKP (srov. „hypotézu duálního deficitu“ a „non-lineární průběh kognitivních změn u PN v 1.5.), ale i osob kontrolních a naznačují u PN-D koincidenci patologie s LT, ale i amyloidopatie (Halliday et al., 2010; Irwin et al. 2012; Rektorova et al., 2014) či tauopatie (Goris et al., 2007).

1.9. Vyšetření kognitivních funkcí u Parkinsonovy nemoci

Použití standardizovaných a kvantitativních metod, které disponují normativními údaji pro konkrétní populaci či kulturu je základní charakteristikou přístupu k měření kognitivních funkcí v klinické neuropsychologii (Lezak et al., 2012). Tímto se také přístup klinické neuropsychologie zásadně liší od kognitivní neurologie či neuropsychiatrie (Marras et al., 2014). Neuropsychologická diagnostika kognitivních funkcí osob s idiopatickou PN vyžaduje komplexní přístup a součinnost jak neuropsychologa, tak neurologa a psychiatra. V současné době rozlišujeme v rámci kognitivního spektra u PN minimálně tři možné typy kognitivní výkonnosti (srov. kap. o spektru kognitivní výkonnosti u PN; 1.5.): PN bez kognitivního deficitu (PN-BD), kdy nelze najít významné odchylky v kognitivním výkonu u daného pacienta od věkově vázané referenční skupiny či jeho premorbidní úrovně a dále dvě diagnostické jednotky, které indikují poruchu kognitivních funkcí a rozvoj onemocnění: mírnou kognitivní poruchu u PN (PN-MKP) a syndrom demence u PN (PN-D). Diagnostika exekutivních funkcí a poruchy paměti hraje ve vyšetření kognitivních funkcí u PN zásadní roli. V dalších kapitolách bychom rádi provedli stručný přehled standardního diagnostického postupu ve vyšetření kognitivního deficitu u PN ve stádiu PN-MKP (Litvan et al. 2012) a PN-D (Dubois et al., 2007).

1.9.1. Vyšetření kognitivních funkcí u Parkinsonovy nemoci ve stádiu mírné kognitivní poruchy

Litvanová et al. (2012) rozlišují základní/orientační vyšetření kognitivních funkcí (úroveň I), které rozliší přítomnost MKP a komplexní vyšetření (úroveň II), které umožní stanovení typů MKP. Na úrovni I se doporučují krátké testy kognitivní výkonnosti, které nejsou specifické pro PN-MKP, jako je MoCA, DRS či v poslední době ACE-R (Addenbrooke Cognitive Examination–Revised; Berardelli et al., 2013). Dále se doporučují i zkoušky, které byly vyvinuty speciálně pro vyšetření kognitivních funkcí u PN: PD-CRS (Parkinson’s Disease–Cognitive Rating scale), SCOPA-COG (Scales for Outcomes of Parkinson’s disease–Cognition). Problém užití těchto specifických škál je doba administrace a náročnost zaškolení, které významně přesahují možnosti klinického neurologického vyšetření.

Komplexní vyšetření kognitivních funkcí u PN by mělo zahrnovat následující funkce: orientaci v prostoru a čase, pozornost, EF, abstraktní usuzování, paměť, řečové schopnosti, zrakově-percepční i zrakově-prostorové schopnosti, praxi a motorické dovednosti (Dubois et al., 2007; Marras et al., 2014). Výbor pro vyšetření PN-MKP vytvořený v rámci Movement Disorders Society provedl reprezentativní rešerši výzkumu kognitivního deficitu u PN z provedených studií (Litvan et al., 2011) a o rok později se v pozičním článku (Litvan et al.,

2012) shodl na tom, že vyšetření PN-MKP musí na úrovni II povinně zahrnovat vyšetření pěti kognitivních funkcí (1. pozornost a pracovní paměť, 2. exekutivní funkce, 3. řeč, 4. paměť, 5. zrakově-prostorové funkce), a to nejméně dvěma testy pro každou z navržených funkcí (celkem tedy minimálně 10 testy). Souhrnný přehled dostupných a používaných metod pro postižení všech těchto funkcí (obsahová validita) u PN-MKP nabízí Marrasová et al. (2014) a Litvanová et al. (2012).

Návrh neuropsychologické baterie pro vyšetření kognitivních funkcí u MKP (ne u PN-MKP) podává poprvé v českém prostředí Nikolai et al. (2012). Návrh neuropsychologické baterie specificky pro PN-MKP pro české prostředí poprvé navrhnul Bezdiček et al. (2014b). Na jejím základě ověřil diskriminační potenciál testu MoCA pro diagnostiku PN-MKP. Přehled navržených kognitivních funkcí, konkrétních testů do baterie a jejich procesuální vymezení pro PN-MKP ukazuje tab. 6.

Tabulka 6. Komplexní baterie pro mírnou kognitivní poruchu u Parkinsonovy nemoci

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

		zrakově-prostorové funkce
--	--	---------------------------

Legenda: Baterie navržených testů představuje výběr ze všech možných variant (srov. Litvan et al., 2012) a byla v české verzi již použita na ověření diskriminačních schopností MoCA u PN-MKP (Bezdiček et al., 2014b). NART/CART (National Adult Reading Test/národní test čtení; Nelson, 1982; česká verze Czech Adult Reading Test/český test čtení; Krámská & Preiss, 2007); MoCA (Montreal Cognitive Assessment/montrealský kognitivní test; Nasreddine et al., 2005; Bezdiček et al., 2010; Bezdiček et al., 2014b); TMT (Trail Making Test/test cesty, forma A a B; Reitan & Wolfson, 1993; Bezdiček et al., 2012), WAIS-III opakování čísel pozpátku (Wechsler, 2010); ToL (Tower of London/londýnská věž; Shallice, 1982); verbální fluence (COWA/Controlled Oral Word Association; Benton et al., 1994; Preiss et al., 2007), WAIS-III podobnosti (Wechsler, 2010); BNT-60 (Boston Naming Test/bostonský test pojmenování; Kaplan et al., 2001); RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test/paměťový test učení; Rey, 1958; Bezdiček et al., 2014a); WMS-III obrázky rodiny (Wechsler, 2011); BVMT-R (Brief Visuospatial Memory Test – Revised/krátký test vizuospeciální paměti; Benedict, 1997); JLO (Judgement of Line Orientation/test orientace čar; Benton et al., 1978); Clox (Executive clock drawing task/exekutivní test hodin; Royall et al., 1998).

Tuto baterii je rozumné chápat jako návrh, který vyžaduje v české verzi validaci v budoucnu na klinickém souboru PN-MKP v porovnání s kontrolním souborem. Některé testy je možné obměnit (srov. výběr všech možných variant testů pro danou kognitivní funkci v Litvanové et al., 2012). Výsledky zahraničních validací jsou již dostupné a prokazují validitu baterie pro PN-MKP na úrovni II s různými mírami senzitivity a specifity pro každý test (Biundo et al., 2013; Biundo et al., 2014; Geurtsen et al., 2014; Goldman et al., 2012; Marras et al., 2013; Yarnall et al., 2014).

1.9.2. Vyšetření kognitivních funkcí u Parkinsonovy nemoci se syndromem demence

Klinické vyšetření kognitivních funkcí u PN by se mělo řídit standardním diagnostickým postupem pro syndrom demence u PN (Dubois et al., 2007; Emre et al., 2007). Pro syndrom demence u PN to na úrovni I zahrnuje závazný algoritmus: i) diagnózu PN dle UK PD Brain Bank Criteria (Hughes et al., 1992); ii) PN se rozvinula před rozvojem syndromu demence;

iii) MMSE pod 26 bodů; iv) kognitivní deficit musí významně snižovat aktivity denního života (ADL); v) deficity jsou prokazatelné v následujících nejméně dvou krátkých zkouškách: měsíce pozpátku nebo sedmičkový test; verbální fluence nebo test hodin; pentagony z MMSE; vybavení tří slov z MMSE (pro přesný psychometrický algoritmus na úrovni I, který vychází z MMSE srov. Dubois et al., 2007).

Na *úrovni II* zahrnuje komplexní neuropsychologické vyšetření. Vyhodnocení na úrovni II je u PN-D založeno na klinické úvaze (vzhledem k nedostatečnému počtu normativních studií u řady použitých testů, srov. Dubois et al., 2007, p. 2318 *passim*), popřípadě by se cut-off skóry měly vázat k příslušné národní normativní studii. Dubois et al. (2007) navrhuje komplexní baterii testů (tab. 7), přičemž jejich přesný počet není závazný (oproti algoritmu PN-MKP). Jasný cut-off pro výkon v uvedených testech nebyl v kritériích PN-D stanoven (z výše uvedených kritérií pro PN-MKP vyplývá, že by měl být >-2 SD, ale není to jasně formulované pravidlo), je závislý více na klinické úvaze a především (oproti PN-MKP) na přítomnosti deficitu v ADL. Zdůrazňováno je kvalitní psychometrické jištění testů včetně normativních studií, protože ve výkonech a cut-off hodnotách mohou existovat významné interkulturní rozdíly (Dubois et al., 2007).

Tabulka 7. Komplexní baterie pro syndrom demence u Parkinsonovy nemoci

Kognitivní funkce	Test	Proces
celková kognitivní výkonnost	DRS	celkový kognitivní výkon
exekutivní funkce		
	WAIS-III opakování čísel pozpátku CANTAB/WAIS-III prostorový rozsah WMS-III uspořádání čísel a písmen	pracovní paměť
	WAIS-III podobnosti WCST	konceptualizace
	verbální fluence (N, K, P)	iniciace
	TMT	změna nastavení (setu)
	Stroopův test	udržení nastavení (setu)

	OMO	
	FAB environmentální nápodoba	behaviorální kontrola (inhibice)
paměť		
	RAVLT/ECR, MBT	učení/kontrolované učení
	RAVLT, ECR, MBT	uložení
	ECR, MBT	vybavení (volné a s nápovědou)
instrumentální funkce		
řeč	BNT-60	pojmenování
zrakově-konstrukční	Clox 2	kopie předlohy hodin
zrakově-prostorové	JLO VOSP analýza kostek	rozpoznání tvarů v prostoru
zrakově-percepční	FRT VOSP rozpoznání písmen	rozpoznání obličejů rozpoznání písmen
neuropsychiatrické funkce		
apatie	SAS	apatické projevy
deprese	MADRS, BDI-II, GDS-15	depresivní projevy
vizuální halucinace	PPQ6	vizuální halucinace
psychóza	NPI	psychotické projevy

Legenda: DRS (Dementia Rating Scale/Mattisova škála demence; Jurica et al., 2001); WAIS-III opakování čísel pozpátku (Wechsler, 2010); WMS-III prostorový rozsah a uspořádání čísel a písmen (Wechsler, 1999); WAIS-III podobnosti (Wechsler, 2010); WCST (Wisconsin Card Sorting Test/wisconsinský test třídění karet; Heaton et al. 1993; Telecká, 2013); verbální fluence (COWA/Controlled Oral Word Association; Benton et al., 1994; Preiss et al., 2007); TMT (Trail Making Test/test cesty, forma A a B; Reitan & Wolfson, 1993; Bezdicek et al., 2012), Stroopův test (Troyer et al., 2006); OMO (Odd-Man-Out Test; Flowers & Robertson, 1985); FAB (Frontal Assessment Battery/škála frontálního chování; Dubois et al., 2000); RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test/paměťový test učení; Rey, 1958; Bezdicek et al., 2014a); ECR (Enhanced Cued Recall; Solomon et al., 1998; Vyhnalek et al., 2014); MBT (Memory Binding Test/test vazebné paměti; Buschke, 2014); BNT-60 (Boston Naming Test/bostonský test pojmenování; Kaplan et al., 2001); Clox (Executive clock drawing

task/exekutivní test hodin; Royall et al., 1998); JLO (Judgement of Line Orientation/test orientace čar; Benton et al., 1978); VOSP (Visual Object and Space Perception Battery/baterie testů vizuálního vnímání předmětů a prostoru; Warrington & James, 1991); FRT (Facial Recognition Test/test rozpoznávání tváří; Benton et al., 1994); SAS (Starkstein Apathy Scale/Starksteinova škála apatie; Starkstein et al., 1992); MADRS (Hamilton and Montgomery–Asberg depression rating scales/ Montgomeryho–Asbergova škála deprese, Leentjens et al., 2000); BDI-II (Beck Depression Inventory, Second Edition/Beckova škála deprese, druhé vydání; Visser et al., 2006); GDS-15 (Short Geriatric Depression Scale/zkrácená geriatrická škála deprese; Ertan et al., 2005); PPQ6 (Parkinson Psychosis Questionnaire/dotazník psychotických projevů u Parkinsonovy nemoci; Brandstaedter et al., 2005); NPI (Neuropsychiatric Inventory/neuropsychiatrický inventář; Cummings et al., 1994).

Komplexní baterie na úrovni II vyžaduje v české verzi validaci, avšak ani v zahraniční literatuře zatím není extenzivně validována (Barton et al., 2012).

2. Parkinsonova nemoc: vztah kognitivních poruch a postižení rovnováhy a chůze

S progresí pohybové poruchy u PN dochází u značné části pacientů ke zhoršování stability stoje a k poruchám chůze, které neodpovídají dobře na dopaminergní farmakoterapii. U PN přitom existují důkazy o propojení poruch rovnováhy a chůze s non-motorickými projevy tohoto onemocnění, zejména s poruchami kognitivních funkcí. Bylo prokázáno, že posturální instabilita souvisí s horším výkonem v testech na pozornost a EF (Stroopův test, verbální fluence, opakování čísel pozpátku; Nocera et al., 2010) a PN s pády má horší pozornostní výkon než PN bez pádů (Allcock et al., 2009). I v „on“ stavu na dopaminergní medikaci mají „padači“ oproti „nepadačům“ s PN horší EF, rychlost chůze a koordinaci pohybů, obzvláště když provádějí úlohu na rozdělenou pozornost (Plotnik et al., 2011). Na rozdíl od zdravých lidí pacienti s PN též věnují méně pozornosti motorickým úlohám oproti kognitivním, hůře se učí motorickým sekvencím a dělají více chyb, což zvyšuje jejich riziko pádů (Bloem et al., 2001). Dále regulace variability a rytmu chůze je vysoce automatická a u zdravých osob nevyžaduje vysoké nároky na pozornost. U pacientů s PN si tato schopnost nárokuje pozornostní zdroje a zhoršuje jejich výkon v úlohách na rozdělenou pozornost. Navíc existuje korelace mezi dysexekutivním syndromem (DS) a variabilitou chůze, což vedlo k domněnce, že DS může za chůze zhoršit výkon v úlohách na rozdělenou pozornost, a zvýšit tak riziko

pádů (Sarter et al., 2014; Yogev et al., 2005). Pacienti s PN s vyšším počtem pádů mají též obtíže posturální stabilitou, pokud mají překonat složitější plochy jako jít do schodů a mají nižší rychlost chůze a kratší kroky (Bohnen et al., 2013; Cole et al., 2010, 2011; Kurz et al., 2013; Marchese et al., 2003; Paul et al., 2013).

„Freezing“ chůze (FoG, freezing of gait, porucha iniciace či přechodný záraz chůze) je jednou z hlavních příčin omezení mobility u pacientů s PN, zvláště v pokročilých fázích onemocnění (Rahman et al., 2008b). Při dvouletém prospektivním sledování skupiny nemocných s PN bylo prokázáno, že výskyt FoG souvisí se zhoršením exekutivní výkonnosti, zatímco pacienti s PN bez FoG se nezhoršili (Amboni et al., 2010). Verduyck et al. (2012) pomocí multivariační regresní analýzy zjistil, že DS měřený pomocí testu SCOPA-COG je signifikantním prediktorem FoG.

2.1. Parkinsonova nemoc s poruchou chůze a pády

Poruchy stability a chůze jsou významnou součástí klinického obrazu Parkinsonovy nemoci (PN) a dalších neurodegenerativních onemocnění s projevy parkinsonského syndromu (PS). Přibližně třetina osob nad 65 let a ca. dvě třetiny pacientů s PN mají minimálně jeden pád za rok (Balash et al., 2005; Wood, 2002). Následky pádů jsou ničivé: postižení vyžadují dlouhodobou hospitalizaci a rehabilitaci (Baker & Harvey, 1985; Dellinger & Stevens, 2006; Grimbergen et al., 2004; Tinetti et al., 1988).

Nejsilnějšími nezávislými prediktory intervalu od počátku PN k prvnímu pádu byly vyšší věk začátku onemocnění, ženské pohlaví, symetrický začátek, posturální instabilita a autonomní dysfunkce. Nejčastějšími průvodními jevy pádů u PN byly kognitivní dysfunkce, halucinace a axiální příznaky (poruchy řeči, dysfagie), dále autonomní dysfunkce a nepřítomnost třesu (Sarter et al., 2014). Axiální příznaky a poruch chůze dle UPDRS jsou na druhou stranu také nezávislými faktory rozvoje PN-MKP (Goldman et al., 2012).

Dvě retrospektivní klinicko-patologické studie na základě UK PD Brain Bank Criteria definovaly rozdíly mezi různými fenotypy PN: Selikhova et al. (2009) prokázala těsnou souvislost non-tremor dominantní PN s kognitivním deficitem (a s kortikální patologií); dle práce Kempster et al. (2007) pacienti s význačnými fluktuacemi hybnosti a dyskinezemi na rozdíl od nefluktuujících pacientů vykazovali mladší věk od diagnózy PN a delší interval do vzniku zrakových halucinací, kognitivního deficitu, pravidelných pádů a potřeby pečovatelských služeb. Rajput et al. (2009) dokazuje, že u tremor-dominantní formy PN je lepší odpověď na L-DOPA, pomalejší progresse, nižší výskyt syndromu demence a delší přežití než u formy smíšené a zejména než u formy s dominancí akineze a rigidity. V

prospektivní klinické studii u PN (Latt et al., 2009) patřily mezi nejvýznamnější nezávislé rizikové faktory pádů anamnéza pádu v předchozím roce, axiální příznaky, FoG, svalová slabost DK, dysexekutivní syndrom a nedostatečná dynamická posturální stabilita ve stoji. Z rehabilitačního přístupu vycházející studie (Dennison et al., 2007) identifikovala větší počet rizikových faktorů pádů (tíži onemocnění, motorického postižení, poruchu koordinace pohybů DK, proximální slabost DK, poruchu plánování pohybů HK a DK, poruchu chůze, poruchu dynamické rovnováhy a strach z pádu). Z nich byly vybrány 3 faktory potenciálně ovlivnitelné vhodnou terapeutickou intervencí: porucha chůze, porucha plánování pohybů dolních končetin a ortostáza.

Z kognitivního pohledu má kombinace posturální instability s poruchou chůze (tzv. PIGD typ) u PN má vyšší riziko rozvoje kognitivního deficitu a následného syndromu demence (Alves et al., 2006; Compta et al., 2013; Goldman et al., 2012; Williams et al., 2006). Dále strana počátku rozvoje motorických symptomů může mít vliv na míru kognitivního deficitu (Katzen et al., 2006; Williams et al., 2007). Tyto změny mají v některých aspektech paralelu u normálního stárnutí zdravých osob, kdy horší skóry v testech na psychomotorické tempo a EF znamenají vyšší riziko jednoho a opakovaných pádů (Holtzer et al., 2007). Kvantitativní měřítka chůze predikují riziko rozvoje kognitivního deficitu a syndromu demence v původně nedementní kohortě osob (Verghese et al., 2007).

Z tohoto pohledu se jeví doplnění vyšetření kognitivní výkonnosti u PN o vyšetření motorických aspektů onemocnění jako nutné a mělo by být rutinní součástí neuropsychologického vyšetření (Haaland et al., 1994). Následující kapitola (2.2.) poskytne stručný přehled o možných neuropsychologických nástrojích pro vyšetření motorických schopností u PN.

Tato zjištění nás vedla v disertační práci ke stanovení hypotézy 1, 2, 3 i ke stanovení cíle 1 (srov. kap. II. a III.).

2.2. Neuropsychologické vyšetření motorických funkcí u Parkinsonovy nemoci

Vyšetření motorických schopností v klinické neuropsychologii zahrnuje především zkoušky na motoriku horních končetin (HK). Zaměřují se především na lateralitu, sílu a rychlost HK (viz tab. 8).

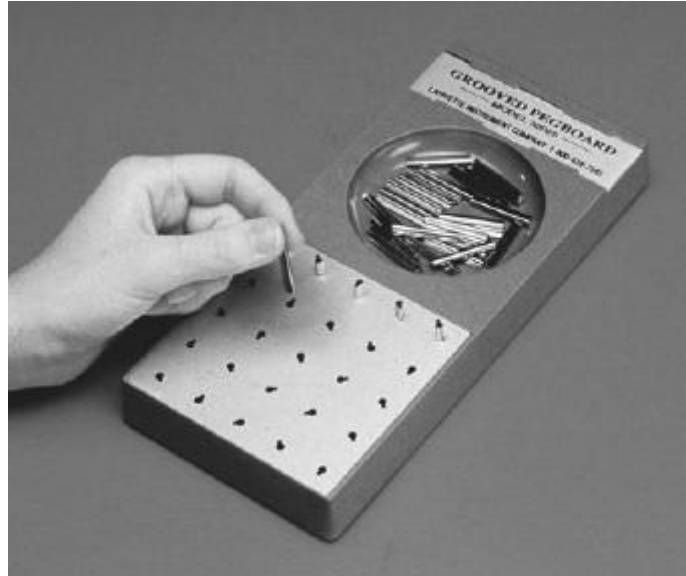
Tabulka 8. Měřítka motorických funkcí

ťukání prstem (FTT)	motorická rychlost prstů HK
síla stisku (GS)	síla HK
dírkovaná deska (GPT)	motorická rychlost a lateralita HK
deska Purdue (PP)	lateralita a koordinace HK

Legenda: Ťukání prstem či test oscilace prstu/Finger Tapping Test (Reitan, 1969); síla stisku/Grip Strength (Reitan & Davison, 1974; Reitan & Wolfson, 1985); dírkovaná deska (Kløve, 1963); deska Purdue (Tiffin & Asher, 1948; Tiffin, 1968).

Vzhledem k zaměření disertační práce se omezíme na základní zjištění ohledně dírkované desky (GPT, Grooved Pegboard Test; Kløve, 1963). GPT (obr. 1) je zkouška, kdy má subjekt pouze jednou rukou strkat co nejrychleji kolíčky s podélným výstupkem do dírek s různě rotovaným žlábkem v základní desce. Původně byl GPT vyvinutý v průmyslové psychologii a sloužil primárně k testování rychlosti a jemné motoriky HK u zdravých osob, které měly vykonávat činnosti, kde byla zapotřebí rychlá a jemná motorika (Strauss et al., 2006). GPT aktivuje řadu motorických funkcí, jako jsou lateralita HK, motorická rychlost, jemná motorika HK, ale i řadu kognitivních funkcí, jako jsou koordinace oka a ruky ad. Předchozí studie prokázaly vazbu GPT s měřítky EF: středně koreluje s testem cesty, část B (Schear & Sato, 1989), dále s testem pozornosti TAP (Test for Attentional Performance; Streng et al., 2002), psychomotorického tempa, jako jsou symboly z WAIS-R a úlohami na neverbální usuzování, jako jsou kostky a skládání objektů z WAIS-R (Schear & Sato, 1989) či MoCA (Bezdicek et al., 2014d). Ashendorf et al. (2009) dále ukázal, že GPT koreluje i s WCST počtem perseverativních chyb a subtestem vizuální reprodukce z WMS-III, které jsou schopné vysvětlit 21 % variability z výkonu v GPT.

Obrázek 1. Dírkovaná deska



Legenda: Úkolem subjektu je zasouvat kolíčky s výstupkem do různě rotovaných dírek se žlábkem co nejrychleji, řádek po řádku, díрку po dírce a nepomáhat si přitom druhou rukou. Úloha se zkouší pro obě HK (nejdříve pravou, poté levou HK) a měří se čas vykonání (s) pro všech pět řad.

GPT se z klinického hlediska u PN chápe jako velmi silný zástupný funkční znak nigrostriální denervace. GPT odráží míru závažnosti motorických projevů u PN (Bohnen et al., 2008) a jak doložila funkční zobrazovací studie PET, existuje inverzní korelace $r = -0,69$, $p < 0,0001$ mezi pohyblivostí méně postižené ruky v GPT a vazbou [^{11}C]β-CFT dopaminového transportéru (DAT) v méně denervovaném striatu (Bohnen et al., 2007).

II. CÍLE

Vzhledem k neutěšenému stavu českých psychodiagnostických metod pro vyšetření PN v době započetí studia v r. 2008 jsme se rozhodli, že hlavním cílem bude validace a normativní data pro vybrané standardně užívané metody pro diagnostiku kognitivního deficitu u PN, jako jsou mírná kognitivní porucha (PN-MKP, Litvan et al., 2012) či syndrom demence (PN-D, Dubois et al., 2007). Dále jsme chtěli uvedené diagnostické metody ověřit u osob s PN a pády, s PN a bez pádů a osob kontrolních.

1. Vyšetření skupiny pacientů s PN, dále prospektivně sledované s ohledem na pády.
2. Výběr metodik k ověřování hypotéz, vývoj českých verzí, validační a normativní studie.
3. Validace metodik na našich patientských populacích osob s extrapyramidovými poruchami, zjištění struktury a tíže postižení.
4. Popsat profil a strukturu kognitivního deficitu u osob s mírnou kognitivní poruchou u PN.
5. Test, zda Montrealský kognitivní test (MoCA) je vhodným testem pro diagnostiku PN-MKP.
6. Validace studie testu MIST (test prospektivní paměti/Memory for Intentions Screening Test) na české populaci.
7. Aplikace metodik na ověření vybraných hypotéz.

III. HYPOTÉZY

1. Pacienti s PN a pády podávají horší kognitivní výkon než pacienti s PN bez pádů a osoby kontrolní.
2. Test dírkované desky (GPT) dovede rozlišit osoby s PN a pády od osob s PN a bez pádů.
3. Test dírkované desky (GPT) kromě motorické funkce predikuje kognitivní výkonnost, zejména paměťových a dalších kognitivních funkcí.

IV. Komentář ke studiím vztahujícím se k cílům disertace:

1. Bezdicek O, Michalec J, Nikolai T, Štěpánková H, Panenková E, Harsa P, Havránková P, Roth J, Kopeček M, Růžička E. Validita Montrealského kognitivního testu pro detekci mírné kognitivní poruchy u Parkinsonovy nemoci. Cesk Slov Neurol N. 2014; 77/110(1): 47–53. (IF₂₀₁₃ = 0,366)

Dosažení cíle (kap. II):

2. Výběr metodik k ověřování hypotéz, vývoj českých verzí, validační a normativní studie.
3. Validace metodik na našich patientských populacích osob s extrapyramidovými poruchami, zjištění struktury a tíže postižení.
4. Popsat profil a strukturu kognitivního deficitu u osob s mírnou kognitivní poruchou u PN.
5. Test, zda Montrealský kognitivní test (MoCA) je vhodným testem pro diagnostiku PN-MKP.
7. Aplikace metodik na ověření vybraných hypotéz.

Úvod: Kognitivní změny u Parkinsonovy nemoci (PN) dle nejnovějších kritérií Litvanové et al. (2012) a Emreho et al. (2006) představují kognitivní spektrum sahající od osob bez kognitivního deficitu (PN-BD) přes tzv. mírnou kognitivní poruchu (PN-MKP) po syndrom demence (PN-D). PN-MKP je v těchto diagnostických kritériích považována za klinický syndrom, který: a) postihuje značnou část pacientů s PN; b) asociuje se pozitivně s rostoucím věkem, trváním nemoci a tíží onemocnění; c) predikuje rozvoj PN-D, jenž se do osmi let od diagnózy onemocnění může rozvinout až u ca. 78 % pacientů (Aarsland et al., 2003).

V současné době existuje vysoká potřeba po krátkých diagnostických nástrojích, které by byly schopny spolehlivě rozlišit prodromální stádia různých neurodegenerativních onemocnění, jako je mírná kognitivní porucha u Parkinsonovy nemoci (PN-MKP). Montrealský kognitivní test (MoCA) byl nedávno navržen jako standardní diagnostický postup pro vyšetření PN-MKP na úrovni I (Litvan et al., 2012). MoCA obsahuje sedm subskórů postihujících základní psychické funkce: 1. zrakově-prostorové a exekutivní funkce, 2. pojmenování, 3. pozornost, 4. řeč, 5. abstrakce, 6. oddálené vybavení, 7. orientace. Údaje o validitě a detekčních

schopnostech testu MoCA v české verzi na populaci pacientů s PN-MKP dosud nejsou pro diferenciálnědiagnostické a klinické účely v ČR k dispozici.

Cíl: Ověření diskriminační validity MoCA na české populaci pacientů s PN-MKP ve srovnání s kontrolním souborem, stanovení cut-off hodnot pro spolehlivé odlišení osob s PN-MKP od osob s PN-BD či osob bez PN. Vzhledem k signifikantní závislosti výkonu v MoCA na věku a vzdělání zkoumané osoby bylo vedlejším cílem pomocí regresní analýzy vytvořit na velkém souboru zdravých osob z české populace rovnici pro výpočet očekávatelného výkonu v MoCA při eliminaci vlivu věku a úrovně vzdělání na výkon v MoCA.

Metoda: Soubor 80 pacientů s idiopatickou PN diagnostikovanou dle standardních kritérií UK PD Brain Bank Criteria (Hughes et al., 1992) byl vyšetřen dle diagnostického postupu pro PN-MKP na úrovni II (Litvan et al., 2012). 39 pacientů ze souboru splnilo kritéria pro PN-MKP na úrovni II (srov. 1.9.1., tab. 6.). Všichni pacienti s PN byli vyšetřeni v „on“ stavu na dopaminergní léčbě, kdy průměrná dávka L-DOPA či po přepočtu na ekvivalent L-DOPA byla $1058,1 \pm 629,5$ (0–2 400 mg), trvání PN od prvních příznaků (počet let) byl $10,8 \pm 6,6$ (1–30), motorické skóre UPDRS-III (v „on“ stavu) $12,4 \pm 12,9$ (0–61) a stadium PN dle Hoehnové a Yahra $2,1 \pm 0,6$ (1–3). PN-MKP byli párováni dle věku a vzdělání k souboru 101 kontrolních osob (KS), kteří splnili vylučovací kritéria: bez traumatického zranění mozku, bez psychiatrického či neurologického onemocnění, bez abúzu léků v anamnéze či na farmakologické léčbě, která by ovlivňovala jejich psychický výkon (antidepresiva, anxiolytika, neuroleptika, stimulancia). Pro ověření rozdílů mezi skupinami jsme vzhledem k nenormálnímu rozložení proměnných použili neparametrických metod inferenční statistiky, pro stanovení cut-off hodnot (senzitivity a specificity) ROC (Receiver Operating Curve Analysis) analýzy.

Výsledky: Celkové hrubé skóre MoCA se mezi skupinami PN-MKP a KS na základě Mannova-Whitneyho U testu významně lišily ($p = 0,006$). Ze subskórů MoCA rozlišovaly mezi skupinami PN-MKP a KS nejlépe Pozornost ($p = 0,011$) a Oddálené vybavení ($p < 0,001$). Optimální skriningový hraniční skóre MoCA pro rozlišení PN-MKP na základě neuropsychologické baterie byl 28/29 s následujícími charakteristikami: senzitivita = 0,90; specificita = 0,32, pozitivní prediktivní hodnota (PPV) = 0,57 a negativní prediktivní hodnota (NPV) = 0,76. Sestrojili jsme též regresní rovnici, pomocí které lze na dostatečně velkém souboru kontrolních osob ($n = 268$) odhadnout výkon v MoCA s přihlédnutím k vlivu věku a vzdělání.

Závěr: i) Nalezli jsme signifikantní rozdíly mezi skupinami PN-MKP a KS, zejména v celkovém skóru MoCA a v subskórech Pozornost a Oddálené vybavení. MoCA v české verzi disponuje diskriminační validitou pro odlišení PN-MKP od KS.

ii) Optimální diagnostický skór MoCA pro PN-MKP v české verzi je < 29 bodů hrubého skóru (tato hodnota má však nízkou specificitu, tj. v KS je s hodnotou 29 a 30 bodů v MoCA pouze 32 % osob, což neúměrně zvyšuje riziko, že mezi jedince s PN-MKP zařadím mylně i většinu jedinců zdravých z KS).

iii) Pokud má vyšetřovaná osoba skór < 23 bodů hrubého skóru, pak se významně zvyšuje pravděpodobnost, že jedinec trpí PN-MKP.

iv) Na základě regresní analýzy souboru 268 kontrolních osob lze vypočítat očekávaný průměrný výkon MoCA po odečtení vlivu věku a vzdělání na výkon zkoumaného subjektu.

v) Detekční potenciál testu MoCA je pro individuální diagnostiku PN-MKP nedostatečný. Naše výsledky se shodují se zhraničnými studiemi ohledně diskriminačního potenciálu MoCA (Hoops et al., 2009). Doporučujeme proto standardní neuropsychologickou baterii.

2. Bezdíček O, Balabánová P, Havránková P, Roth J, Růžička E. Srovnání české verze Montrealského kognitivního testu s Mini-Mental State pro stanovení kognitivního deficitu u Parkinsonovy nemoci. Cesk a Slov Neurol N. 2010; 73/106(2): 150–156. (IF₂₀₁₃ = 0,366)

Dosažení cíle (kap. II):

2. Výběr metodik k ověřování hypotéz, vývoj českých verzí, validační a a normativní studie.
3. Validace metodik na našich patientských populacích osob s extrapyramidovými poruchami, zjištění struktury a tíže postižení.
7. Aplikace metodik na ověření vybraných hypotéz.

Úvod: Montrealský kognitivní test (MoCA; Nasreddine et al., 2005) vyvinula montrealská skupina kolem Z. Nasreddina, N. Philipsové a H. Chertkova před r. 2005 pro nespokojenost s citlivostí do té doby nejčastěji užívané krátké zkoušky mentálního stavu MMSE. MoCA je krátký test pro orientační diagnostiku poruch poznávacích funkcí u Alzheimerovy nemoci, s možnou využitelností i u Parkinsonovy nemoci (PN) a jiných onemocnění. Kognitivní deficit je u PN častý (Aarsland et al., 2003, Hely et al., 2008) a jeho včasná detekce zlepšuje možnost léčebného ovlivnění. Česká verze MoCA je volně dostupná, ale její validita u PN dosud nebyla ověřena. Proto bylo naším záměrem srovnat MoCA s běžně užívaným testem Mini-Mental State (MMSE) pro zachycení kognitivních změn. MoCA oproti MMSE obsahuje subtesty exekutivních funkcí, zaměřené pozornosti a rozsáhlejší subtesty pojmenování i oddáleného vybavení, které bývají u PN typicky postiženy (Dubois et al., 2007).

Cíl: Srovnání citlivosti dvou krátkých testů (MoCA versus MMSE) pro screening kognitivního deficitu u Parkinsonovy nemoci (PN). Přesnější popis jejich psychometrických vlastností v české verzi u PN.

Metoda: Vyšetřili jsme celkem 81 pacientů s idiopatickou PN v rámci vyšetření jako součást ambulantní neurologické kontroly. Výběr pacientů byl znáhodněn, kdy jsme zařadili každého prvního pacienta s diagnózou PN, který se dostavil v příslušný den na specializovanou ambulanci Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN. Všichni vybraní pacienti splňovali Klinická diagnostická kritéria UK Parkinson's Disease Society Brain Bank (Hughes et al., 1992) a byli v době vyšetření v „on“ stavu, medikováni L-DOPA či agonisty dopaminu. Škála UPDRS byla administrována proškoleným neurologem bezprostředně před neuropsychologickým vyšetřením. Kontrolní skupina pro neuropsychologická vyšetření byla

složena z 34 zdravých osob netrpících PN (rodinných příslušníků pacientů nebo zaměstnanců kliniky), srovnatelného věku a délky vzdělání. Do skupiny pacientů ani kontrol nebyly zařazeny osoby trpící vážným smyslovým poškozením, floridní depresí, vnitřní nemocí s významným vlivem na kognitivní výkonnost či abusem psychoaktivních látek. Protokol vyšetření sestával z testů MoCA, MMSE (Folstein et al., 2000) a zkrácené 15položkové verze Geriatrické škály deprese (GDS-15; Sheik et al., 1986). 14 osob z obou skupin NK i PN podstoupilo opakované vyšetření MoCA pro zjištění test–retestové reliability (průměrný odstup retestu činil 76 dní).

Výsledky: Celkové hrubé skóry testů MoCA i MMSE se významně lišily mezi skupinami PN a NK. Statisticky významné rozdíly byly prokázány také při srovnání mezi celkovými hrubými skóry MoCA a MMSE u pacientů s PN ($p < 0,0005$) i u NK ($p < 0,0005$). Při použití stejné hranice pod 26 bodů celkového skóru, vykázala ve skupině pacientů s PN MoCA vyšší záchyt kognitivního deficitu 74,1 % oproti 38,3 % v MMSE. Zhruba dvojnásobek pacientů s PN oproti NK ztratil body v subtestech exekutivních funkcí MoCA, které nejsou vyšetřovány MMSE, výrazné rozdíly ve výkonech pacientů s PN a NK byly rovněž v úkolech MoCA Pojmenování (20 % oproti 3 % chyb) a Zaměřená pozornost (41 % oproti 6 %). Test–retestová reliability MoCA je 0,82, vnitřní konzistence (split-half) 0,72, Cronbachovo $\alpha = 0,69$. Konvergentní validita MoCA s MMSE je $r = 0,8$. Časová náročnost testu MoCA je oproti MMSE přibližně dvojnásobná (ca. 10 min oproti 5 min, $p < 0,0005$).

Závěr: i) Test MoCA v české verzi je použitelný pro vyšetření kognitivního deficitu u PN.

ii) MoCA zachycuje kognitivní deficit u PN častěji než MMSE.

iii) MoCA je schopen podchytit i klíčové funkce v kognitivním deficitu u PN, jako jsou exekutivní funkce, či náročnější úlohy na oddálené vybavení a pojmenování, které MMSE nezachycuje, anebo v nich i pacienti dosahují efektu stropu (nemá diskriminační schopnosti, protože je příliš jednoduchý i pro pacienty s PN).

iv) MoCA v české verzi disponuje vzhledem ke své krátkosti dobrými psychometrickými vlastnostmi, které se shodují se zahraničními studii (reliability).

v) MoCA vysoce a spolehlivě koreluje s dosud dobře zavedenými měřítky celkové kognitivní výkonnosti, jako je MMSE a jeví se jako potenciální náhrada tohoto testu u PN.

vi) MoCA je oproti MMSE prokazatelně obtížnější (všechny osoby v něm v průměru dosahují nižších výkonů).

v) MoCA v české verzi není časově náročný (přestože dvakrát delší než MMSE), alže jej tedy považovat za vhodnou screeningovou zkoušku kognitivního deficitu u PN.

vi) Stabilita v čase české verze MoCA se jeví jako vysoká.

vii) České výsledky jsou srovnatelné se zahraničními studii podobného typu (Nazem et al., 2009).

3. Bezdicek O, Majerova V, Novak M, Nikolai T, Ruzicka E, Roth J. Validity of the Montreal Cognitive Assessment in the Detection of Cognitive Dysfunction in Huntington's Disease. Appl Neuropsychol. 2013; 20(1):33–40. (IF₂₀₁₃ = 1,315)

Dosažení cíle (kap. II):

2. Výběr metodik k ověřování hypotéz, vývoj českých verzí, validační a normativní studie.
3. Validace metodik na našich patientských populacích osob s extrapyramidovými poruchami, zjištění struktury a tíže postižení.
7. Aplikace metodik na ověření vybraných hypotéz.

Úvod: Huntingtonova nemoc (HN) je progresivní, geneticky podmíněné, neurodegenerativní onemocnění, které se typicky projeví mezi 30–50 rokem věku (může i dříve tzv. juvenilní forma HN, která koreluje se zvyšujícím se počtem tripletů). Vzniká na podkladě mutace (expanze tripletu CAG na krátkém raménku chromozomu 4) genu IT15, který kóduje protein huntingtin (Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993). Abnormální protein vede v konečném důsledku k zániku neuronů v oblasti striata (degenerace dorzálního striata k vzniku chorey, degenerace nucleus caudatus a ventrálního striata ke kognitivnímu a neuropsychiatrickému postižení; Růžicka, 2010; Vonsattel et al., 1985). Klinicky se HN projevuje z hlediska kognitivních funkcí ireverzibilní deteriorací kognitivní výkonnosti, která v konečném důsledku vede k syndromu demence subkortikálního typu (Zakzanis, 19998). Kognitivní dysfunkce je raným projevem onemocnění a může dokonce předcházet postižení motorickému (Duff et al., 2010). Krátká screeningová zkouška pro rutinní monitoraci kognitivního stavu pacientů s HN, která by byla citlivá na kognitivní deficit subkortikálního typu s dominující DS na rozdíl od MMSE (Bezdíček et al., 2010; Hoops et al., 2009; Nasreddine et al., 2005; Nazem et al., 2009; Tombaugh & McIntyre, 1992; Wind et al., 1997), jako je MoCA, je proto zapotřebí. Srovnání MoCA u HN se zlatým standardem vyšetření kognitivní dysfunkce (tj. neuropsychologickou baterií) dosud nebylo provedeno (Mickes et al., 2010; Videnovic et al., 2010).

Cíl: Cílem této studie bylo stanovit míru konvergentní a diskriminační validity MoCA jako screeningového nástroje pro vyšetření kognitivní dysfunkce u HN ve srovnání s neuropsychologickou baterií.

Metoda: Do studie bylo zahrnuto 20 pacientů s klinicky rozvinutou a geneticky ověřenou HN. Do kontrolního souboru (KS) jsme vybrali 23 osob, které splnily vylučovací

kritéria a párovali je dle věku, vzdělání a pohlaví. Pacienti s HN byli dále podrobně vyšetřeni neurologicky a škálou UHDRS. Pro zhodnocení míry depresivních a úzkostných projevů byla u obou skupin administrována škála MADRS a HARS. Obě skupiny byly vyšetřeny neuropsychologickou baterií složenou z testů: Test volného vybavení a vybavení s nápovědou (FCSRT; Grober et al., 2000), Rey-Osterriethova komplexní figura (RCFT; Košč & Novák, 1997; Meyers & Meyers, 1995); Stroopův test (Daniel, 1983; Golden & Freshwater, 2002); verbální fluence (COWAT: N, K, P; Preiss et al., 2007; Strauss et al., 2006); psychomotorické tempo (SDMT; Mitrushina et al., 2005; Smith, 2002).

Výsledky: Průměrný celkový skóre MoCA byla $20,5 \pm 5,5$ u HN a $27,5 \pm 2,2$ u KS. MoCA korelovala u obou skupin $r = 0,81$, $p < 0,001$ s kompozitním skórem neuropsychologické baterie. Test měl nejvyšší hodnoty senzitivity 94 % a specifity 84 % pro diagnostiku osob s kognitivní dysfunkcí, jestliže jsme screeningový a diagnostický cut-off stanovili na hladině <26 bodů hrubého skóru. Plocha AUC na základě ROC analýzy s 95% intervalem spolehlivosti byla u MoCA 0,90 (0,809–0,997), $p < 0,001$. Vnitřní konzistence MoCA měřená Cronbachovým alfa mezi sedmi subskóry MoCA byla u HN 0,82 a u KS 0,56.

Závěr: i) MoCA je vhodný screeningový nástroj pro diagnostiku kognitivní dysfunkce u klinicky rozvinuté HN.

ii) MoCA projevuje vysokou a signifikantní korelaci s kompozitním skórem neuropsychologické baterie citlivé na kognitivní dysfunkci u HN.

iii) MoCA disponuje vysokými diskriminačními schopnostmi (vysoká úroveň senzitivity a specifity $>0,8$) pro rozlišení přítomnosti/nepřítomnosti kognitivní dysfunkce u HN ve srovnání s neuropsychologickou baterií.

iv) Nejcitlivější cut-off skóre pro identifikaci kognitivní dysfunkce u HN měla hodnota <26 bodů hrubého skóru MoCA.

v) MoCA mělo vysoké až přijatelné hodnoty vnitřní konzistence u obou skupin.

vi) MoCA spolehlivě rozlišuje na skupinové úrovni mezi kognitivní výkonností u KS ve srovnání s HN.

vii) MoCA má kvalitní psychometrické vlastnosti (konvergentní a diskriminační validitu) i reliabilitu pro diagnostiku kognitivní dysfunkce u klinicky rozvinuté HN.

viii) MoCA představuje alternativu ke komplexnímu neuropsychologickému vyšetření pacientů s HN, obzvláště při časové tísni, nebo se hodí pro rutinní neurologické vyšetření kognitivní dysfunkce u HN.

4. Bezdicek O, Motak L, Axelrod B N, Preiss M, Nikolai T, Vyhnalek M, Poreh P, Ruzicka E. Czech Version of the Trail Making Test: Normative data and Clinical utility. Arch Clin Neuropsychol. 2012; 27(8): 906–14. (IF₂₀₁₃ = 2,000)

Dosažení cíle (kap. II):

2. Výběr metodik k ověřování hypotéz, vývoj českých verzí, validační a normativní studie.
7. Aplikace metodik na ověření vybraných hypotéz.

Úvod: Test cesty (Trail Making Test; TMT; 1944) má dvě části (A a B) a představuje je komplexní úlohu, která aktivuje psychomotorické, pozornostní, percepční a exekutivní funkce. Je jednou z nejpoužívanějších metod v klinické psychologii (Rabin et al., 2005). V části TMT-A má subjekt za úkol spojovat čarami body, v kterých jsou čísla od 1–25 vzestupně za sebou, v části TMT-B pak subjekt dělá totéž, ale má vždy střídat číslo a písmeno tak, jak jdou vzestupně za sebou, písmena dle české abecedy (e.g., 1–A–2–B, etc.). Existuje několik systémů skórování, v české verzi vycházíme z nejpoužívanějšího systému Reitana & Wolfsonové (1993), kdy se měří v sekundách doba od startu po dokončení a měření času se nepřerušuje, ani když subjekt udělá chybu. TMT-A se považuje za měřítko psychomotorické rychlosti a zaměřené vizuální pozornosti, zatímco TMT-B za měřítko kognitivní flexibility (set shifting; Jacobson et al., 2011; Kortte et al., 2002) a změny nastavení (Arbuthnott & Frank, 2000). TMT je velmi citlivá metoda pro mnohá zranění mozku, jako např. je Alzheimerova nemoc (Amieva et al., 1998; Cahn et al., 1995; Chen et al., 2000; Lafleche & Albert, 1995), ale nerozlišuje např. mezi parkinsonským syndromem PSP (progresivní supranukleární obrnou) a PN (Pillon et al., 1995) nebo mezi dysexekutivním deficitem u AN od vaskulární demence (VD; Barr et al., 2004). Dále existuje domněnka, že normativní data z různých kultur nejsou ekvivalentní a že by se výkon v TMT měl porovnávat s normativními hodnotami příslušné země (Fernández & Marcopulos, 2008).

Cíl: Základním cílem české normativní studie TMT bylo poskytnout normativní hodnoty pro široké spektrum věkových skupin dospělých jedinců z české populace a minimalizovat tak možnost diagnostického omylu při použití kulturně odlišných norem (Manly, 2008; van de Vijver & Tanzer, 2004). Dále prokázat klinickou užitečnost takto získaných norem na klinických jednotkách, jako mírný syndrom demence u AN a amnestická

MKP. V nespolední řadě poskytnout široký datový soubor pro cross-kulturní srovnávací studie a ověření kulturní specifčnosti TMT pro českou populaci.

Metoda: Test TMT a komplexní neuropsychologickou baterii jsme administrovali skupině 421 dospělých osob (161 mužů, 260 žen) z české populace. Participantů byli vybráni nenáhodným způsobem a museli splňovat vylučovací anamnestická kritéria pro zařazení do studie: bez traumatu mozku, psychiatrického či neurologického onemocnění, abúzu drog či léků nebo trpět jakýmkoliv somatickým onemocněním s prokazatelným vlivem na CNS. Dále jejich kognitivní schopnosti nesměly být podprůměrné v jiných měřících neuropsychologické baterie (≤ -1 SD pod průměrem) a neměli subjektivní stížnost na paměť. První klinický soubor sestával z 90 subjektů (42 mužů a 48 žen) s amnestickou mírnou kognitivní poruchou (aMKP) dle Petersonových kritérií (2000). Druhý klinický soubor sestával z 36 subjektů (8 mužů a 28 žen) s pravděpodobným syndromem demence u AN dle kritérií McKhanna et al. (1984). Všechny osoby z klinických skupiny podstoupily standardní diagnostický protokol, který zahrnoval MRI, neurologické, lékařské a laboratorní vyšetření, semi-strukturovaný anamnestický rozhovor a neuropsychologickou baterii senzitivní na MKP (Hort et al., 2007).

Výsledky: Naše výsledky potvrdily významný vliv demografických proměnných, jako je věk nebo vzdělání na celkový výkon v TMT a jsou tak srovnatelné s výsledky zahraničních normativních studií (Drane et al., 2002; Hester et al., 2005; Tombaugh, 2004; Zalonis et al., 2008), kdy mladší participantů dokončí test podstatně rychleji a tento vliv je vyšší, než je efekt vzdělání. Dále jsme prokázali statisticky významné rozdíly mezi věkově vázaným výběrem kontrolních osob z normativního souboru a klinickými skupinami (AN a aMKP). Byli jsme schopni stanovit na základě ROC analýzy AUC (area under curve), kdy TMT-B se jevil jako nejpřesnější indikátor ($AUC = 0,93$) pro rozlišení mezi kontrolním souborem a AN a odvozený skóre TMT-B/A (čas části B děleno část A) pro rozlišení mezi kontrolním souborem a aMKP ($AUC = 0,79$). Nadto se TMT-A jevil jako velmi efektivní indikátor pro rozlišení mezi AN a aMKP ($AUC = 0,80$).

Závěr: i) Povedlo se nám vytvořit rozsáhlý normativní soubor pro psychometrické posouzení výkonu v TMT A i B u dospělých osob z české populace.

ii) Test TMT nejen spolehlivě rozlišuje mezi výběrem kontrolních osob z těchto dat a dvěma klinickými skupinami (aMKP a mírný syndrom demence u AN), ale rozlišuje tyto klinické skupiny aMKP a AN i mezi sebou.

iii) TMT-A je dokonce velmi přesný klasifikátor mezi aMKP a AN (nejen mezi kontrolním souborem a těmito klinickými skupinami) s velkou plochou ($AUC = 0,80$) pod křivkou ROC.

iv) Test TMT v české verzi se jeví jako velmi citlivá zkouška kognitivního výkonu, zejména zaměřené vizuální pozornosti (část A) a kognitivní flexibility (část B) u neurodegenerativních onemocnění, jako je AN, ale i u prodromálních fází, jako je aMKP.

v) Studie poskytuje poprvé česká normativní data TMT pro dospělé na populaci ČR.

5. Bezdicek O, Stepankova H, Moták L, Axelrod BN, Woodard JL, Preiss M, Nikolai T, Růžička E, Poreh A. Czech version of Rey Auditory Verbal Learning test: Normative data. Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn. 2014 (in press). (IF₂₀₁₃ = 0,987)

Dosažení cíle (kap. II):

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

Úvod: Diagnostika poruch paměti pomocí učení se seznamu slov je technika, která vyšetření paměti provází již od dob francouzského psychologa Édouarda Claparèda (1919). Paměťový test učení (Rey Auditory Verbal Learning test, RAVLT) je druh paměťového test, který vyvinul na základě této techniky do standardizované podoby francouzský konstruktér testů André Rey v r. 1958 (Lezak et al. 2012; Schmidt, 1996; Taylor, 1959). Sestává z opakovaného učení se seznamu 15 slov, poté učení se interfečnímu seznamu B, poté vybavení seznamu A, kterému se subjekt učil pětkrát v předchozích pokusech a poté z oddálení po 20–30 minutách a rekognice, sestávající z 50 slov (15 cílových ze seznamu A a 35 distraktorů ze seznamu B, ale i nevztahených ke slovům cílovým). Jedná se pravděpodobně v klinické neuropsychologii o nejužívanější verbální test na světě (Rabin et al., 2005). Přestože máme několik studií s normativními daty zejména ze Severní Ameriky (přehled podává Mitrushina et al., 2005), ale i z Izraele (Vakil & Blachstein, 1997; Vakil e al., 2010), Brazílie (Fichman et al., 2010) či Řecka (Messinis et al., 2007), tak česká normativní data pro dospělé osoby zatím citelně chybí.

Cíl: Tato normativní studie české verze RAVLT měl proto tři základní cíle: zaprvé chtěla poskytnout normativní data na rozsáhlém souboru osob z české populace pro možnost klinického využití testu. A to nejen formu tabelárního přehledu, ale i pomocí regresních rovnic pro popis očekávatelného výkonu jedince a minimalizaci vlivu věku či vzdělání na výkon (Crawford & Howell, 1998; Testa et al., 2009). Zadruhé chtěla popsat vliv demografických proměnných na základní měřítko paměti v RAVLT. Zatřetí poskytla poprvé na světě řadu odvozených indexů paměti (získaný a ztracený přístup, poziční efekty), pocházejících z experimentálního výzkumu paměti, na rozsáhlém souboru osob, a umožnila tak jejich potenciální využití na klinických souborech v budoucnu.

Metoda: Použili jsme frekventovanou administraci RAVLT navrženou Lezakovou et al. (2012). Pro zajištění obsahové validity jsm provedli frekvenční analýzu použitých slov

české verze srovnáním s verzí anglickou na základě frekvencí z Českého národního korpusu (korpus SYN 2000) a British National Corpus (BNC). 306 osob vybraných z české populace nenáhodným způsobem splnilo kritéria pro zařazení: bez traumatického zranění mozku, bez psychiatrického či neurologického onemocnění, bez abúzu léků v anamnéze či na farmakologické léčbě, která by ovlivňovala jejich kognitivní výkon (antidepresiva, anxiolytika, neuroleptika, stimulancia). Dále byli vyšetřeni komplexní neuropsychologickou baterií (jejich výkon nesměl klesnout pod -1 SD vzhledem ke známým normativním hodnotám testů obsažených v baterii), nesměly mít subjektivní stížnost na paměť a v testu RAVLT jsme dále vyloučili všechny výkony s extrémními hodnotami ($>\pm 3.3$ SD) od průměru zkoumaného normativního souboru.

Výsledky: Z demografických proměnných byl nejvýznamnějším prediktorem výkonu věk (až 10 % společné variance) a jeho vliv byl perzistentní skrze všechny pokusy, což potvrzuje výsledky všech zahraničních studií (Crossen & Wiens, 1994; Ivnik et al., 1992). Vzdělání je také silným prediktorem výkonu a jeho vliv je porovnatelný s věkem (Yonker et al., 2003). České ženy měly v průměru vyšší výkony než muži, avšak celkový vliv této proměnné je nízký. Česká studie též potvrzuje logaritmický charakter křivky učení (pokus 1–5) a naznačuje jeho výjimečné postavení v psychologii paměti (rozsáhlou a vysokou shodu mezi desítkami národních studií), které připomíná Weberův-Fechnerův zákon v psychofyzice (Poreh et al., 2005). Dále poprvé v historii normativních studií RAVLT poskytuje odvozená měřítka pro získaný a ztracený přístup, poziční efekty (efekt prvních a efekt posledních), chybové skóry (konfabulace a opakování) od 20–85 let.

Závěr: i) Sestrojili jsme normativní hodnoty pro Paměťový test učení, jeden z mezinárodně nejpoužívanějších testů paměti.

ii) Normativní data prezentujeme nejen pro základní měřítka paměti v RAVLT (křivka učení, kapacita učení, retence), ale i pro odvozená měřítka (poziční efekty, chyby).

iii) Naše data potvrzují logaritmický charakter křivky učení a jsou shodná se zahraničními studii o RAVLT.

iv) Pečlivě dokumentujeme vliv demografických proměnných na výkon v RAVLT, jako je věk, vzdělání a pohlaví.

v) Sestrojili jsme pro základní měřítka regresní rovnice pro odhad průměrného očekávaného výkonu u vyšetřovaného jedince, který umožňuje eliminaci vlivu demografických proměnných.

vi) Normativní data mohou okamžitě najít své uplatnění v klinické praxi pro vyšetření paměti u širokého spektra neurologických (obzvláště neurodegenerativních) onemocnění.

6. Bezdíček O, Lukavský J, Preiss M. Validizační studie české verze dotazníku FAQ. Cesk Slov Neurol N. 2011; 74/107(1): 36–42. (IF₂₀₁₃ = 0,366)

Dosažení cíle (kap. II):

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

Úvod: Aktivity denního života („activities of daily living“, ADL) slouží k posouzení funkční nezávislosti jedince na svém okolí (Gauthier & Gauthier, 1990). ADL jsou nezbytnou součástí diagnostiky syndromu demence u neurodegenerativních onemocnění, ale jsou potřebné i pro odlišení prodromálních fází těchto onemocnění od syndromu demence, jako je MKP, kdy ADL naopak nemají být narušeny (Petersen et al., 1999). Dotazník funkčního stavu FAQ (Functional Activities Questionnaire; Pfeffer et al., 1982) je krátká škála o deseti položkách k posouzení funkční nezávislosti jedince. Jedná se o tzv. *nepřímé* měřítko ADL, protože se pouze dotazujeme na funkční kapacitu jedince a nezkoušíme jeho schopnost vykonávat jednotlivé činnosti ADL *přímo*. Měřítka ADL, která by však měla oporu v robustním datovém souboru na osobách z české populace (bez neurologických aj. onemocnění) však v r. 2011 v české psychodiagnostice citelně chyběla. Validizační studie FAQ v české verzi by tak poskytla základ pro srovnání výkonu soběstačného, samostatně žijícího jedince vyššího věku s jedincem trpícím Alzheimerovou nemocí (AN). Do té doby vznikla studie ohledně převodu české verze škály s pilotáží na pacientech s AN (Bartoš et al., 2008). Tato studie tak měla důsledně rozšířit možnosti hodnocení i využití FAQ a poskytnout přehled o míře ADL u osob vyššího věku bez vážných neurologických či psychiatrických onemocnění.

Cíl: Ověření psychometrických vlastností (stabilita v čase, percentilové normy) české verze Pfefferova Dotazníku funkčního stavu (FAQ) pro měření aktivit denního života u starších osob bez kognitivního deficitu. Poskytnutí percentilových norem pro hrubý skór FAQ na české populaci u osob vyššího věku.

Metoda: Sběr dat FAQ probíhal ve dvou měřeních. Anamnestické vyšetření, škálu FAQ a neuropsychologickou baterii (složenou z MMSE, RAVLT, TMT) jsme v prvním měření (test), administrovali celkem u 136 osob vyššího věku (sebeuposouzení). V druhém měření 82 osobám (retest) pouze FAQ (bez neuropsychologické baterie a současně nechali tyto osoby posoudit pečovatelem (objektivní posouzení)). Po šesti měsících proběhlo druhé měření, kdy byl znovu administrován dotazník FAQ (retest sebeuposouzení). Po druhém vyšetření byly rozeslány dotazníky FAQ pečovatelům, rodinným příslušníkům za účelem

„objektivního“ posouzení (to vysvětluje značnou „ztrátu (attrition)“ počtu dotazníků při retestu (do retestu jsme vzali pouze dotazníky, které měly sebesposouzení, ale současně i posouzení pečovatelem). Mezi oběma vyšetřeními u zkoumaných osob neproběhla další psychologická či léčebná intervence. FAQ obsahuje položky týkající se většinou tzv. instrumentálních aktivit denního života (IADL, položka 1.–4.), např. nakupování, zacházení s penězi ad., dále tři položky na základní aktivity denního života (položka 5., 6. a 10.) a tři položky na aktivity spojené s komplexními sociálními funkcemi a kognitivní výkonností (položka 7.–9.). Každá z aktivit ADL se hodnotí na stupnici od 0–3, kdy 0 – vykonává správně, 1 – provádí sám s potížemi, 2 – potřebuje pomoc, 3 – je zcela závislý. Celkový hrubý skór je součet bodů všech 10 položek, má rozsah 0–30 bodů, skór 0 znamená, že ADL jedince jsou nepostíženy a je zcela soběstačný; skór 30 indikuje vysoké postižení ADL a vysokou míru závislosti jedince na pečovateli (nesoběstačnost).

Výsledky: Výsledky: Vztah FAQ s neuropsychologickou baterií, jmenovitě paměťovými testy RAVLT a Nákupní seznam byl statisticky významný, výše korelací je ale vždy nízká. Mezi prvním měřením FAQ a retestem po šesti měsících nebyl statisticky významný rozdíl ($t(81) = -1,356$; $p = 0,18$). Věk (sebesposouzení: $r = 0,06$; $p = 0,50$ a objektivní: $r = 0,07$; $p = 0,57$) ani vzdělání (sebesposouzení: $r = 0,12$; $p = 0,18$ a objektivní: $r = -0,09$; $p = 0,49$) nemají významný vliv na výsledky v FAQ. Pohlaví má statisticky významný vliv (sebesposouzení): $t(35,33) = 2,848$; $p < 0,01$; objektivní posouzení: $t(18,13) = 2,332$; $p < 0,05$. Vztah FAQ s celkovou kognitivní výkonností (MMSE) byl statisticky nevýznamný (na rozdíl od vztahu mezi FAQ a MMSE u osob s pravděpodobnou AN; Bartoš et al., 2008).

Rozdíl mezi sebesposouzením (druhé měření) a posouzením pečující osobou byl statisticky významný ($t(63) = 3,274$; $p < 0,01$). Test-retestová reliabilita škály FAQ mezi prvním a druhým měřením po šesti měsících byla $r = 0,56$, $p < 0,001$. Korelace mezi subjektivním a objektivním posouzením pečovatelem byla $r = 0,64$, $p < 0,001$. Vnitřní konzistence škály v prvním i druhém měření a posouzení pečovatelem byla na základě Cronbachova koeficientu $\alpha = 0,62$, $\alpha = 0,79$, $\alpha = 0,46$. Spearman-Brownův koeficient pro korelaci mezi oběma polovinami škály (split-half reliabilita) činil v prvním, druhém a posouzení pečovatelem $r = 0,62$, $r = 0,89$, $r = 0,67$.

Závěr: i) Škála FAQ je platný nástroj hodnocení ADL u osob vyššího věku (osoby bez vážných onemocnění CNS v FAQ dosáhli velmi nízkých skórů s nízkou variabilitou indikujících funkční nezávislost a soběstačnost).

ii) Jedná se o relativně spolehlivý nástroj (reliabilita split-half a stabilita v čase), kdy vzhledem k výši koeficientů je nutno vzít v úvahu krátkost škály.

iii) FAQ je proto vhodným nepřímým měřítkem pro hodnocení funkční nezávislosti u osob s podezřením na rozvoj neurodegenerativních onemocnění pro odlišení od normálního stárnutí (jak u pacientů – sebesouzení, tak u pečovatelů – objektivní posouzení).

iv) Studie poskytuje percentilové skóry pro posouzení míry funkční nezávislosti vzhledem k osobám bez vážných neurologických či psychiatrických onemocnění, kdy hranice $-1,5$ SD je > 4 body hrubého skóru v sebesouzení > 3 body v posouzení pečovatelem. Hranice >-2 SD je v sebesouzení na > 6 bodů hrubého skóru a v posouzení pečovatelem na > 7 bodů hrubého skóru.

v) Studie umožňuje tzv. diskrepanční analýzu, tj. porovnání (sebesouzení a posouzení pečovatelem), kdy vysoká míra diskrepance naznačuje, že vyšetřovaný trpí anosognosií v ADL (pečovatel uvádí podstatně vyšší funkční závislost, kterou pacient nerozpoznává). Vysoké hodnoty diskrepance (v předkládané studii vidíme, že diskrepance mezi sebesouzením a posouzením pečovatelem je u zdravých osob nízká, ca. 1 bod hrubého skóru na hladině $-1,5$ SD viz bod iv) jsou typické pro neurodegenerativní onemocnění, zejména pro AN (Bartoš et al., 2008; Tabert et al., 2002).

7. Bezdíček O, Preiss M. Kalifornský test verbálního učení druhé vydání: psychometrická analýza českého převodu. Československá psychologie. 2009; 53(6): 573–586. (IF₂₀₁₃ = 0,244)

Dosažení cíle (kap. II):

2. Výběr metodik k ověřování hypotéz, vývoj českých verzí, validační a normativní studie.
7. Aplikace metodik na ověření vybraných hypotéz.

Úvod: Kalifornský test verbálního učení (CVLT; Delis et al., 1987) a Kalifornský test verbálního učení – druhé vydání (CVLT-II; Delis et al., 2000) patří na základě reprezentativního výzkumu členů APA, NAN a INS v Severní Americe a Kanadě mezi pět nejpoužívanějších neuropsychologických testů, v oblasti paměťových testů je druhý za WMS-R/WMS-III (Rabin et al., 2005). Jejich rozšíření lze vysvětlit zejména vynikajícími psychometrickými vlastnostmi (Delis et al., 1988) a reprezentativními normami pro americkou populaci dle věku, pohlaví a etnického původu v druhém vydání CVLT-II. Též relativně krátkou dobou administrace (ca. 20–25 min bez intervalů na oddálení). V ČR navazuje na zkušenosti s původní předlohou pro CVLT, Paměťovým testem učení (RAVLT, Bezdíček et al., 2014a; Preiss, 1999). Z těchto důvodů jsme se rozhodli pro adaptaci testu a ověření jeho psychometrických vlastností na české populaci, která umožní další využití tohoto paměťového testu pro výzkumné či klinické účely i rozsáhlejší validizaci. K analýze testového materiálu jsme použili zejména sylabickou a frekvenční analýzu. Z takto popsaných jednotek jsme odvodili české seznamy slov, které jsme ověřili na malém, nereprezentativním výběrovém souboru české populace.

Cíl: Základním cílem této práce je převod testového materiálu CVLT-II a jeho pilotní studie na souboru české populace.

Metoda: Původní verze testového materiálu CVLT-II byla prvním autorem článku přeložena z angličtiny do češtiny. Jiným odborníkem byl vytvořen zpětný překlad do angličtiny (zaměřený na přesnost převodu položek z jazyka výchozího do jazyka cílového). Ten prošel znovu obsahovou revizí. Bylo třeba minimalizovat pět experimentálně ověřených efektů, které z hlediska psychologie řeči (Harley, 2004) verbální materiál vyvolává při zpracování informace pokusnou osobu: i) efekt slovní délky; ii) efekt rychlosti artikulace; iii) efekt slovní frekvence; iv) efekt prorotypičnosti; v) kulturní adaptace. Základní proměnné CVLT-II (Celkový výkon Pokus 1–5, Oddálené vybavení) jsme v případě kriteriální validity,

ekvivalenční reliability, vlivu věku, vzdělání na výsledky v testu zkoumali korelační analýzou. Při srovnání obtížnosti Standardní a Alternativní formy jsme použili párového t-testu. Pro srovnání s originální verzí americkou jsme použili dvoustranný výběrový t-test. Základem pro srovnání výkonů v CVLT-II v souvislosti s ostatními testy bylo srovnání s normativními standardy a korelační analýza. Psychometrické vlastnosti české verze CVLT-II jsme ověřili na N = 43 ve formě Standardní a N = 42 ve formě Alternativní. Pokusné osoby nebyly vyšetřeny pro psychiatrickou nebo neurologickou poruchu. Na základě anamnestického rozhovoru jsme vyřadili všechny osoby, které byly nedoslýchavé či měly sluchové pomůcky, nekorigovanou oční vadu, prodělaly v průběhu života zranění hlavy (zlomeninu lebky a páteře, bezvědomí, otřes mozku), psychiatrické obtíže (depresivní epizodu, fobické stavy ad.), neurologické onemocnění (epilepsie, zánět mozkových blan aj.), další choroby s vlivem na kognitivní výkon (diabetes mellitus, infarkt myokardu) či dlouhodobě užívaly léky ovlivňující kognici (dopaminergní preparáty, anticholinergika, psychostimulancia, antidepressiva apod.).

Výsledky: V souladu se zahraničními výsledky byla zjištěna vysoká test-retestová reliability pro indexy Bezprostředního a Oddáleného volného vybavení (rozsah = 0,81–0,84). Split-half reliability byla u obou forem 0,95 ($p < 0,001$). Kriteriační validita pro Bezprostřední volné vybavení CVLT-II a subtestu Logická paměť z WMS-III byla 0,65 a 0,66 ($p < 0,001$) a pro Oddálené volné vybavení 0,59 a 0,66 ($p < 0,001$). Výkon v indexu Bezprostředního volného vybavení byl v obou formách signifikantně závislý na věku ($r = -0,66$ a $-0,61$; $p < 0,001$), nezávislý na vzdělání ($r = 0,23$; $p = 0,138$ a $0,22$; $p = 0,158$), nezávislý na pohlaví ($p = 0,263$) a ($p = 0,907$). Obě verze (standardní i alternativní) lze považovat za homogenní ($p = 0,097$) a lze je využít pro test-retestové účely.

Závěr: i) Psychometrická analýza testového materiálu CVLT-II v české verzi potvrdila značnou shodu s výsledky zahraničních studií (Delis et al., 2000).

ii) Umožňuje použít adaptovaný testový materiál CVLT-II pro výzkumné účely v ČR.

iii) Na základě koeficientů determinace jsme zjistili značný překryv testů CVLT-II a WMS-III LM, což vede k předpokladu, že stačí pro odhad verbálního paměťového výkonu jedince použít pouze jednoho z nich.

iv) Testový materiál CVLT-II v české verzi jsme kontrolovali ohledně základních efektů, které mají vliv na jeho diagnostické vlastnosti.

v) Přes malý a nereprezentativní rozsah výběrového souboru se paměťový test CVLT-II jeví jako spolehlivý, konzistentní a validní nástroj pro zachycení verbálního paměťového výkonu jedince z neklinické populace.

8. Bezdicek O, Raskin SA, Altgassen M, Ruzicka E. Assessment of Prospective Memory – a Validity Study of Memory for Intentions Screening Test. Cesk a Slov Neurol N. 2014 (in press). (IF₂₀₁₃ = 0,366)

Dosažení cíle (kap. II):

2. Výběr metodik k ověřování hypotéz, vývoj českých verzí, validační a normativní studie.
6. Validace studie testu MIST (test prospektivní paměti/Memory for Intentions Screening Test) na české populaci.
7. Aplikace metodik na ověření vybraných hypotéz.

Úvod: Prospektivní paměť (PP), tj. schopnost vybavit si po oddálení záměr, který chci provést v určitém budoucím okamžiku (např. za dvě hodiny zatelefonovat kamarádovi). PP se považuje za subsystém episodické paměti (McDaniel & Einstein, 2007; Kliegel et al., 2008). Konstrukt PP předpokládá, že mezi uložením (retrospektivní komponenta PP, tj. zapamatování si, že mám zatelefonovat a konkrétně komu a kdy) a iniciací vybavení záměru a jeho realizací (tj. vzpomenout si ve správný čas komu přesně mám zavolat a zařadit tuto aktivitu do své činnosti) subjekt provádí jiné mentální činnosti. Jedná se o část episodické paměti, která je esenciální pro uchování IADL a funkční nezávislosti (Schnitzspahn et al., 2013). V současné době však neexistuje žádný diagnostický nástroj, který by byl standardizován pro měření PP na české populaci.

Cíl: Tato studie si klade za cíl převod testu MIST (Memory for Intentions (Screening) Test, Raskin et al., 2010) do češtiny. Test MIST je jednou z nejčastěji užívaných standardizovaných metod pro vyšetření PP, zejména u Parkinsonovy nemoci (Raskin et al. 2011). Naše studie zahrnuje standardizaci materiálu, překlad do češtiny a zpětný překlad do angličtiny a ověření psychometrických vlastností takto standardizované české verze MIST na malém souboru zdravých osob z české populace pro srovnání měrných vlastností s testem originálním.

Metoda: Českou verzi testu MIST jsme administrovali 30 nenáhodně vybraným osobám z české populace, která splňovala anamnestická kritéria úpro zařazení do studie: nebyly zařazeny osoby trpící vážným smyslovým poškozením, neurologickými či psychiatrickými onemocněními, depresivní poruchou, vnitřní nemocí s významným vlivem na kognitivní výkonnost či abusem psychoaktivních látek. U všech osob jsme dále provedli komplexní neuropsychologickou baterii na základě doporučení Duboise et al. (2007).

Výsledky: Celkový skór MIST (měřítko zahrnující úloha jak časově vázanou, tak na událost vázanou PP) korelovalo s řadou tradičních měřítek z neuropsychologické baterie: v paměťových funkcích s RAVLT retence ($\rho = 0,42$) či s indexem oba seznamy z testu vazebné paměti MBT ($\rho = 0,37$). Dále koreloval s některými testy na EF, jako je celkový skór ToL ($\rho = 0,40$), tedy měřítkem plánování činnosti nebo TMT-B ($\rho = -0,41$), tedy měřítkem změny nastavení a kognitivní flexibility. Dále koreloval s měřítkem na zaměřenou prostorovou pozornost měřenou Prostorovým rozsahem popředu z WMS-III ($\rho = 0,39$) a testem NART v české verzi ($\rho = 0,38$, všechno $p < 0,05$), což je měřítko premorbidní inteligenční úrovně. Z korelací celkového skóru MIST s demografickými měřítky byla signifikantní korelace s pohlavím ($\rho = 0,39$, $p < 0,05$), kdy ženy statisticky významně překonávaly muže v celkovém skótu MIST, což je nález shodný z normativní studie Raskinové et al. (2010). Naše studie poskytla i měřítka reliability ve smyslu vnitřní konzistence, kdy pokud jsme klasifikovali subškály MIST dle jejich modality odpovědi (typ odpovědi: verbální/činnosti; typ vodítka: časové/událostní; oddálení: 2minutové/15minutové), pak Cronbachovo alfa = 0,88, split-half reliability s úpravou dle Spearman-Brownova vzorce činila pro 6 subškál = 0,95.

Závěr: i) Celkový skór MIST koreluje významně (síla asociace je na střední úrovni kolem $\rho = 0,37-0,42$) s několika standardními měřítky z neuropsychologické baterie (popis konvergentní validity MIST).

ii) Reliability MIST ve smyslu vnitřní konzistence a korelací obou polovin testu (split-half reliability) je celkově na vysoké úrovni.

iii) Muži podávají v celkovém skóru významně nižší výkon v MIST než ženy, což je nález shodný s originální normativní studií MIST (Raskin et al., 2010).

iv) Test MIST vykazuje souměřitelné psychometrické vlastnosti (indikátory validity a reliability) jako ve verzi originální.

v) Provedli jsme standardizaci pomůcek MIST, překlad a zpětný úpřeklad pravidel administrace a skórování MIST do češtiny, který byl odsouhlasen autorkami testu.

v) MIST je v experimentální české verzi použitelný na osobách z české populace.

vi) Studie umožňuje poprvé v ČR měření PP standardizovaným nástrojem, který byl ověřen na malém souboru osob z české populace.

vii) MIST je v budoucnu využitelný pro měření poruch PP u pacientů s různými onemocněními s vlivem na paměť.

9. Vyhnalek M, Nikolai T, Andel R, Nedelska Z, Rubínová E, Marková H, Laczó J, Bezdicek O, Sheardova K, Hort J. Neuropsychological Correlates of Hippocampal Atrophy in Memory Testing in Nondemented Older Adults. J Alzheimers Dis. 2014 (in press). (IF₂₀₁₃ = 4,174)

Dosažení cíle (kap. II):

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

7. Aplikace metodik na ověření vybraných hypotéz.

Úvod: Kognitivní deficit, který vzniká jako důsledek patofyziologických změn u AN, přednostně zasahuje, vedle jiných částí mozku, hipokampální formaci (Braak & Braak, 1991). Poškození hipokampálních okruhů vede k vážné poruše explicitní paměti (Kaszniak, 1988; Milner et al., 1968).

Z diagnostických nástrojů pro vyšetření paměti u AN se často používají testy episodické verbální paměti, jako je WMS-III LM, RAVLT, CVLT, CVLT-II ad. Nicméně bychom měli použít zejména testy, které jsou specifické na hipokampální poruchu paměti (Nikolai et al., 2012; Collie & Maruf, 2000), jako jsou testy na vybavení s nápovědou FCSRT (Buschke, 1984), ECT (verze FCSRT využívající stejné paradigma) či nejnovější verze MBT (Buschke, 2014). Vysoká užitečnost těchto technik pro diagnostiku a dlouhodobé odlišení osob s rizikem rozvoje AN od osob bez toho rizika je známá (Auriacombe et al., 2010; Grober et al., 2000; Grober et al., 2008).

Porucha paměti je přítomna již u osob s amnestickou mírnou kognitivní poruchou (aMKP), která se považuje za prodromální stadium AN s nejvyšším rizikem přechodu do stadia syndromu demence (Petersen, 2004). Nicméně jejich diagnóza je problematická vzhledem k vymezení pojmu MKP (Clark et al., 2013), ale i vzhledem k velkému množství různých testů, které se k jejímu vymazání používají (Nikolai et al., 2012). Porovnání technik na tzv. volné vybavení z paměti, jako je RAVLT (Bezdicek et al., 2014) s testy na vybavení s nápovědou, jako je ECR spolu s volumetrickými koreláty atrofie hipokampů dosud chybí.

Cíl: Posouzení volumenu pravého a levého hipokampu a jejich korelátů odvozených z často užívaných testů na verbální epizodickou paměť (RAVLT a ECR ad.). Porovnání jejich užitečnosti pro zachycení poruchy paměti u amnestické mírné kognitivní poruchy (aMKP, stadia s nejvyšším rizikem přechodu do syndromu demence u AN).

Metoda: Celkem 56 osob (30 s aMKP a 26 osob z kontrolního souboru, KS) podstoupilo komplexní neuropsychologické vyšetření: 1) test ECR – technika s kontrolovaným učením i vybavením s nápovědou, 2) test RAVLT – test verbální paměť bez kontroly fáze učení a s oddáleným vybavením bez nápovědy a 3) ROCFT – test na zrakově-prostorovou paměť v podmínce vybavení po 3 minutách a další kognitivní testy.

Dále byli vyšetřeni pomocí 1,5T MR zobrazení mozku, které sloužilo ke stanovení jejich celkového intrakraniálního objemu (eTIV) spolu s pravým a levým hipokampem, jejichž volumen 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 volemem hipokampů a skóry RAVLT, pokus 1–5, RAVLT skórem retence, ECR volné vybavení a celkové vybavení (po nápovědě) a ROCFT vybavení po 3 minutách. Celkové vybavení v ECR, tedy s efektem nápovědy nemělo vyšší korelace než testy na volné vybavení ať verbální (RAVLT) či neverbální (ROCFT). Nenašli jsme žádné korelace mezi provedenými kognitivními testy a eTIV.

Závěr: i) Testy na volné vybavení, jako jsou RAVLT a ROCFT nemají nižší korelace s volemem pravého nebo levého hipokampu u KS a aMKP.

ii) Korelace mezi celkovým vybavením v ECR (s nápovědou) byla dokonce mírně nižší než korelace u testů na volné vybavení.

iii) Nebyli jsme schopni dokázat superioritu testu ECR užívajícího technik kontrolovaného učení s vybavením s nápovědou nad technikami využívajícími nekontrolované učení a volné vybavení (RAVLT).

iv) Dále verbální testy explicitní paměti (RAVLT a ECR) neměly vyšší korelace s volemem hipokampů než ROCFT (test na neverbální explicitní paměť).

v) Testy ECR, RAVLT a ROCFT jsou přibližně rovnocenně citlivé na změny volumenu hipokampů u aMKP (prodromálního stadia s nejvyšším rizikem přechodu do syndromu demence u AN).

vi) Výsledky nasvědčují tomu, že jak techniky, které užívají volné vybavení, tak techniky užívající kontrolované učení a vybavení s nápovědou relativně rovnocenně obrazí atrofii hipokampů měřenou kvantitativní volumetrií, a to nezávisle na modalitě podnětového materiálu (verbální versus neverbální materiál).

10. Bezdíček O, Nikolai T, Vyhnálek M, Hort J. Mírná kognitivní porucha: Diagnostická jednotka nebo stádium předcházející demenci? Československá psychologie. 2012; 56(4): 374–390. (IF₂₀₁₃ = 0,244)

Dosažení cíle (kap. II):

4. Popsat profil a strukturu kognitivního deficitu u osob s mírnou kognitivní poruchou u PN.

Kognitivní vývoj člověka ve stáří lze chápat jako kontinuum mezi normálním stárnutím (Salthouse, 1996) a rozvojem raných kognitivních projevů neurodegenerativních onemocnění (nejčastěji AN), jejichž funkčním vyjádřením je syndromem mírné demence. Mezi těmito dvěma fázemi vývoje (normálním a abnormálním stárnutím) však existuje široké „přechodové stádium“, které je v odborné literatuře diskutováno již po desítky let pod různými termíny: benigní stařecká zapomnětlivost, věkově přiměřené postižení paměti, prodrom demence ad. (pro přehled srov. Nikolai et al., 2012; Laczó, 2009; Petersen 2004).

Tomuto stádiu v spektru kognitivní výkonnosti bylo v poslední době věnováno velké množství pozornosti ve výzkumu a postupně pro něj převládl pojem tzv. mírné kognitivní poruchy/mild cognitive impairment (MKP/MCI), které poprvé vytvořil Flicker a kolegové (Flicker et al., 1991) a začala používat skupina výzkumníků z Mayovy kliniky (Smith et al., 1996; Petersen et al., 1999). MKP označuje ranou formu postižení kognitivní výkonnosti, kterou nelze diagnostikovat jako mírný syndrom demence, avšak jedná se o stav abnormálního snížení kognitivní výkonnosti (Petersen, 2004). Z dnešního pohledu řada epidemiologických studií dokládá, že MKP (zejména amnestická mírná kognitivní porucha, aMKP) je prediktorem progresu do syndromu demence Alzheimerova typu. Víme, že až 80 % pacientů s MKP progreduje do šesti let do syndromu demence (pro přehled studií srov. Tuokko & McDowell, 2006; Laczó, 2009). V této studii představujeme nejen Petersonova diagnostická kritéria MKP, ale i klasifikaci jednotlivých typů MKP (pro přehled srov. Nikolai et al., 2012, v této práci srov. 1.7., graf 1), která slouží pro diferenciaci typu kognitivní poruchy u daného pacienta a také ke stanovení prognózy vývoje jeho stavu, kdy např. víme, že do AN progreduje nejčastěji vícedoménová MKP amnestického typu s převahou hipokampálního postižení paměti (Laczó, 2009; Tounsi et al., 1999). Ukazujeme, že diagnostika MKP by měla vycházet z komplexního přístupu k pacientovi, ze spolupráce neurologa s neuropsychologem a kombinovat neuropsychologické vyšetření s laboratorními metodami vyšetření krve (apolipoprotein E; ApoE4/4) a s morfologickými markery rozvoje

neurodegenerativních onemocnění, jako je zobrazovací vyšetření MRI (atrofie hipokampů ad. struktur mozku).

Hlavním bodem naší studie je návrh neuropsychologické baterie, která by měla být maximálně citlivá na MKP a umožňuje též klasifikaci jednotlivých typů MKP pro stanovení prognózy (zvýšené pravděpodobnosti rozvoje neurodegenerativního onemocnění), popřípadě propojení profilu poruchy kognitivních funkcí s patofyziologií, např. neamnestická jednodoménová MKP dysexekutivního typu spíše vede neurologa k ověřování dalších markerů diagnózy pro onemocnění např. z okruhu FTLD aj. onemocnění spíše než AN. Chceme tedy názorně ukázat, jak by měla vypadat neuropsychologická baterie pro diferenciálnědiagnostické účely MKP u neurodegenerativních onemocnění. Dalším bodem, který se s neuropsychologickou baterií váže, je identifikace testů, které mají vysokou citlivost pro zachycení kognitivních poruch a zároveň jsou dostupné včetně validačních či normativních studií v českém diagnostickém instrumentariu testových metod. Ukazujeme také statistické problémy spojené s psychometrizací některých diagnostických znků, jako je např. kritérium $-1,5$ SD, kdy průkaz takovéto odchylky v testech je zatížen řadou faktorů, které toto kritérium činí nepřesným. Rozvádíme poprvé v české diagnostice úvahu o i) souvislosti mezi kognitivní rezervou (Stern, 2009) a kognitivní výkonností (pacienti s vysokou kognitivní rezervou nemusí dosahovat deficitu $>-1,5$ SD od průměru referenční skupiny, a přesto mohou být ve stádiu MKP či dokonce syndromu demence); ii) mezi intraindividuální i interindividuální variabilitou kognitivní výkonnosti a jejím vztahem k pravděpodobnosti nalezení odchylného výkonu v baterii testů (Nesselroade & Ram 2004) a také iii) o vztahu mezi premorbidní kognitivní výkonností a jejím vztahu k míře kognitivního deficitu, kdy je nutné zkoumat pravděpodobnou premorbidní kognitivní výkonnost pro přesnost odhadu, zda se jedná o rozvoj kognitivního deficitu či nikoliv, např. jedinec s premorbidní výkonností 90 bodů IQ na inteligenční škále má podstatně blíže ke splnění kritérií pro kognitivní deficit na rozdíl od člověka, který byl premorbidně na více než 130 bodech IQ). Ukazujeme k tomuto odhadu vhodné techniky (odhad na základě demografických charakteristik či speciální zkoušky čtení k odhadu premorbidní úrovně). V neposlední řadě doporučujeme testy paměti (FCSRT, ECR, MCT/MBT či DMS48), které by měly být významně citlivé na pravý mnestický deficit hipokampálního typu a klinický neuropsycholog by jimi měl doplnit baterii testů při podezření na MKP amnestického typu.

Smyslem naší studie mělo být poskytnout teoretický vhled do konceptu a diagnostiky MKP, jakož i možný praktický postup při konstrukci neuropsychologické baterie citlivé na jednotlivé typy MKP a ukázat, které z testů jsou k dispozici v české verzi spolu s jejich

psychometrickým jištěním. Dále vyjasnit diferenciálnědiagnostické otázky spojené s interpretací výsledků těchto metod.

V. Komentář ke studii vztahující se k hypotézám disertace

1. Bezdicek O, Nikolai T, Hoskovcová M, Štochl J, Brožová H, Dušek P, Zárubová K, Jech R, Růžička E. Grooved Pegboard predicates more of cognitive than motor involvement in Parkinson's disease. Assessment. 2014 (in press). (IF₂₀₁₃ = 2,430)

Ověření hypotéz (kap. III):

1. Pacienti s PN a pády podávají horší kognitivní výkon než pacienti s PN bez pádů a osoby kontrolní.
2. Test dírkované desky (GPT) na motorickou rychlost HK dovede rozlišit osoby s PN a pády od osob s PN a bez pádů.
3. Test dírkované desky (GPT) kromě motorické funkce predikuje kognitivní výkonnost, zejména paměťových a dalších kognitivních funkcí.

Úvod: Dírkovaná deska/Grooved Pegboard Test (GPT; Kløve, 1963) byla původně testem na lateralitu HK, motorickou rychlost HK, koordinaci oka a ruky a jemnou motoriku prstů HK. Jeho použití bylo především v průmyslové psychologii (Strauss et al., 2006). V současné době se jedná o jeden z nejužívanějších testů na motoriku HK v testových bateriích (Mitrushina et al., 2005). Nedávno Bohnen et al. (2007) na základě funkčního zobrazení pomocí PET navrhli, že GPT je zástupným funkčním markerem nigrostriální denervace a obrazí míru motorických obtíží u PN (Bohnen et al., 2008). Další studie prokázaly, že GPT nelze chápat pouze jako test motorických funkcí HK, ale že má významné korelace i s jinými testy kognitivních funkcí. GPT koreluje zejména s měřítky změny nastavení, jako je TMT-B či WCST (Schear & Sato, 1989; Ashendorf et al., 2009), zaměřenou pozornost, jako je TAP (Test of Attentional Performance; Streng et al., 2002), percepční rychlost (Symboly z WAIS-R) a neverbální usuzování (Kostky a Řazení obrázků z WAIS-R; Schear & Sato, 1989) či paměťové schopnosti měřené vizuálními reprodukcemi z WMS-R (Ashendorf et al., 2009).

Zůstává však nedořešenou otázkou, zda GPT je testem pouze na motorické schopnosti, anebo by se měl interpretovat také v souvislosti s kognitivní poruchou. Vlastnosti GPT jsme chtěli prověřit na archetypálním modelu motorického postižení, jako je PN. Z jeho motorických komponent nás zajímalo, zda GPT je schopen rozlišit mezi skupinou pacientů

s PN a pády od PN bez pádů. Dále jsme chtěli přesně popsat pomocí strukturálního modelování (SEM) strukturu GPT a jeho vztahy k testům na kognitivní funkce (MoCA) a frontální funkce (FAB).

Cíl: Cílem této studie je prokázat, zda výkon v GPT a souvisí s pády u PN. Dále ukázat, zda má vztah k testům kognitivních a frontálních funkcí či stavu kognitivní výkonnosti (pacienti s PN a syndromem demence).

Metoda: Celkem jsme vyšetřili 45 pacientů s idiopatickou PN, kteří splňovali diagnostická kritéria (Hughes et al., 1992) a kteří měli PN 6 let a déle. Toto kritérium (6 let) jsme zvolili u PN pro zvýšení pravděpodobnosti poruch chůze s pády. Pacienti s PN byli zařazeni do studie, jestliže byli schopni chodit bez pomoci či pomůcek, byli schopni vyplnit deník pádů bez pomoci, neuváděli, že padají každý den a neprojevovali žádné další neurologické, ortopedické či psychiatrické onemocnění. Soubor s PN tvořilo celkem (33 mužů a 12 žen; věk = 67 let, rozpětí = 49–81 let; trvání PN M = 10 let, rozpětí = 6–20 let, průměrná úroveň dle škály Hoehnové a Yahra = 2, rozpětí = 2–3). K nim jsme přiřadili 20 věkově a vzděláním vázaných osob z kontrolního souboru (NC; 14 mužů, 6 žen; věk M = 66 let, rozpětí = 48–80 let). Kontrolní soubor byl tvořen příbuznými pacientů nebo byl rekrutován z personálu VFN. Všechny jsme vyšetřili testem GPT (pravá i levá HK měřená časem v sekundách, tj. GPT_R a GPT_L i obě HK současně $GPT_C = GPT_R + GPT_L$), škálou na pády FES (Short Falls Efficacy Scale–International), škálou frontálního chování FAB a testem MoCA na kognitivní funkce a škálou NMS (Non-Motor Symptom Scale) na non-motorické projevy u PN. Pacienti byli sledováni prospektivně po dobu 6 měsíců. K tomu používali deník pádů a měsíčně bylo telefonicky ověřeno, ke kolika pádům u nich došlo. Pacienti s PN a pády (PN-F) byli vymezeni jako ≥ 1 pád před vyšetřením a/nebo do 6 měsíců prospektivního sledování, abychom minimalizovali riziko chybného vybavení s paměti ohledně pádů (Bloem et al., 2001). Pacienti byli dle výše uvedených kritérií hodnoceni jako „padači“ (PN-F; n = 27) a „nepadači“ (PN-NF; n = 18), pokud neuváděli žádné či jeden pád ve vymezené době (před vyšetřením a po dobu prospektivního sledování). Všichni pacienti s PN byli vyšetřeni v „on“ stavu hodinu po dávce L-DOPA rovné 150 % pacientovy průměrné ranní dávky L-Dopa plus ekvivalent ranní dávky agonisty L-DOPA. Motorické projevy byly evidovány pomocí Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), část III (motorický skór). Pro rating depresivních a úzkostných projevů jsme administrovali škály Beck Depression Inventory (BDI-II) a State-Trait Anxiety Inventory (STAI). Informaci o lateralitě HK jsme získali během neurologického vyšetření na základě sebezpozouzení. Diagnózu syndromu demence u souboru s PN (PN-D) jsme provedli na základě standardních diagnostických kritérií pro PN-D (Dubois et al., 2007),

úroveň I. Ke statistické analýze vztahů mezi testy jsme použili vzhledem k velikosti souboru a nenormálnímu rozdělení proměnných Spearmanův korelační koeficient. Rozdíly mezi skupinami jsme analyzovali metodami neparametrické statistiky (Kruskalův-Wallisův test s post-hoc párovanými srovnáními při užití Holmovy metody. Hladina významnosti byla stanovena na $\alpha = 0,05$. Strukturální modelování (SEM) v podobě analýzy cest jsme použili k ověření konstruktové validity GPT ve vztahu k MoCA a FAB.

Výsledky: Mezi PN a NC, ani mezi PN-F a PN-NF nebyly významné rozdíly v demografických proměnných. Mezi všemi skupinami však byly (NC, PN-F, PN-NF) významné rozdíly v GPT_C ($p < 0,001$) i pro pravou a levou HK odděleně ($p < 0,001$). Post-hoc srovnání mezi skupinami ukázaly trend k rozlišení (signifikance se nedostali na hladinu významnosti po užití Holmovy korekce) mezi PN-F a PN-NF ($p = 0,033$, GPT_R , $p = 0,040$, GPT_L), kdy padači obecně měli horší výkon.

Pokud jsme skupinu s PN rozdělili dle úrovně I na PN-D a PN bez syndromu demence a dodali toto měřítko do ordinálního regresního modelu (potlačili jeho vliv jako rušivé proměnné), pak GPT nediferencovalo mezi PN-F, PN-NF, a NC ($p = 0,318$ pro GPT_R , $p = 0,857$ pro GPT_L , a $p = 0,820$ pro GPT_C). Výkon v GPT se dále nelišil vzhledem k stranovému začátku motorických projevů u PN dle Mannova-Whitneyho U testu: GPT_R (pravostranný začátek) = 136,5, GPT_R (levostranný začátek) = 115,0, $p = 0,291$; a GPT_L (pravostranný začátek) = 149,0, GPT_L (levostranný začátek) = 173,0, $p = 0,689$.

K ověření konstruktové validity GPT jsme použili SEM analýzu cest (path analysis) vzhledem k testům MoCA a FAB. Pro obě škály se hodil unidimenzionální model (MoCA: $\chi^2 = 28,6$, $df = 20$, $p = 0,10$, [RMSEA] = 0,081, [CFI] = 0,95; FAB: $\chi^2 = 11,2$, $df = 9$, $p = 0,265$, RMSEA = 0,061, CFI = 0,99). Výsledky ukazují, že GPT_C je statisticky významný prediktor výkonu v MoCA ($p < 0,001$), zejména subškála Paměť měl nejvyšší faktorovu nálož, zatímco GPT_C nepredikovalo významně skóre FAB ($p = 0,29$).

Závěr: Naše výsledky ukazují několik nových zjištění oproti předchozím výzkumům:

i) GPT bylo schopné rozlišit mezi skupinami PN-F a PN-NF, avšak toto zjištění nedosáhlo hladiny významnosti po Holmově korekci (srov. hypotéza 1. a 2.). Toto zjištění je v souladu s ostatními studiemi, které propojují posturální instabilitu s pády u PN s rychlejším a masivnějším rozvojem kognitivního deficitu u PN (Alves et al., 2006; Compta et al., 2013; Goldman et al., 2013).

ii) GPT predikuje výkon v MoCA, zejména v subškále Paměť, která je založena na oddáleném vybavení pěti slov po interferenci (srov. hypotéza 3.).

iii) GPT diferencovalo dále nejen mezi PN-D a PN bez demence, ale i mezi PN-D a nedementními celkem (NC + PN bez demence; srov. hypotéza 3).

iv) GPT nepredikuje výkon ve FAB, nemá tedy významnou vazbu na frontální projevy chování. Toto zjištění slouží pro popis divergentní validity GPT.

v) Struktura GPT má při vyšetření pacientů s PN významné kognitivní komponenty. Nejedná se tedy pouze o test motorické výkonnosti, ale převážně kognitivních schopností. Toto zjištění je v souladu s hypotézami jiných autorů ohledně validity GPT (Ashendorf et al., 2009).

vi) Ordinální regresní analýza i procentuální zastoupení PN-D (na úrovni I) v našem souboru vedlo k dalšímu podpoření hypotézy o významné kognitivní komponentě v GPT (kdy GPT diferencovalo mezi dementními a nedementními pacienty s PN).

vii) GPT koreluje se skóry UPDRS-III na posturální instabilitu a poruchy chůze.

VI. DISKUSE

VI.1. Diskuse výsledků studií IV.1.–10.

Výsledky těchto studií vychází z faktu, že česká klinická neuropsychologie v r. 2008 nedisponovala některými základními metodami pro hodnocení kognitivní výkonnosti u pacientů s neurodegenerativními onemocněními. V současné době čelíme výraznému nárůstu potřeby neuropsychologického vyšetření „založeného na důkazech“ („evidence-based practice in clinical neuropsychology“; Chelune, 2008), kdy dochází u funkčních měřítek kognitivní výkonnosti k psychometrizaci a statistickému jistění na rozsáhlých souborech. Tento trend můžeme vidět konkrétně na pokusu Litvanové et al. (2012) a Geurtsena et al. (2014) o standardizaci vyšetření kognitivních funkcí u PN, jmenovitě u mírné kognitivní poruchy u PN (PN-MKP), ale i u syndromu demence u PN (PN-D; Dubois et al., 2006).

Neuropsychologická baterie pro PN-MKP obsahuje celkem 10 měřítek kognitivního výkonu na úrovni II (srov. 1.9.1), na úrovni I minimálně dvě (screeningové měřítko a měřítko pro odhad premorbidní výkonnosti; Litvan et al. 2012). Baterie kognitivních testů pro PN-D (Dubois et al., 2006) zahrnuje na úrovni II dokonce 17 měřítek (srov. 1.9.2.) nehledě na doporučení ohledně škál neuropsychiatrických projevů (škály na depresi, úzkost, apatii, psychotické projevy a ADL). Tyto dva programové články ohledně vyšetření kognitivních funkcí u PN významně formovaly naši volbu testů pro validační a normativní studie a formují naše snahy ohledně psychometrizace a statistického jistění neuropsychologických metod i nadále. Rád bych tu zmínil alespoň některé pokroky v tomto směru, které jsou podkladem této disertace.

Studie bych rozdělil na A) teoretické, dále na B) studie ohledně testů či dotazníků (validační a normativní bez klinické užitečnosti) a C) dále na normativní a validační s klinickou užitečností těchto měřítek (posouzení jejich diferenciačních schopností pro různé diagnostické jednotky, jako je MKP, PN-MKP či PN, AN či HN) a výzkum vazby těchto měřítek kognitivní výkonnosti s morfologickými zobrazovacími koreláty mozku.

A) Zásadní příspěvek naší studie o MKP od kolegy Nikolaie et al. (2012) nespočívá toliko v zavedení teorie a osvětlení konceptu MKP pro české klinické psychology či neuropsychology, jak jej známe ze zahraniční literatury (Petersen & Morris, 2005), ale daleko spíše v návrhu neuropsychologické baterie citlivé pro její vyšetření, jak dokládá řada

výzkumů, kde byla úspěšně využita pro experimentální účely (Hort et al., 2007; Laczó et al., 2012; Vyhnalek et al., 2014). Ta by mohla vést k zefektivnění vyšetření MKP v české diagnostice a ke zvýšení zachytu osob v riziku rozvoje AN. V neposlední řadě uvádí do oblasti diagnostiky paměti pomocí testů s kontrolovaným učením a vybavením s nápovědou (FCSRT, ECR, DMS48 a MBT), což jsou techniky vysoce citlivé k pravému mnestickému deficitu (Grober & Buschke, 1987; Vyhnalek et al. 2014), který má z typů MKP nejvyšší riziko progresu do syndromu demence u AN.

B) V normativních a validačních studiích u testu RAVLT (Bezdíček et al., 2014a), CVLT-II (Bezdíček & Preiss, 2009) i MIST (Bezdíček et al., 2014c) a dotazníku FAQ (Bezdíček et al., 2011) nám šlo především o poskytnutí robustních statistických údajů z české populace zdravých osob k těmto diagnostickým nástrojům.

RAVLT má pro diagnostiku paměti ústřední význam nejen proto, že se jedná o jeden z nejpoužívanějších testů na paměť (Rabin et al., 2005), ale také pro jeho vynikající diskriminační schopnosti u řady neurodegenerativních onemocnění způsobujících poruchu paměti (pro přehled srov. Schmidt, 2004). Naše studie tak poprvé v historii umožní relativně přesné vyhodnocení základních i odvozených paměťových indexů u osob s podezřením na poruchu paměti, aniž bychom byli nuceni využívat zahraničních metanorem či norem pocházejících z odlišných kultur (Lezak et al., 2012; Mitrushina et al., 2005; Straus et al., 2006). RAVLT má rovněž ústřední postavení v bateriích na MKP či PN-MKP a jeho normativní data jsou tak efektivně použitelná pro standardizaci diagnostického postupu u MKP či PN-MKP v českém prostředí.

Obdobnou studií, jako ta o RAVLT, byla validační studie na malém souboru z české populace o české verzi CVLT-II (Bezdíček & Preiss, 2009), což je test, který má oproti RAVLT tu výhodu, že disponuje měřítkem na vybavení s nápovědou (Delis et al., 2000). Studie poskytuje adekvátní převod včetně psychometrického jištění české verze testu CVLT-II pro českou populaci, který byl již úspěšně využit na české populaci jako součást baterie MACFIMS u RS (Dusankova et al., 2012).

Dotazník FAQ má podobnou roli v diagnostice ADL jako RAVLT v diagnostice paměti. Do této doby nedisponujeme v ČR jiným nepřímým měřítkem funkčního stavu a soběstačnosti, než je FAQ, pokud se jedná o možnost srovnání s větším souborem z české populace zdravých osob (celkem jsme zahrnuli 136 osob). Dále naše studie poskytuje také možnost porovnání sebeposouzení a posouzení pečovatelem, jakož i o údaje, jak jsou takové údaje stabilní v čase při retestu po určité době (což je u pacientů s podezřením na rozvoj neurodegenerativního onemocnění jedním z nejdůležitějších postupů pro objektivizaci

diagnózy). FAQ je tedy vhodným doplněním výkonového vyšetření a nezbytnou součástí komplexní diagnostiky MKP a syndromu demence a pro diferenciálnědiagnostické rozlišení MKP od syndromu demence (Petersen et al., 1999).

Posledním nástrojem, a to nejnovějším ze všech analyzovaných (standardizován včetně normativní studie byl v r. 2010; Raskin et al., 2010), je test prospektivní paměti MIST (Bezdíček et al., 2014c). PP je dynamicky se vyvíjející pole výzkumu v rámci výzkumu explicitní episodické paměti a zdá se, že bude mít pro diagnostiku paměti u PN čím dál vyšší význam (Kliegel et al., 2011; Raskin et al.; 2011). Diagnostika prospektivní paměti má v diagnostice paměťového deficitu u PN pravděpodobně významnější roli, než pouze diagnostika paměti retrospektivní (např. pomocí RAVLT) proto, že PP obsahuje záměr/intenci, která aktivuje při svém vybavení některé exekutivní funkce (Simons et al., 2006). Lze tak říci, že konstrukt PP lépe odpovídá postižení explicitní episodické paměti u PN (Kliegel et al., 2011). V české diagnostice však pro takové vyšetření dosud chyběl jakýkoliv standardizovaný nástroj. Naše studie (Bezdíček et al., 2014c) tak umožňuje vyšetření PP v českých podmínkách pomocí standardizovaného testu MIST. Studie rovněž dokládá kvalitní psychometrické vlastnosti MIST v české verzi včetně jeho korelací s řadou standardních a často používaných metod pro vyšetření kognitivních funkcí (konvergentní validita).

Závěrem bychom chtěli zdůraznit, že jsme při validaci těchto metod (RAVLT, CVLT-II, FAQ, MIST) na českou populaci byli vedeni zejména jejich klinickou využitelností. A všechny zkoumané metody jsou jedním ze základních nástrojů pro objektivní vyšetření a diagnostiku MKP a syndromu demence u různých neurodegenerativních onemocnění.

C) V dalších studiích jsme věnovali nejen validaci a poskytnutí normativních údajů pro danou metodu, ale i analýze její klinické užitečnosti pro diagnostiku některých běžných klinických jednotek, jako je MKP či mírný syndrom demence u AN. Takovým příkladem je studie o testu cesty (TMT; Bezdíček et al., 2012). Tento test má významné postavení při vyšetření zaměřené pozornosti (TMT-A), ale i při vyšetření změny nastavení v rámci exekutivních funkcí (TMT-B). V naší studii poskytujeme robustní normativní data pro široké věkové spektrum osob z české populace (20–84 let), kdy dokumentujeme vliv demografických proměnných na výkon (především věku), ale i ukazujeme vysokou klinickou užitečnost pro odlišení aMKP od mírného syndromu demence u AN (nejen obou klinických skupin od kontrol, ale i obou klinických skupin mezi sebou).

Ve studii o diskriminační validitě české verze MoCA (Bezdíček et al., 2014b) jsme se věnovali potenciálu testu MoCA správně stanovit, zda daný pacient s PN, který má dle neuropsychologické baterie PN-MKP, skutečně takový výkon podává i v testu MoCA. Naše

výsledky ukázaly cut-off < 29 bodů hrubého skóru pro stanovení PN-MKP s 90% mírou senzitivity, avšak nízkou, pouze 32% mírou specifity (riziko, že do souboru PN-MKP bylo zařazena více než polovina souboru osob kontrolních, kteří PN-MKP netrpí). Vzhledem k tomu, že test MoCA momentálně zažívá obrovskou míru rozšíření i u PN jako screeningová zkouška PN-MKP (Dalrymple-Alford et al., 2010; Litvan et al., 2012; Hoops et al., 2009), tak naše výsledky tak přesvědčivé nejsou (zejména hladiny specifity MoCA u PN-MKP) a představují možnou korekci velmi zjednodušujícího pohledu na vyšetření kognitivní funkcí u PN, totiž že je lze redukovat do deseti minut a že právě nejvhodnějším nástrojem je zkouška MoCA (která původně pro PN nebyla vyvinuta; Nasreddine et al., 2005).

Analogickou studií té předchozí je naše studie o diskriminační validitě MoCA u HN (Bezdicek et al., 2013). Poskytla ještě lepší výsledky než u PN-MKP, kdy optimální cut-off skóre MoCA pro detekci kognitivního deficitu u HN byl stanoven na základě ROC analýzy na <26 bodů hrubého skóru. Všechna další porovnání s neuropsychologickou baterií nasvědčují tomu, že MoCA je vhodný screeningový nástroj kognitivní dysfunkce u klinicky rozvinuté HN a lze pro rutinní účely redukovat neuropsychologickou baterii na vyšetření MoCA. Jedná se o první studii na světě, která exaktně stanovila diskriminační potenciál MoCA u HN ve srovnání s neuropsychologickou baterií. Předchozí studie byly pouze porovnáním MoCA oproti MMSE (Mickes et al., 2010; Videnovic et al., 2010).

Poslední klinickou studií, která zaslouží představit, je studie kolegy M. Vyhnálka (Vyhnalek et al., 2014), kde jsme zkoumali citlivost paměťových testů (ECR, RAVLT a ROCFT) k volumetrii hipokampů. Výsledkem studie je zjištění, že test kontrolovaného učení a vybavení s nápovědou, jako je ECR, nemá vyšší korelace s volumeny hipokampů u aMKP než testy volného vybavení, jako jsou RAVLT a ROCFT. Tato studie je zajímavá ze dvou hledisek. Jednak, specializované testy na hipokampální poruchu (ECR) nejsou superiorní v citlivosti k atrofii hipokampů v prodromálních stádiích AN, jako je aMKP, jednak je tento výsledek patrně ovlivněn „efektem stropu“ (ECR je test relativně málo obtížný pro aMKP). Pozitivním zjištěním je fakt, že řada běžných klinických psychologů nemá ve svém instrumentariu speciální zkoušky na hipokampální poruchu paměti (např. ECR) a rutinně užívané testy, jako je RAVLT či ROCFT mohou postačit pro objektivizaci poruch paměti, protože mají vysokou citlivost k atrofii obou hipokampů u aMKP.

Závěrem je možné konstatovat, že se podařilo validovat (MoCA, MIST, CVLT-II, ECR, FAQ) či poskytnout české normativní údaje (RAVLT, TMT) k řadě psychologických testů nezbytných pro „evidence-based practice“ přístup k psychologickému vyšetření (Chelune, 2008). Tato data by primárně měla sloužit pro přesnější a statisticky jistý odhad

přítomnosti/nepřítomnosti kognitivního deficitu či míry postižení kognitivních funkcí u osob s podezřením na rozvoj primárně neurodegenerativních onemocnění a jejich prodromů (MKP). Je ale možné je využít i u řady jiných etiologií (cerebrovaskulárního postižení mozku, autoimunitních onemocnění – RS či TBI ad.).

VI.2. Diskuse výsledků studie V.1.

Naším cílem bylo prokázat vztah mezi motorickými projevy u PN, jako jsou snížená rychlost končetin, porucha chůze s pády a kognitivním výkonem. K měření motorických aspektů jsme u PN použili pro rychlost HK test GPT (dírkovaná deska), což je funkční měřítko, které je dle PET vysoce citlivé na denervaci striata (Bohnen et al., 2007). Ke sledování chůze a pádů jsme použili záznamů z deníků a prospektivního sledování po dobu půl roku. Takto jsme byli schopni skupinu pacientů s PN rozdělit na „padače“ a „nepadače“ a vázat obě skupiny dle věku a vzdělání k souboru kontrolnímu. Osoby s PN byly již v pokročilém stádiu rozvoje PN ($H/Y = 2$ až 3), abychom byli schopni detekovat chůzové obtíže a pády.

Dle našich předpokladů známých z ostatních studií o poruchách chůze s pády u PN (Bloem et al., 2001; Kempstera et al. 2007; Selikhova et al., 2009; Rajput et al., 2009) měli v testu GPT padači na rozdíl od nepadačů významně horší výkon v GPT (ačkoliv po Holmově korekci hladiny významnosti nedosáhlo srovnání mezi padači a nepadači). Tento rozdíl jsme však nebyli schopni prokázat v oblasti kognitivního výkonu v MoCA (u padačů na rozdíl od nepadačů). Tuto diskrepanci si vysvětlujeme malým počtem osob v obou souborech. Ve srovnání s kontrolami byly tyto rozdíly v MoCA a GPT vždy významné (jak padači versus kontroly, tak nepadači versus kontroly).

Dále jsme zjistili, že GPT diferencovalo mezi osobami s PN a syndromem demence (PN-D, diagnostikovaných dle úrovně I; Dubois et al., 2007) a PN bez demence, ale i mezi PN-D a nedementními (kontroly a PN bez demence) celkem. Tuto pozoruhodnou vazbu GPT, původně testu na motorickou rychlost HK, si vysvětlujeme v souvislosti s výsledky recentních PET studií o PN s pády a z hypotéz vyvinutých na animálních modelech (Sarter et al., 2014). Ty podporují domněnku, že pády u PN jsou výsledkem interakce mezi ztrátou cholinergních projekcí z bazálních ganglií (BG) do kortexu a ztrátou dopaminergních buněk ve striatu. Ztráta dopaminergních buněk vede k neefektivní chůzi s nízkou amplitudou pohybů a chabou kontrolou posturální stability i pohybů. Deafferentace cholinergních kortikálních projekcí vede k poškození celé řady pozornostních mechanismů, jako je monitorování chůze, posturálního nastavení a komplexních pohybových vzorců. Ztráta cholinergních buněk tedy „vyostří“ celkový dosah ztráty dopaminergních buněk ve striatu na motorický výkon a vede ke ztrátě pozornostní kontroly nad pohyby (Sarter et al., 2014). Tato zjištění nás vedla k úvaze, zda kognitivní funkce nehrají také významnou roli v mediaci výkonu v testu GPT. Tato domněnka má i vysokou „face“ validitu nejen ohledně předchozích zjištění ohledně vazby GPT a testů na změnu nastavení činnosti, jako je TMT-B či WCST ad. (Scheer & Sato, 1989; Ashendorf

et al., 2009), ale i pozorování činnosti při plnění GPT, kdy pokusná osoba musí vykonávat nejen rychlé pohyby HK, ale zároveň musí zaměřit pozornost na různý úhel, v kterém jsou dírky v desce rotované, aby správně vložila kolíček do dírky. Naše výsledky jsou souhlasné i s výsledky u PN-MKP, kdy míra posturální instability a axiálního postižení v UPDRS byla jedním z prediktorů míry kognitivního postižení (PN-MKP; Goldman et al., 2012).

Z těchto důvodů jsme se pomocí analýzy cest (path analysis) snažili rozlišit jednotlivé komponenty GPT a jejich vztah k testům kognitivních funkcí (MoCA) a k měřítkům dysexekutivního syndromu (FAB). Zjistili jsme, že GPT skutečně významně predikuje výkon v MoCA, zejména v subškále Paměť, která je založena na oddáleném vybavení pěti slov (klasická úloha na paměť na seznam a vybavení po oddálení). To je překvapivé zjištění, protože jsme očekávali spíše silnější vazbu na subskór MoCA zrakově-prostorové a exekutivní funkce (obsahuje část TMT-B), který vyžaduje vysokou pozornostní kontrolu a aktivuje exekutivní funkce. Ta se ukázala také jako významná, ale až za řadou dalších (odle významnosti vazby: 1. paměť; 2. řeč, 3. pozornost, 4. zrakově-prostorové/exekutivní funkce ad.). Co bylo další překvapivé zjištění, že GPT nemělo významnou vazbu na test FAB (měřítko frontálních projevů chování). Prospektivní studie Kataoky et al. (2014) totiž prokazuje vazbu nízkého skóru ve FAB a zvýšeného rizika pádů u PN. Nutno doplnit, že FAB rozlišoval mezi kontrolami a PN s pády, ale rozlišení mezi kontrolami a PN bez pádů nedosáhlo významnosti, přičemž analýza cest pracovala s oběma soubory dohromady (PN padači, nepadači i kontrolami). Z výše uvedených argumentů plyne, že GPT je testem, který pravděpodobně obsahuje významnou kognitivní komponentu, která dovede diferencovat pacienty s PN a syndromem demence i PN a pády (pravděpodobně proto, že míra axiálního postižení je prediktorem rozvoje již u PN-MKP, srov. Goldman et al., 2012). Dále má významnou vazbu na měřítko kognitivní výkonnosti, jako je MoCA, zejména na vybavení slov z paměti po oddálení. To vše by podporovalo domněnku o vlivu ztráty cholinergních projekcí z bazálních ganglií (BG; Sarter et al., 2014) do kortexu a poruše monitorovacího pozornostního systému chůze, s doplněním, že tento deficit se silně projevuje i na motorice HK (nejen DK), jmenovitě v činnosti HK aktivované pomocí GPT.

Závěrem bychom zdůraznili, že GPT je vhodným testem vyšetření motorických a kognitivních funkcí u PN a může na funkční úrovni významně přispět k diferenciaci pacientů s PN a poruchou chůze s pády a rovněž pacientů s PN a pravděpodobným rozvojem syndromu demence. Z teoretického hlediska jsou pozoruhodné dva aspekty našeho výzkumu: i) na funkční úrovni prolínání motorických a kognitivních aspektů u PN (k jejich patofyziologickému zdůvodnění srov. Sarter et al., 2014); ii) propojení motoriky HK a DK,

přesněji pádů a motoriky HK, které mají navzájem významné koreláty (korelace mezi UPDRS-III a GPT). V neposlední řadě naše studie oproti předchozím studiím (Ashendorf et al., 2009; Schear & Sato, 1989) rigorózním způsobem přispěla k stanovení faktorové struktury testu GPT a k přesné delimitaci jeho kognitivní komponenty na archetypálním modelu onemocnění motorických funkcí, jako je PN.

VII. ZÁVĚRY

A) Naše studie na osobách s Parkinsonovou nemocí dosáhly následujících cílů (srov. II.):

Studie 1

- test MoCA má pro diagnostiku PN-MKP v české verzi optimální cut-off <29 bodů hrubého skóru;
- při cut-off <29 má však test MoCA nedostatečnou specificitu, a není proto optimálním screeningovým nástrojem pro PN-MKP a doporučujeme použít neuropsychologické baterie.

Studie 2

- test MoCA je vhodnější diagnostický nástroj pro diagnostiku kognitivního deficitu u PN, než je test MMSE.

Studie 3

- test MoCA je vhodný diagnostický nástroj pro zachycení kognitivního deficitu u klinicky rozvinuté HN;
- test MoCA vysoce koreluje s kompozitním skórem neuropsychologické baterie;
- optimální diagnostický cut-off <26 bodů hrubého skóru má vysoké hodnoty senzitivity a specificity pro diagnostiku kognitivního deficitu u klinicky rozvinuté HN.

Studie 4

- předkládá odborné obci česká normativní data pro nejčastěji používaný test pozornosti v klinické neuropsychologii;
- stanovení jeho diagnostického potenciálu pro aMKP a mírnou formu demence u AN, kdy obě skupiny spolehlivě rozlišuje (aMKP od AN a od kontrol) včetně vysokých úrovní senzitivity a specificity.

Studie 5

- poskytuje odborné obci česká normativní data pro jeden z nejčastěji užívaných testů paměti na seznam (RAVLT) v klinické neuropsychologii;

– poprvé v historii výzkumu RAVLT uvádí normativní hodnoty pro řadu odvozených indexů paměti (poziční efekty, ztracený/získaný přístup a chybové skóry).

Studie 6

– poprvé poskytuje percentilové skóry pro dotazník FAQ (měřítko IADL a ADL) na české populaci zdravých osob (včetně sebesouzení a posouzení pečovatelem);
– ukazuje poprvé průměrnou úroveň IADL a ADL u zdravých osob, což je nezbytné pro posouzení postižení ADL u osob s podezřením na rozvoj MKP (zachovalé) či syndromu demence (postižené).

Studie 7

– poskytuje odborné obci kvalitní a ověřený převod jednoho z nejčastěji používaných testů paměti na seznam (CVLT-II) v klinické psychologii;
– ukazuje jeho psychometrickou analýzu na malém souboru z české populace a umožnil jeho použití v české psychodiagnostice.

Studie 8

– zavádí novou metodu vyšetření (test prospektivní paměti, MIST) a měření PP v české verzi včetně jeho detailní psychometrické analýzy vzhledem k neuropsychologické baterii.

Studie 9

– ukazuje významné korelace mezi volumenem hipokampů a jednotlivými testy na paměť (ECR, RAVLT, ROCFT) u aMKP;
– dokazuje, že test s kontrolovaným učením a vybavením s nápovědou (ECR) není superiorní v citlivosti k atrofii hipokampů, než jsou testy s volným vybavením z paměti (RAVLT a ROCFT).

Studie 10

– teoretické pojednání o konceptu, diagnostických kritériích, klasifikaci typů, biomarkerech a neurobiologii MKP pro české klinické psychology/neuropsychology;
– navrhuje validovanou neuropsychologickou baterii citlivou na MKP pro české prostředí a uvádí nové testy k diagnostice typů MKP a hipokampální poruchy paměti.

B) Naše studie u osob s Parkinsonovou nemocí došly k následujícím závěrům ohledně stanovených hypotéz (srov. III.):

Studie 1

- pacienti s PN a pády podávají horší celkový kognitivní výkon než pacienti s PN bez pádů a osoby kontrolní;

- test dírkované desky (GPT) nedovede rozlišit osoby s PN a pády od osob s PN a bez pádů;

- GPT kromě motorické rychlosti HK predikuje kognitivní výkonnost, zejména paměťových a dalších kognitivních funkcí v MoCA, a poukazuje tak na spojitost motorických a kognitivních aspektů onemocnění u pacientů s PN.

VIII. LITERATURA

1. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol*. 2003; 60: 387–392.
2. Aarsland D, Perry R, Brown A, Larsen JP, Ballard C. Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. *Ann Neurol*. 2005; 58: 773–776.
3. Aarsland D, Brønnick K, Ehrt U, De Deyn PP, Tekin S, Emre M, Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78(1): 36–42.
4. Adler CH, Caviness JN, Sabbagh MN, et al. Heterogeneous neuropathological findings in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Acta Neuropathol*. 2010; 120: 829–830.
5. Albanese A. Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2003; Suppl 1: 23–26.
6. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci*. 1990; 13(7): 266–271.
7. Allcock LM, Rowan E, Steen I, Wesnes K, Kenny R, Burn D. Impaired attention predicts falling in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009; 15: 110–115.
8. Alves G, Larsen JP, Emre M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006; 21: 1123–1130.
9. Amboni M, Barone P, Picillo M, et al. A two-year follow-up study of executive dysfunctions in parkinsonian patients with freezing of gait at on-state. *Mov Disord*. 2010; 25: 800–802.
10. Amici S, Boxer AL. Oiling the Gears of the Mind: Roles for Acetylcholine in the Modulation of Attention. In: Miller BL, Cummings, JL editors. *The Human Frontal Lobes. Functions and Disorders*. (2nd ed.). New York and London: The Guilford Press; 2007. p. 135–144.
11. Amieva H, Lafont S, Auriacombe S, et al. Analysis of error types in the trial making test evidences an inhibitory deficit in dementia of the Alzheimer type. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1998; 20: 280–285.

12. Arbuthnott K, Frank J. Trail making test, part B as a measure of executive control: Validation using a set-switching paradigm. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2000; 22: 518–528.
13. Ashendorf L, Vanderslice-Barr JL, McCaffrey RJ. Motor tests and cognition in healthy older adults. *Appl Neuropsychol.* 2009; 16: 171–176.
14. Asso D. W.A.I.S. scores in a group of Parkinson patients. *Br J Psychiatry.* 1969; 115: 555–556.
15. Atkinson RC & Shiffrin RM. Human memory: A proposed system and its control processes. In: Spence KW, Spence JT, editors. *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory (Vol. 2).* New York: Academic Press; 1968.
16. Auriacombe S, Helmer C, Amieva H, Berr C, Dubois B, Dartigues JF. Validity of the free and cued selective reminding test in predicting dementia: The 3C study. *Neurology.* 2010; 74: 1760–1767.
17. Baddeley AD, Hitch GJ. Working memory. In: Bower GH, editor. *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory.* New York: Academic Press; 1974. p. 47–89.
18. Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci.* 2000; 4(11): 417–423.
19. Baker SP, Harvey AH. Fall injuries in the elderly. *Clin. Geriatr. Med.* 1985; 1: 501–512.
20. Balash Y, Peretz C, Leibovich G, et al. Falls in outpatients with Parkinson's disease: frequency, impact and identifying factors. *J. Neurol.* 2005; 252: 1310–1315.
21. Balleine BW, Liljeholm M, Ostlund SB. The integrative function of the basal ganglia in instrumental conditioning. *Behav Brain Res.* 2009; 199: 43–52.
22. Barton B, Grabli D, Bernard B, et al. Clinical validation of Movement Disorder Society-recommended diagnostic criteria for Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord.* 2012; 27(2): 248–53.
23. Bartoš A, Martínek P, Bezdíček O, Buček A, Řířpová D. Dotazník funkčního stavu FAQ-CZ – česká verze pro zhodnocení každodenních aktivit pacientů s Alzheimerovou nemocí. *Psychiat. pro Praxi.* 2008; 9(1): 31–34.
24. Bayles KA, Tomoeda CK. Confrontation naming impairment in dementia. *Brain Lang.* 1983; 19: 98–114.
25. Beatty WW, Monson N, Goodkin DE. Access to semantic memory in Parkinson's disease and multiple sclerosis. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1989; 2: 153–62.

26. Benecke R, Rothwell JC, Dick JP, Day BL, Marsden CD. Performance of simultaneous movements in patients with Parkinson's disease. *Brain* 1986; 109(4): 739–757.
27. Benedict RHB. *Brief Visuospatial Memory Test—Revised*. Odessa, Fla.: Psychological Assessment Resources; 1997.
28. Bennett KM, Waterman C, Scarpa M, Castiello U. Covert visuospatial attentional mechanisms in Parkinson's disease. *Brain* 1995; 118: 153–166.
29. Benton AL, Varney NR, Hamsher K. (1978). Visuospatial judgment: A clinical test. *Arch Neurol*. 1978; 35: 364–367.
30. Benton A, Tranel D. Visuo-perceptual, visuospatial and visuoconstructive disorder. In: Heilman K, Valenstein E, editors. *Clinical Neuropsychology*. New York: Oxford University Press; 1993. p. 165–213.
31. Benton AL, Sivan AB, Hamsher KS, Varney, NR, Spreen O. *Contributions to neuropsychological assessment: A clinical manual* (2nd ed.). New York: Oxford University Press; 1994.
32. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, et al. EFNS/MDS-ES/ENS recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013; 20(1): 16–34.
33. Bezdíček O, Preiss M. Kalifornský test verbálního učení druhé vydání: psychometrická analýza českého převodu. *Československá psychologie*. 2009, 53(6): 573–586.
34. Bezdíček O, Balabánová P, Havránková P, 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.
35. Bezdíček O, Lukavský J, Preiss M. Validizační studie české verze dotazníku FAQ. *Cesk Slov Neurol N*. 2011; 74/107(1): 365–42.
36. Bezdicek O, Motak L, Axelrod BN, et al. Czech Version of the Trail Making Test: Normative data and Clinical utility. *Arch Clin Neuropsychol* 2012; 27(8): 906–14.
37. Bezdíček O, Nikolai T, Vyhnálek M, Hort J. Mírná kognitivní porucha: Diagnostická jednotka nebo stadium předcházející demenci? *Československá psychologie*. 2012, 56(4): 374–390.
38. Bezdicek O, Majerova V, Novak M, Nikolai T, Ruzicka E, Roth J. Validity of the Montreal Cognitive Assessment in the Detection of Cognitive Dysfunction in Huntington's Disease. *Appl Neuropsychol*. 2013, 20(1):33–40.
39. Bezdicek O, Stepankova H, Moták L, et al. Czech version of Rey Auditory Verbal Learning test: Normative data. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2014a (in press).

40. Bezdicek O, Michalec J, Nikolai T, et al. Validita Montrealského kognitivního testu pro detekci mírné kognitivní poruchy u Parkinsonovy nemoci. *Cesk Slov Neurol N*. 2014b; 77/110(1): 47–53.
41. Bezdicek O, Raskin SA, Altgassen M, Ruzicka E. Assessment of Prospective Memory – a Validity Study of Memory for Intentions Screening Test. *Cesk a Slov Neurol N*. 2014c (in press).
42. Bezdicek O, Nikolai T, Hoskovcová M, Štochl J, Brožová H, Dušek P, Zárubová K, Jech R, Růžička E. Grooved Pegboard predicates more of cognitive than motor involvement in Parkinson’s disease. *Assessment* 2014d (in press).
43. Bezdíček O. Paměť u Parkinsonovy nemoci a její vyšetření. In: Kulišťák P, editor. *Klinická neuropsychologie v praxi* (v tisku). Praha: Karolinum, 2014e.
44. Bezdíček O. Struktura a mechanismy paměti. In: Kulišťák P, editor. *Klinická neuropsychologie v praxi* (v tisku). Praha: Karolinum, 2014f.
45. Bezdíček O. Struktura exekutivního deficitu u Parkinsonovy nemoci ve stádiu mírné kognitivní poruchy. In: Štěpánková H, Höschl C, Vidovičova L, editors. *Gerontologie – současné otázky z pohledu biomedicíny a společenských věd*. (v tisku). Praha: Karolinum, 2014g.
46. Bickel H, Mosch E, Seigerschmidt E, Siemen M, Forstl H. Prevalence and persistence of mild cognitive impairment among elderly patients in general hospitals. *Dement Geriatr Cog Disord*. 2006; 21(4): 242–250.
47. Biundo R, Weis L, Pilleri M, et al. Diagnostic and screening power of neuropsychological testing in detecting mild cognitive impairment in Parkinson’s disease. *J Neural Transm*. 2013; 120(4): 627–633.
48. Biundo R, Weis L, Facchini S, et al. Cognitive profiling of Parkinson disease patients with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014; 20(4): 394–399.
49. Bloem BR, Valkenburg V, Slabbekoorn M, van Dijk J. The multiple tasks test. Strategies in Parkinson’s disease. *Exp Brain Res*. 2001; 137: 478–486.
50. Bohnen NI, Frey KA, Studenski S, et al. Gait speed in Parkinson disease correlates with cholinergic degeneration. *Neurology*. 2013; 81: 1611–1616.
51. Boller F, Albert ML, Denes F. Palilalia. *Br J Disord Commun*. 1975; 10: 92–97.
52. Boller F, Passafiume D, Keefe NC, Rogers K, Morrow L, Kim Y. Visuospatial impairment in Parkinson’s disease. Role of perceptual and motor factors. *Arch Neurol*. 1984; 41: 485–90.

53. Bondi MW, Kaszniak AW. Implicit and explicit memory in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1991; 13: 339–358.
54. Bondi MW, Kaszniak AW, Bayle KA, Vance KT. Contribution of frontal system dysfunction to memory and perceptual abilities in Parkinson's disease. *Neuropsychology*. 1993; 7: 89–102.
55. Bowen FP. Visuomotor deficits produced by cryogenic lesions of the caudate. *Neuropsychologia*. 1969; 7: 59–65.
56. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991; 82: 239–259.
57. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rub U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol*. 2002; 249 Suppl 3: III/1–5.
58. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*. 2004; 318(1): 121–134.
59. Bradley VA, Welch JL, Dick DJ. Visuospatial working memory in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989; 52: 1228–35.
60. Brand M, Labudda K, Markowitsch H. Neuropsychological correlates of decision-making in ambiguous and risky situations. *Neural Netw*. 2006; 19: 1266–1276.
61. Brandstaedter D, Spieker S, Ulm G, et al. Development and evaluation of the Parkinson Psychosis Questionnaire A screening instrument for the early diagnosis of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2005; 252: 1060–1066.
62. Broeders M, de Bie RM, Velseboer DC, Speelman JD, Muslimovic D, Schmand B. Evolution of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*. 2013; 81: 346–352.
63. Brønneck K, Alves G, Aarsland D, Tysnes OB, Larsen JP. Verbal memory in drug-naive, newly diagnosed Parkinson's disease. The retrieval deficit hypothesis revisited. *Neuropsychology*. 2011; 25(1): 114–124.
64. Brown RG, Marsden CD. Visuospatial function in Parkinson's disease. *Brain*. 1986; 109: 987–1002.
65. Brown RG, Marsden CD. An investigation into the phenomenon of 'set' in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1988a; 3: 152–161.
66. Brown RG, Marsden CD. Internal versus external cues and the control of attention in Parkinson's disease. *Brain*. 1988b; 111: 323–345.

67. Brown RG, Marsden CD. Dual task performance and processing resources in normal subjects and patients with Parkinson's disease. *Brain*. 1991; 114: 215–231.
68. Brown R, McNeill D. 'The tip-of-the-tongue' phenomenon. *J Verb Learn Verb Behav*. 1966; 5: 325–337.
69. Brown RG, Soliveri P, Jahanshahi M. Executive processes in Parkinson's disease – Random number generation and response suppression. *Neuropsychologia* 1998; 36:, 1355–1362.
70. Burn D, Weintraub D, Robbins T. Introduction: The importance of cognition in movement disorders. *Mov Disord*. 2014; 29(5): 581–583.
71. Buschke H (1984) Cued recall in amnesia. *J Clin Neuropsychol* 6, 433–440.
72. Buschke H. Rationale of the Memory Binding Test. In L. G. Nilsson and N. Ohta (Eds.), *Dementia and Memory*. Hove, Psychology Press; 2014.
73. Busse A, Hensel A, Guhne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mild cognitive impairment: Longterm course of four clinical subtypes. *Neurology*. 2006; 67: 2176–2185.
74. Buytenhuijs EL, Berger HJ, Van Spaendonck KP, Horstink MW, Borm GF, Cools AR. Memory and learning strategies in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 1994; 32: 335–42.
75. Cahn DA, Salmon DP, Butters N, et al. Detection of dementia of the Alzheimer type in a population-based sample: Neuropsychological test performance. *J Int Neuropsych Soc*. 1995; 1: 252–260.
76. Caltagirone C, Carlesimo A, Nocentini U, Vicari S. Defective concept formation in parkinsonians is independent from mental deterioration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989; 52: 334–337.
77. Clark LR, Delano-Wood L, Libon DJ, et al. Are empirically-derived subtypes of mild cognitive impairment consistent with conventional subtypes? *J Int Neuropsychol Soc*. 2013; 19(6): 635–645.
78. Cole MH, Silburn PA, Wood JM, Worringham CJ, Kerr GK. Falls in Parkinson's disease: kinematic evidence for impaired head and trunk control. *Mov Disord*. 2010; 25(14): 2369–2378.
79. Collie A, Maruff P. The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24: 365–374.
80. Coltheart M. Assumptions and Methods in Cognitive Neuropsychology. In: Rapp B, editor. *The Handbook of Cognitive Neuropsychology: What Deficits Reveal about the Mind*. Philadelphia: Psychology Press; 2000. p. 3–22.

81. Compta Y, Revesz T, Lees, AJ. The more cortical amyloid- β , the more postural instability in Parkinson's disease: More grist to the mill for a link between walking, falling, and remembering? *Mov Disord.* 2013; 28: 263–264.
82. Cools R, Barker R, Sahakian B, Robbins T. L-dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2003; 41: 1431–1441.
83. Cools R, Rogers R, Barker R, Robbins T. Top-down attentional control in Parkinson's disease: Salient considerations. *J Cog Neurosci.* 2009; 22: 848–859.
84. Cooper JA, Sagar HJ, Jordan N, Harvey NS, Sullivan EV. Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain.* 1991; 114: 2095–2122.
85. Cooper JA, Sagar HJ, Doherty SM, Jordan N, Tidswell P, Sullivan EV. Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's disease. A follow-up study of untreated patients. *Brain.* 1992; 115: 1701–25.
86. Cooper JA, Sagar HJ. Encoding deficits in untreated Parkinson's disease. *Cortex.* 1993; 29: 251–65.
87. Costa A, Peppe A, Caltagirone C, Carlesimo GA. Prospective memory impairment in individuals with Parkinson's disease. *Neuropsychology.* 2008; 22: 283–92.
88. Crawford JR, Howell, DC. Regression equations in clinical neuropsychology: An evaluation of statistical methods for comparing predicted and obtained scores. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1998; 20: 755–762.
89. Crossen JR, Wiens AN. Comparison of the auditory-verbal learning test (AVLT) and California verbal learning test (CVLT) in a sample of normal subjects. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1994; 16: 190–194.
90. Cummings JL, Miller BL. Conceptual and Clinical Aspects of the Frontal Lobes. In Miller BL, Cummings JL, editors. *The Human Frontal Lobes. Functions and Disorders.* (2nd ed.). New York and London: The Guilford Press; 2007. p. 12–21.
91. Czernecki V, Pillon B, Houeto J, Pochon J, Levy R, Dubois B. Motivation, reward, and Parkinson's disease: Influence of dopa therapy. *Neuropsychologia.* 2002; 40: 2257–2267.
92. Dalrymple-Alford JC, Kalders AS, Jones RD, Watson RW. A central executive deficit in patients with Parkinson's disease. *J Neur Neurosurg Psychiatry.* 1994; 57: 360–367.
93. Dalrymple-Alford JC, MacAskill MR, Nakas CT, et al. The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology.* 2010; 75(19): 1717–1725.

94. Daniel, J. (1983). Stroopov test [The Stroop Test]. Bratislava, Slovakia: Psychodiagnostické a didaktické testy.
95. Darkins AW, Fromkin VA, Benson DF. A characterization of the prosodic loss in Parkinson's disease. *Brain Lang.* 1988; 34: 315–327.
96. Delano-Wood L, Abeles N, Sacco JM, Wierenga CE, Horne NR, Bozoki A. Regional white matter pathology in mild cognitive impairment – Differential influence of lesion type on neuropsychological functioning. *Stroke.* 2008; 39: 794–799.
97. Delano-Wood L, Bondi MW, Sacco J, Abeles N, Jak AJ, Libon DJ, Bozoki A. Heterogeneity in mild cognitive impairment: Differences in neuropsychological profile and associated white matter lesion pathology. *J Int Neuropsychol Soc.* 2009; 15: 906–914.
98. Delazer M, Sinz H, Zamarian L, Stockner, H. et al. Decision making under risk and under ambiguity in Parkinson's disease. *Neuropsychologia.* 2009; 47: 1901–1908.
99. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober, BA. California Verbal Learning Test: Research edition. New York: Psychological Corporation; 1987.
100. Delis DC, Kramer JH, Freeland J, Kaplan E. Integrating Clinical Assessment with Cognitive Neuroscience: Construct Validation of the California Verbal Learning Test. *J Consult Clin Psychol.* 1988; 56(1): 123–130.
101. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. CVLT-II. California Verbal Learning Test. Second Edition. Adult Version. Manual. San Antonio: Psychological Corporation. A Harcourt Assessment Company; 2000.
102. Della Sala S, Di Lorenzo G, Giordano G, Spinnler H. Is there a specific visuo-spatial impairment in Parkinsonians? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1986; 49: 1258–1265.
103. Dellinger AM, Stevens JA. The injury problem among older adults: mortality, morbidity and costs. *J. Saf. Res.* 2006; 37: 519–522.
104. Dennison AC, Noorigian JV, Robinson KM, et al. Falling in Parkinson disease: identifying and prioritizing risk factors in recurrent fallers. *Am J Phys Med Rehabil.* 2007; 86(8): 621–632.
105. Dewick HC, Hanley JR, Davies AD, Playfer J, Turnbull C. Perception and memory for faces in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 1991; 29: 785–802.
106. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). American Psychiatric Association; 2013.
107. Dirnberger G, Jahanshahi M. Executive dysfunction in Parkinson's disease: a review. *J Neuropsychol.* 2013; 7(2): 193–224.

108. Doyon J, Laforce R, Bouchard G, et al. Role of the striatum, cerebellum and frontal lobes in the automatization of a repeated visuomotor sequence of movements. *Neuropsychologia*. 1998; 36: 625–41.
109. Drane DL, Yuspeh RL, Huthwaite JS, Klingler LK. Demographic characteristics and normative observations for derived-trail making test indices. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2002; 15: 39–43.
110. Dubois B, Pillon B, Sternic N, Lhermitte F, Agid Y. Age-induced cognitive disturbances in Parkinson's disease. *Neurology*. 1990; 40: 38–41.
111. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000; 55(11): 1621–1626.
112. Dubois B, Albert ML. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurology* 2004; 3: 246–248.
113. Dubois B, Burn D, Goetz C, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord*. 2007; 22: 2314–2324.
114. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007; 6(8): 734–746.
115. Duff K, Paulsen J, Mills J, et al. PREDICT-HD Investigators, and Coordinators of the Huntington Study Group. Mild cognitive impairment in prediagnosed Huntington disease. *Neurology*. 2010; 75: 500–507.
116. Dusankova JB, Kalincik T, Havrdova E, Benedict RH. Cross cultural validation of the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) and the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Clin Neuropsychol*. 2012; 26(7): 1186–1200.
117. el-Awar M, Becker JT, Hammond KM, Nebes RD, Boller F. Learning deficit in Parkinson's disease. Comparison with Alzheimer's disease and normal aging. *Arch Neurol*. 1987; 44: 180–4.
118. Edelstyn N, Poliakoff E. JNP special issue on Parkinson's disease and cognition. *J Neuropsychol*. 2013; 7(2): 149–152.
119. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2003; 2: 229–237.
120. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007; 22(12): 1689–1707.

121. Eppig J, Wambach DM, Nieves C, et al. Dysexecutive functioning in mild cognitive impairment: Derailment in temporal gradients. *J Int Neuropsychol Soc.* 2012; 18: 20–28.
122. Ertan FS, Ertan T, Kiziltan G, Uygucgil H. Reliability and validity of the Geriatric Depression Scale in depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1445–1447.
123. Euteneuer F, Schaefer F, Stuermer R, et al. Dissociation of decision-making under ambiguity and decision-making under risk in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2009; 47: 2882–2890.
124. Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nature Neurosc.* 2005; 8: 1481–1489.
125. Faglioni P, Botti C, Scarpa M, Ferrari V, Saetti MC. Learning and forgetting processes in Parkinson's disease: a model-based approach to disentangling storage, retention and retrieval contributions. *Neuropsychologia* 1997; 35: 767–779.
126. Fernández AL, Marcopulos BA. A comparison of normative data for the Trail Making Test from several countries: Equivalence of norms and considerations for interpretation. *Scand J Psychol.* 2008; 49: 239–246.
127. Fichman HC, Brooking, LB, Fernandes CS et al. Normative data and construct validity of the Rey auditory verbal learning test in a Brazilian elderly population. *Psychology Neurosci.* 2010; 3(1): 79–84.
128. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictor of dementia. *Neurology.* 1991; 41: 1006–1009.
129. Flowers KA, Pearce I, Pearce JM. Recognition memory in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1984; 47: 1174–1181.
130. Flowers KA, Robertson C. The effect of Parkinson's disease on the ability to maintain a mental set. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985; 48(6): 517–529.
131. Fodor J. *The Modularity of Mind: An Essay on Faculty Psychology.* Cambridge: MIT Press; 1983.
132. Foerde K, Shohamy D. The role of the basal ganglia in learning and memory: insight from Parkinson's disease. *Neurobiol Learn Mem.* 2011; 96: 624–36.
133. Folstein MF, Folstein SE, Fanjiang G. *Mini-Mental State Examination. Clinical Guide.* Psychological Assessment Resources, Lutz, FL; 2001.

134. Foster ER, McDaniel MA, Repovs G, Hershey T. Prospective memory in Parkinson disease across laboratory and self-reported everyday performance. *Neuropsychology* 2009; 23: 347–58.
135. Fournet N, Moreaud O, Roulin JL, Naegele B, Pellat J. Working memory in medicated patients with Parkinson's disease: the central executive seems to work. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996; 60: 313–317.
136. Freedman M, Rivoira P, Butters N, Sax DS, Feldman RG. Retrograde amnesia in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1984; 11: 297–301.
137. Frith CD, Bloxham CA, Carpenter KN. Impairments in the learning and performance of a new manual skill in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986; 49: 661–668.
138. Ganguli M, Snitz BE, Saxton JA, et al. Outcomes of mild cognitive impairment by definition: A population study. *Arch Neurol*. 2011; 68: 761–767.
139. Gauthier L, Gauthier S. Assessment of functional changes in Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology*. 1990; 9: 183–188.
140. Gescheidt T, Mareček R, Mikl M, et al. Functional anatomy of outcome evaluation during Iowa Gambling Task performance in patients with Parkinson's disease: an fMRI study. *Neurol Sci*. 2013; 34(12): 2159–2166.
141. Geurtsen GJ, Hoogland J, Goldman JG, et al. Parkinson's disease mild cognitive impairment: application and validation of the criteria. *J Parkinsons Dis*. 2014; 4(2): 131–137.
142. Giovannetti T, Britnell P, Brennan L, et al. Everyday action impairment in Parkinson's disease dementia. *J Int Neuropsychol Soc*. 2012; 18(5): 787–798.
143. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, et al. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 423–428.
144. Giraud MD, Gayraud D, Habib M. Visuospatial ability of parkinsonians and elderly adults in location memory tasks. *Brain Cogn*. 1997; 34: 259–273.
145. Godefroy O, Azouvi P, Robert P, Roussel M, LeGall D, Meulemans T; Groupe de Réflexion sur l'Evaluation des Fonctions Exécutives Study Group. Dysexecutive syndrome: diagnostic criteria and validation study. *Ann Neurol*. 2010; 68(6): 855–864.
146. Goetz CG. Charcot and Parkinson's disease. In SA Factor, JW Weiner (Eds). *Parkinson's disease. Diagnosis and Clinical Management*. New York: Demos Medical Publishong, p. 32–47.

147. Golden CJ, Freshwater SM. The Stroop Color and Word Test: A manual for clinical and experimental uses. Wood Dale, IL: Stoelting; 2002.
148. Goldman JG, Weis H, Stebbins G, Bernard B, Goetz CG. Clinical differences among mild cognitive impairment subtypes in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012; 27(9): 1129–1136.
149. Goodglass H, Kaplan E. The assessment of aphasia and related disorders. Philadelphia: Lea and Fabiger, 1976.
150. Goris A, Williams-Gray CH, Clark GR, et al. Tau and alpha-synuclein in susceptibility to, and dementia in, Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2007; 62(2): 145–153.
151. Graf P, Schacter DL. Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *J Exp Psychol Learn Mem Cog.* 1985; 11: 501–518.
152. Graybiel AM. The basal ganglia and chunking of action repertoires. *Neurobiol Learn Mem.* 1998; 7: 119–36.
153. Grimbergen YA, Munneke M, Bloem BR. Falls in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* 2004; 17: 405–415.
154. Grober E, Buschke H. Genuine memory deficits in dementia. *Develop Neuropsychol.* 1987; 3: 13–36.
155. Grober E, Lipton RB, Hall C, Crystal G. Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology.* 2000; 54: 827–832.
156. Grober E, Hall CB, Lipton RB, Zonderman AB, Resnick SM, Kawas C. Memory impairment, executive dysfunction, and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2008; 14: 266–278.
157. Grossman M, Carvell S, Stern MB, Gollomp S, Hurtig HI. Sentence Comprehension in Parkinson's disease: the role of attention and memory. *Brain Lang.* 1992; 42: 347–384.
158. Grundman M, Petersen RC, Ferris SH, et al. Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Arch Neurol.* 2004; 61: 59–66.
159. Haaland KY, Temkin N, Randahl G, Dikmen S. Recovery of simple motor skills after head injury. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1994; 16: 448–456.
160. Halgin R, Riklan M, Misiak H. Levodopa, parkinsonism, and recent memory. *J Nerv Ment Dis.* 1977, 164, 268–272.
161. Halliday GM, McCann H. The progression of pathology in Parkinson's disease. *Ann NY Acad Sci.* 2010; 1184: 188–195.

162. Halliday G, Lees A, Stern M. Milestones in Parkinson's disease—clinical and pathologic features. *Mov Disord.* 2011; 26(6): 1015–1021.
163. Halliday GM, Leverenz JB, Schneider J, Adler CH. The neurobiological basis of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014; 29: 634–650.
164. Harley TA. *The Psychology of Language. From Data to Theory.* 2. Ed. Hove: Psychology Press; 2004.
165. Hester RL, Kinsella GJ, Ong B, McGregor J. Demographic influences on baseline and derived scores from the trail making test in healthy older Australian adults. *Clin Neuropsychol.* 2005; 19: 45–54.
166. Heaton, RK, Grant I, Matthews CG. *Comprehensive norms for an expanded Halstead-Reitan Battery: Demographic corrections, research findings, and clinical applications.* Psychological Assessment Resources; Odessa, FL; 1991.
167. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtis G. *Wisconsin Card Sorting Test (WCST) manual, revised and expanded.* Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 1993.
168. Heaton RK, Miller SW, Taylor MJ, Grant I. Revised comprehensive norms for an expanded Halstead-Reitan Battery: Demographically adjusted neuropsychological norms for African American and Caucasian adults Scoring Program. *Psychological Assessment Resources, Odessa, FL; 2004.*
169. Heindel WC, Salmon DP, Shults CW, Walicke PA, Butters N. Neuropsychological evidence for multiple implicit memory systems: a comparison of Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's disease patients. *J Neurosci.* 1989; 9: 582–587.
170. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord.* 2008; 23: 837–844.
171. Hietanen M, Teräväinen H. Cognitive performance in early Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 1986; 73: 151–159.
172. Hietanen M, Teräväinen H. The effect of age of disease onset on neuropsychological performance in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988a; 51: 244–249.
173. Hietanen M, Teräväinen H. Dementia and treatment with L-dopa in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1988b; 3: 263–270.

174. Holtzer R, Friedman R, Lipton RB, Katz M, Xue X, Verghese J. The relationship between specific cognitive functions and falls in aging. *Neuropsychology*. 2007; 21: 540–548.
175. Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*. 2009; 73(21): 1738–1745.
176. Hort J, Laczó J, Vyhnálek M, Bojar M, Bures J, Vlcek K. Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci*. 2007; 104: 4042–4047.
177. Huber SJ, Shuttleworth EC, Freidenberg DL. Neuropsychological differences between the dementias of Alzheimer’s and Parkinson’s diseases. *Arch Neurol*. 1989; 46: 1287–1291.
178. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson’s disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992; 55(3): 181–184.
179. Huntington’s Disease Collaborative Research Group. (1993). A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington’s disease chromosomes. *Cell*. 72: 971–983.
180. Hurtig HI, Trojanowski JQ, Galvin J, et al. Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson’s disease. *Neurology*. 2000; 54: 1916–1921.
181. Charcot JM. On paralysis agitans (Lecture V). In: *Lectures on the Disease of the Nervous System*. London, UK: New Sydenham Society; 1877. p. 129–156.
182. Chelune GJ. Evidence-based research and practice in clinical neuropsychology. *Clin Neuropsychol*. 2010; 24(3): 454–467.
183. Chen P, Ratcliff G, Belle SH, Cauley JA, DeKosky ST, Ganguli M. Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology* 2000; 55: 1847–1853.
184. Chiaravalloti ND, Ibarretxe-Bilbao N, Deluca J, et al. The source of the memory impairment in Parkinson’s disease: Acquisition versus retrieval. *Mov Disord*. 2014; 29(6): 765–771.
185. Choi SA, Evidente VG, Caviness JN, et al. Are there differences in cerebral white matter lesion burdens between Parkinson’s disease patients with or without dementia? *Acta Neuropathol*. 2009; 119: 147–149.

186. Chow TW, Cummings JL. Frontal-Subcortical Circuits. In B. L. Miller & J. L. Cummings (Eds.), *The Human Frontal Lobes. Functions and Disorders*. New York: The Guilford Press; 2007.
187. Irwin DJ, White MT, Toledo JB, et al. Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Ann Neurol*. 2012; 72: 587–598.
188. Jacobson SC, Blanchard M, Connolly CC, Cannon M, Garavan H. An fMRI investigation of a novel analogue to the Trail-Making Test. *Brain Cogn.*, 2011; 77: 60–70.
189. Jak AJ, Bondi MW, Delano-Wood L, et al. Quantification of five neuropsychological approaches to defining mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009; 17(5): 368–375.
190. Jankovic J, McDermott M, Carter J, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology*. 1990; 40(10): 1529–1534.
191. Jellinger KA. Pathological substrate of dementia in Parkinson's disease—its relation to DLB and DLBD. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006; 12: 119–120.
192. Jurica, PJ, Leitten, CL, Mattis, S. *Dementia Rating Scale-2*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources; 2001.
193. Kaplan EF, Goodglass H, Weintraub S. *The Boston Naming Test* (2nd ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
194. Kaszniak AW. Cognition in Alzheimer's disease: The theoretic models and clinical implications. *Neurobiol Aging*. 1988; 9: 92–94.
195. Katai S, Maruyama T, Hashimoto T, Ikeda S. Event based and time based prospective memory in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74(6): 704–709.
196. Kataoka H, Tanaka N, Saeki K, Kiriyaama T, Ueno S. Low frontal assessment battery score as a risk factor for falling in patients with Hoehn-Yahr Stage III Parkinson's disease: a 2-year prospective study. *Eur Neurol*. 2014; 71(3–4): 187–192.
197. Katzen HL, Levin BE, Weiner W. Side and type of motor symptom influence cognition in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006; 21: 1947–1953.
198. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2010; 9(12): 1200–1213.

199. Kempster PA, Williams DR, Selikhova M, Holton J, Revesz T, Lees AJ. Patterns of levodopa response in Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain*. 2007; 130(Pt 8): 2123–2128.
200. Kertesz A. Aphasia and associated disorders: taxonomy, localization and recovery. New York: Grune and Stratton, 1979.
201. Kliegel M, McDaniel MA, Einstein GO (Eds). Prospective memory: Cognitive, neuroscience, developmental, and applied perspectives. Mahwah, NJ: Erlbaum; 2008.
202. Kliegel M, Altgassen M, Hering A, Rose N. A process-model based approach to prospective memory impairment in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2011; 49: 2166–2177.
203. Knopman DS, Nissen MJ. Implicit learning in patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology*. 1987; 37: 784–788.
204. Kløve H. Clinical neuropsychology. In: Forster FM, editor. *The medical clinics of North America*. New York: Saunders; 1963. p. 1647–1658.
205. Kobayakawa M, Koyama S, Mimura M, Kawamura M. Decision making in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008; 23: 547–552
206. Koerts J, Tucha L, Lange KW, Tucha O. The influence of cognitive reserve on cognition in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2013; 120: 593–596.
207. Kortte KB, Horner MD, Windham WK. The trail making test, part B: Cognitive flexibility or ability to maintain set? *Appl Neuropsychol*. 2002; 9: 106–109.
208. Košč M, Novák J. Rey-Osterriethova komplexní figura. Brno, Czech Republic: Psychodiagnostika; 1997.
209. Kramer JH, Krueger CE, Sinha L. Executive Abilities: Methods and Instruments for Neurobehavioral Evaluation and Research. In J. S. Kreutzer, J. DeLuca, B. Caplan (Eds.) *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. (pp. 987–991). New York: Springer; 2011.
210. Krámská L, Preiss M. Určování premorbidní úrovně – možnosti zkoušky čtení slov. *Psychiatrie*. 2007; 11(1): 4–7.
211. Kudlicka, A., Clare, L., & Hindle, J. (2011). Executive functions in Parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, 26, 2305–2315.
212. Kurz I, Berezowski E, Melzer I. Frontal plane instability following rapid voluntary stepping: effects of age and a concurrent cognitive task. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013; 68(11): 1402–1408.

213. Ivnik R, Malec J, Smith G, Tangalos E, et al. Mayo's older Americans normative studies: Updated AVLT norms for ages 56 to 97. *Clin Neuropsychol.* 1992; 6 (sup001): 83–104.
214. Ivory SJ, Knight RG, Longmore BE, Caradoc-Davies T. Verbal memory in non-demented patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neuropsychologia.* 1999; 37(7): 817–828.
215. Laczó J. Early diagnostic of mnemonic disorders in neurodegenerative diseases. Unpublished Thesis in Neuroscience. Czech Republic; Prague: Charles University in Prague; 2009.
216. Laczó J, Andel R, Vyhnalek M, et al. From Morris Water Maze to computer tests in the prediction of Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis.* 2012; 10(1–4): 153–157.
217. Lafleche G, Albert MS. Executive function deficits in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychology.* 9; 313–320.
218. Latt MD, Lord SR, Morris JG, Fung VS. Clinical and physiological assessments for elucidating falls risk in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009; 24(9): 1280–1289.
219. Le Bras C, Pillon B, Damier P, Dubois B. At which steps of spatial working memory processing do striatofrontal circuits intervene in humans? *Neuropsychologia.* 1999; 37: 83–90.
220. Leplow B, Dierks C, Herrmann P, Pieper N, Annecke R, Ulm G. Remote memory in Parkinson's disease and senile dementia. *Neuropsychologia.* 1997; 35: 547–57.
221. Levin BE, Llabre MM, Weiner WJ. Cognitive impairments associated with early Parkinson's disease. *Neurology.* 1989; 39: 557–561.
222. Lewis SJ, Dove A, Robbins T, Barker R, Owen AM. Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *J Neurosci* 2003; 23: 6351–6356.
223. Lezak MD. The problem of assessing executive functions. *Int J Psychol* 1982; 17: 281–297.
224. Lezak, MD, Howieson, DB, Bigler ED, Tranel D. *Neuropsychological Assessment.* (5th ed.). New York: Oxford University Press; 2012.
225. Libon DJ, Bondi MW, Price CC, et al. Verbal serial list learning in mild cognitive impairment: A profile analysis of interference, forgetting, and errors. *J Int Neuropsychol Soc.* 2011; 17: 905–914.

226. Libon DJ, Xie SX, Eppig J, et al. The heterogeneity of mild cognitive impairment: A neuropsychological analysis. *J Int Neuropsychol Soc.* 2010; 16: 84–93.
227. Lim Y, Kehm VM, Lee EB, et al. Alpha-Syn suppression reverses synaptic and memory defects in a mouse model of dementia with Lewy bodies. *J Neurosci.* 2011; 31: 10076–10087.
228. Litvan I, Mohr E, Williams J, Gomez C, Chase TN. Differential memory and executive functions in demented patients with Parkinson’s and Alzheimer’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991; 54: 25–29.
229. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson’s disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord.* 2011; 26: 1814–1824.
230. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson’s disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord.* 2012; 27: 349–356.
231. Loewenstein DA, Acevedo A, Small BJ, Agron J, Crocco E, Duara R. Stability of different subtypes of mild cognitive impairment among the elderly over a 2- to 3- year follow-up period. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009; 27: 418–423.
232. Luck T, Luppia M, Briel S, Riedel-Heller SG. Incidence of mild cognitive impairment: A systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010; 29: 164–175.
233. Luchsinger R, Arnold GE. *Voice-Speech-Language.* London: Constable, 1965.
234. Luria AR. *Higher Cortical Functions in Man.* New York: Basic Books; 1966.
235. Luria AR. *The Working Brain. An Introduction to Neuropsychology.* London: The Penguin Press; 1973.
236. Macmillan M. Phineas Gage: A Case for All Reasons. In C. Code, C. W. Wallesch, Y. Joannette, A. Roch Lecours (Eds.), *Classic Cases in Neuropsychology.* (pp. 243–260). Hove and New York: Psychology Press; 1996.
237. Malapani C, Pillon B, Dubois B, Agid Y. Impaired simultaneous cognitive task performance in Parkinson’s disease: a dopamine-related dysfunction. *Neurology.* 1994; 44: 319–326.
238. Manly J. Critical issues in cultural neuropsychology: Profit from diversity. *Neuropsych Rev.* 2008; 18: 179–183.
239. Marchese R, Bove M, Abbruzzese G. Effect of cognitive and motor tasks on postural stability in Parkinson’s disease: a posturographic study. *Mov Disord.* 2003; 18(6): 652–658.

240. Marras C, Armstrong MJ, Meaney CA, et al. Measuring mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013; 28: 626–633.
241. Martone M, Butters N, Payne M, Becker JT, Sax DS. Dissociations between skill learning and verbal recognition in amnesia and dementia. *Arch Neurol.* 1984; 41: 965–970.
242. Massman PJ, Delis DC, Butters N, Levin BE, Salmon DP. Are all subcortical dementias alike? Verbal learning and memory in Parkinson's and Huntington's disease patients. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1990; 12: 729–44.
243. Matison R, Mayeux R, Rosen J, Fahn S. 'Tip-of-the-tongue' phenomenon in Parkinson disease. *Neurology.* 1982; 32: 567–570.
244. Mattila PM, Rinne JO, Helenius H, Dickson DW, Røyttä M. Alpha-synuclein-immunoreactive cortical Lewy bodies are associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2000; 100: 285–90.
245. McDaniel MA, Einstein GO. *Prospective Memory. An Overview and Synthesis of an Emerging Field.* Thousand Oaks: Sage; 2007.
246. McDonald RJ, White NM. A triple dissociation of memory systems: hippocampus, amygdala, and dorsal striatum. *Behav Neurosci.* 1993; 107, 3–22.
247. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984; 34: 939–944.
248. Messinis L, Tsakona I, Malefaki S, Papathanasopoulos P. Normative data and discriminant validity of Rey's verbal learning test for the Greek adult population. *Arch Clin Neuropsychol.* 2007; 22: 739–752.
249. Meyers JE, Meyers KR. *RCFT: Rey Complex Figure Test and recognition trial: Professional manual.* Lutz, FL: Psychological Assessment Resources; 1995.
250. Mickes L, Jacobson M, Peavy G, et al. A comparison of two brief screening measures of cognitive impairment in Huntington's disease. *Mov Disord.* 2010; 25: 2229–2233.
251. Michalec J, Bezdiček O, Nikolai T, et al. Standardization of the Czech Version of the Tower of London: administration, scoring, validity. *Cesk Slov Neurol N.* (accepted).
252. Milner B, Corkin S, Teuber HL. Further analyses of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year follow-up study of HM. *Neuropsychologia.* 1968; 6: 215–234.

253. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia – metaanalysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2009; 119: 252–265.
254. Mitrushina M, Boone KB, Razani J, D’Elia LF. *Handbook of normative data for neuropsychological assessment* (2nd ed.). New York: Oxford University Press; 2005.
255. Morris RG, Downes JJ, Sahakian BJ, Evenden JL, Heald A, Robbins TW. Planning and spatial working memory in Parkinson’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988; 51: 757–766.
256. Moscovitch M. Memory and working with memory: A component process model based on modules and central systems. *J Cogn Neurosci.* 1992; 4: 257–267.
257. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53(4): 695–699.
258. Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, et al. Montreal Cognitive Assessment Performance in Patients with Parkinson’s Disease with “Normal” Global Cognition according to Mini-Mental State Examination Score. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 304–308.
259. Neisser U. *Cognitive Psychology.* New York: Appleton-Century-Crofts; 1967.
260. Nelson HE. *National Adult Reading Test (NART): Test manual.* Windsor, UK: NFER Nelson; 1982.
261. Nesselroade JR, Ram N. Studying intraindividual variability: What we have learned that will help us understand lives in context. *Res Hum Dev.* 2004; 1: 9–29.
262. Newcombe F, Ratcliffe G. Disorders of visuospatial analysis. In F Boller, J Grafman (Eds), *Handbook of Neuropsychology, Vol 2.* Amsterdam: Elsevier, pp. 333–356; 1989.
263. Nikolai T, Bezdicek O, Vyhnalek M, Hort J. Mírná kognitivní porucha: diagnostická jednotka nebo stadium předcházející demenci? *Československá psychologie.* 56(4): 374–390.
264. Nocera J, Price C, Fernandez H, et al. Tests of dorsolateral frontal function correlate with objective stability in early to moderate stage Parkinson’s disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010; 16: 590–594.
265. Norman D, Shallice T. Attention to action: Willed and automatic control of behaviour. In: Davidson R, Schwartz G, Shapiro D, editors. *Consciousness and self-regulation.* Vol. 4. New York: Plenum; 1986. p. 1–18.

266. Obeso I, Wilkinson L, Casabona E, et al. Deficits in inhibitory control and conflict resolution on cognitive and motor tasks in Parkinson's disease. *Exp Brain Res*. 2011; 212: 371–384.
267. Ogden JA, Growdon JH, Corkin S. Deficits on visuospatial tests involving forward planning in high-functioning Parkinsonians. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1990; 3: 125–139.
268. Owen AM, James M, Leigh PN, et al. Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain*. 1992; 115: 1727–1751.
269. Owen AM, Beksinska M, James M, et al. Visuospatial memory deficits at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 1993; 31: 627–44.
270. Parkin AJ. The Structure and Mechanisms of Memory. In: Rapp B, editor, *The Handbook of Cognitive Neuropsychology: What Deficits Reveal about the Human Mind*. Hove: Taylor & Francis; 2001. p. 399–422.
271. Pagonabarraga J, Garcia-Sanchez C, Llebaria G, Pascual-Sedano B, Gironell A, Kulisevsky J. Controlled study of decision-making and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007; 22: 1430–1435.
272. Parkin AJ. The Structure and Mechanisms of Memory. In: Rapp B, editor. *The Handbook of Cognitive Neuropsychology: What Deficits Reveal about the Human Mind*. Philadelphia: Psychology Press; 2000. p. 399–422.
273. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy (1817). In: *Neuropsychiatry Classics*. *J Neuropsych Clin Neurosci*. 2002; 14: 223–236.
274. Paul SS, Sherrington C, Canning CG, Fung VS, Close JC, Lord SR. The relative contribution of physical and cognitive fall risk factors in people with Parkinson's disease: a large prospective cohort study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2014; 28(3): 282–290.
275. Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: The Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurol*. 2013; 70: 580–586.
276. Pennartz CM, Ito R, Verschure PF, Battaglia FP, Robbins TW. The hippocampal-striatal axis in learning, prediction and goal-directed behavior. *Trends Neurosci*. 2011; 34: 548–559.
277. Perretta J, Pari G, Beninger R. Effects of Parkinson disease on two putative nondeclarative learning tasks: Probabilistic classification and gambling. *Cogn Behav Neurol*. 2005; 18: 185–192.

278. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999; 56(3): 303–308.
279. Petersen RC. Mild cognitive impairment: Transition between aging and Alzheimer’s disease. *Neurologia* 2000; 15: 93–101.
280. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2001; 58: 1985–1992.
281. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2001; 56: 1133–1142.
282. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 2004; 256(3): 183–94.
283. Petersen RC, Morris JC. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol,* 2005; 62: 1160–1163.
284. Peterson LR, Peterson MJ. Short-term retention of individual verbal items. *J Exp Psychol.* 1959; 58: 193–198.
285. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Geront* 1982; 37(3): 323–329.
286. Pillon B, Gouider-Khouja N, Deweer B, et al. Neuropsychological pattern of striatonigral degeneration: Comparison with Parkinson’s disease and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995; 58: 174–179.
287. Pillon B, Dubois B, Lhermitte F, Agid Y. Heterogeneity of cognitive impairment in progressive supranuclear palsy, Parkinson’s disease, and Alzheimer’s disease. *Neurology.* 1986; 36: 1179–1185.
288. Pillon B, Dubois B, Ploska A, Agid Y. Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer’s, Huntington’s, and Parkinson’s diseases and progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 1991; 41: 634–643.
289. Pillon B, Deweer B, Agid Y, Dubois B. Explicit memory in Alzheimer’s, Huntington’s, and Parkinson’s diseases. *Arch Neurol.* 1993; 50: 374–379.
290. Pillon B, Deweer B, Vidailhet M, Bonnet AM, Hahn-Barma V, Dubois B. Is impaired memory for spatial location in Parkinson’s disease domain specific or dependent on ‘strategic’ processes? *Neuropsychologia.* 1998; 36: 1–9.

291. Pillon B, Boller F, Levy R, Dubois B. Cognitive deficits and dementia in Parkinson's disease. In: Boller F, Cappa SF, editors. *Handbook of Neuropsychology. Aging and Dementia*. (2nd ed.), Vol. 6. Amsterdam: Elsevier; 2001. p. 311–372.
292. Pirogovsky E, Schiehser DM, Obtera KM, et al. Instrumental activities of daily living are impaired in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychology*. 2014; 28(2): 229–237.
293. Plotnik M, Giladi N, Dagan Y, Hausdorff J. Postural instability and fall risk in Parkinson's disease: Impaired dual tasking, pacing, and bilateral coordination of gait during the 'on' medication state. *Exp Brain Res*. 2011; 210: 529–538.
294. Poletti M, Bonuccelli U. Impulse control disorders in Parkinson's disease: The role of personality and cognitive status. *J Neurol*. 2012; 259: 2269–2277.
295. Poreh A. Analysis of mean learning of normal participants on the Rey auditory–verbal learning test. *Psychol Assess*. 2005; 17: 191–199.
296. Preiss, M. (1999): Paměťový test učení. *Psychodiagnostika*, Brno.
297. Preiss M, Rodriguez M, Kawaciukowa R, Laing H. *Neuropsychologická baterie Psychiatrického centra Praha*. (2nd ed.). Praha: Psychiatrické centrum Praha; 2007.
298. Proctor F, Riklan M, Cooper ST, Teuber HL. Judgement of visual and postural vertical by Parkinsonism patients. *Neurology*. 1964; 14: 287–293.
299. Raaijmakers JGW, Shiffrin RM. Search of associative memory. *Psychol Rev*. 1981; 88: 93–134.
300. Rabin LA, Barr WB, Burton LA. Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: A survey of INS, NAN, and APA Division 40 members. *Arch Clin Neuropsychol*. 2005; 20: 33–65.
301. Rahman S, Griffin HJ, Quinn NP, Jahanshahi M. Quality of life in Parkinson's disease: the relative importance of the symptoms. *Mov Disord*. 2008a; 23(10): 1428–1434.
302. Rahman S1, Griffin HJ, Quinn NP, Jahanshahi M. The factors that induce or overcome freezing of gait in Parkinson's disease. *Behav Neurol*. 2008a; 19(3): 127–136.
303. Rajput AH, Voll A, Rajput ML, Robinson CA, Rajput A. Course in Parkinson disease subtypes: A 39-year clinicopathologic study. *Neurology*. 2009; 73(3): 206–212.
304. Raskin S, Buckheit C, Sherrod Ch. Memory for Intentions test. *Professional Manual*. Lutz: Psychological Assessment Resources; 2010.
305. Raskin SA, Woods SP, Poquette AJ, et al. A differential deficit in time versus event-based prospective memory in Parkinson's disease. *Neuropsychology*. 2011; 25(2): 201–209.

306. Redgrave P, Rodriguez M, Smith Y, et al. Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: Implications for Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11: 760–772.
307. Reitan RM. Manual for administration of neuropsychological test batteries for adults and children. Indianapolis; 1969.
308. Reitan RM, Davison LA. *Clinical Neuropsychology: Current Status and Applications*. Washington, DC: V. H. Winston; 1974.
309. Reitan RM, Wolfson D. *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and Interpretation*. Tucson: Neuropsychology Press; 1985.
310. Reitan RM, Wolfson D. *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery (2nd ed.)*. Tucson: Neuropsychology Press; 1993.
311. Rektorová I. Neurodegenerativní demence. *Cesk Slov Neurol N*. 2009; 72: 97–109.
312. Rektorova I, Biundo R, Marecek R, Weis L, Aarsland D, Antonini A. Grey matter changes in cognitively impaired Parkinson's disease patients. *PLoS One*. 2014; 9(1): e85595.
313. Robbins TW, Cools R. Cognitive deficits in Parkinson's disease: a cognitive neuroscience perspective. *Mov Disord*. 2014; 29(5): 597–607.
314. Robertson C, Hazlewood R, Rawson MD. The effects of Parkinson's disease on the capacity to generate information randomly. *Neuropsychologia* 1996; 34: 1069–1078.
315. Rosen H, Dean D. Structural Imaging of the Frontal Lobes. In: Miller BL, Cummings JL, editors. *The Human Frontal Lobes. Functions and Disorders*. (2nd ed.). New York and London: The Guilford Press; 2007. p. 165–186.
316. Rountree SD, Waring SC, Chan WC, Lupo PJ, Darby EJ, Doody RS. Importance of subtle amnesic and non-amnesic deficits in mild cognitive impairments: Prognosis and conversion to dementia. *Dem Geriatr Cogn Disord*. 2007; 24: 476–482.
317. Royall DR, Cordes JA, Polk M. CLOX: an executive clock drawing task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 64(5): 588–594.
318. Rusz J, Cmejla R, Ruzickova H, Ruzicka E. Quantitative acoustic measurements for characterization of speech and voice disorders in early untreated Parkinson's disease. *J Acoust Soc Am*. 2011; 129(1): 350–67.
319. Rusz J, Cmejla R, Tykalova T, et al. Imprecise vowel articulation as a potential early marker of Parkinson's disease: effect of speaking task. *J Acoust Soc Am*. 2013; 134(3): 2171–2181.

320. Růžička E. Parkinsonova nemoc. *Cesk Slov Neurol N. (Minimonografie 4/06)*. 2006a; 69: 241–258.
321. Růžička E. Role bazálních ganglií při řízení hybnosti a psychiky člověka. *Psychiatrie (Supplementum)*. 2006b; 10: 44–45.
322. Růžička E, Nováková O, Špačková N. Kognitivní deficit u Parkinsonovy nemoci. In: Preiss M, Kučerová H, editors. *Neuropsychologie v neurologii*. Praha: Grada Publishing; 2006. p. 241–270.
323. Růžička E. Neurodegenerativní onemocnění mozku. In: Bednařík J, Ambler Z, Růžička E., editors. *Klinická neurologie – část speciální I (Vol. 1)*. Praha: Triton; 2010.
324. Sabbagh MN, Adler CH, Lahti TJ, et al. Parkinson disease with dementia: comparing patients with and without Alzheimer pathology. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009; 23: 295–297.
325. Sabbagh MN, Adler CH, Lahti TJ, et al. Parkinson disease with dementia: comparing patients with and without Alzheimer pathology. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009; 23: 295–297.
326. Sagar HJ, Cohen NJ, Sullivan EV, Corkin S, Growdon JH. Remote memory function in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Brain*. 1988a; 111: 185–206.
327. Sagar HJ, Sullivan EV, Gabrieli JD, Corkin S, Growdon JH. Temporal ordering and short-term memory deficits in Parkinson's disease. *Brain*. 1988b, 111: 525–539.
328. Sahakian BJ, Morris RG, Evenden JL, et al. A comparative study of visuospatial memory and learning in Alzheimer-type dementia and Parkinson's disease. *Brain*. 1988; 111: 695–718.
329. Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lang AE. Procedural learning and neostriatal dysfunction in man, *Brain*. 1988; 111: 941–959.
330. Salthouse TA. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol Rev*. 1996; 103(3): 403–428.
331. Sarter M, Albin RL, Kucinski A, Lustig C. Where attention falls: Increased risk of falls from the converging impact of cortical cholinergic and midbrain dopamine loss on striatal function. *Exp Neurol*. 2014; 257C: 120–129.
332. Selikhova M, Williams DR, Kempster PA, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain*. 2009; 132: 2947–2957.
333. Schear JM, Sato SD. Effects of visual acuity and visual motor speed and dexterity on cognitive test performance. *Arch Clin Neuropsychol*. 1989; 4: 25–32.

334. Schmidt M. Rey Auditory Verbal Learning Test. A handbook (2nd ed.). Los Angeles: Western Psychological Services; 2004.
335. Schnitzspahn KM, Stahl C, Zeintl M, Kaller CP, Kliegel M. The role of shifting, updating, and inhibition in prospective memory performance in young and older adults. *Dev Psychol.* 2013; 49(8): 1544–1553.
336. Schretlen DJ, Munro CA, Anthony JC, Pearlson GD. Examining the range of normal intraindividual variability in neuropsychological test performance. *J Int Neuropsych Soc.* 2003; 9: 864–870.
337. Sedláková M. Vybrané kapitoly z kognitivní psychologie. Praha: Grada; 2004.
338. Seguin J, Arseneault L, Tremblay R. The contribution of “cool” and “hot” components of decision-making in adolescence: Implications for psychopathology. *Cogn Dev.* 2007; 22: 530–543.
339. Shallice T. Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1987; 298: 199–209.
340. Sheik JI, Yesavage JA, Geriatric Depression Scale. Recent Evidence and Development of a Shorter Version. In: Brink TL, editor. *Clinical gerontology: a guide to assessment and intervention.* New York: Howarth Press; 1986. p. 165–173.
341. Siderowf A, Xie SX, Hurtig H, et al. CSF amyloid b 1-42 predicts cognitive decline in Parkinson disease. *Neurology.* 2010; 75: 1055–1061.
342. Siegert RJ, Weatherall M, Taylor KD, Abernethy DA. A meta-analysis of performance on simple span and more complex working memory tasks in Parkinson’s disease. *Neuropsychology.* 2008; 22(4): 450–461.
343. Simons JS, Schölvinck ML, Gilbert SJ, Frith CD, Burgess PW. Differential components of prospective memory? Evidence from fMRI. *Neuropsychologia.* 2006; 44(8): 1388– 1397.
344. Singleton AB, Farrer MJ, Bonifati V. The genetics of Parkinson’s disease: progress and therapeutic implications. *Mov Disord.* 2013; 28: 14–23.
345. Smith A. Symbol Digit Modalities Test. Los Angeles, CA: Western Psychological Services; 2002.
346. Smith GE, Petersen RC, Parisi JE, et al. Definition, course and outcome of mild cognitive impairment. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn.* 1996; 3: 141–147.

347. Smith G, Machulda M, Kantarci K. A perspective from the Mayo Clinic. In: H. A. Tuokko, D. F. Hultsch (Ed). *Mild Cognitive Impairment: International Perspectives*. Taylor & Francis: New York; 2006. p. 131–162.
348. Snijders AH, Bloem BR. Images in clinical medicine. Cycling for freezing of gait. *N Engl J Med*. 2010; 362: e46.
349. Solomon PR, Hirschhoff A, Kelly B, et al. A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 1998; 55(3): 349–355.
350. Souchay C, Smith SJ. Autobiographical memory in Parkinson's disease: a retrieval deficit. *J Neuropsychol*. 2013; 7(2): 164–178.
351. Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82, 171–7.
352. Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1992; 4:134 –139.
353. Stebbins GT, Gabrieli JD, Masciari, F, Monti L, Goetz CG. Delayed recognition memory in Parkinson's disease: a role for working memory? *Neuropsychologia* 1999; 37: 503–510.
354. Stelmach GE, Phillips JG, Chau AW. Visuo-spatial processing in Parkinsonians. *Neuropsychologia*. 1989; 27: 485–493.
355. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 2009; 47(10): 2015–2028.
356. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. *A Compendium of Neuropsychological Tests. Administration, Norms, and Commentary*. (3rd ed.). New York: Oxford University Press; 2006.
357. Streng H, Niederberger U, Seelhorst U. Correlation between tests of attention and performance on grooved and Purdue pegboards in normal subjects. *Percept Mot Skills*. 2002; 95: 507–514.
358. Sullivan, E. V., & Sagar, H. J. (1989). Nonverbal recognition and recency discrimination deficits in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Brain*, 112, 1503–17.
359. Tabert MH, Albert SM, Borukhova-Milov L, et al. Functional deficits in patients with mild cognitive impairment. Prediction of AD. *Neurology*. 2002; 58: 758–764.
360. Taylor EM. *Psychological appraisal of children with cerebral defects*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1959.
361. Taylor AE., Saint-Cyr JA, Lang AE. Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow. *Brain*. 1986; 109: 845–883.

362. Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Parkinson's disease. Cognitive changes in relation to treatment response. *Brain*. 1987; 110: 35–51.
363. Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Memory and learning in early Parkinson's disease: evidence for a "frontal lobe syndrome". *Brain Cogn*. 1990; 13: 211–232.
364. Taylor AE, Saint-Cyr JA. The neuropsychology of Parkinson's disease. *Brain Cogn*. 1995; 28: 281–296.
365. Telecká S. *Wisconsinský test třídění karet*. Praha: Testcentrum; 2013.
366. Testa SM, Winicki JM, Pearlson GD, Gordon B, Schretlen DJ. Accounting for estimated IQ in neuropsychological test performance with regressionbased techniques. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009; 15(06): 1012–1022.
367. Thenganatt MA, Jankovic J. Parkinson disease subtypes. *JAMA Neurol*. 2014; 71(4): 499–504.
368. Thiel A, Hilker R, Kessler J, Habedank B, Herholz K, Heiss W. Activation of basal ganglia loops in idiopathic Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2003; 110: 1289–1301.
369. Thompson R. Localization of the "maze memory system" in the white rat. *Physiol Psych*. 1974; 2: 1–7.
370. Tiffin J, Asher EJ. The Purdue Pegboard: Norms and studies of reliability and validity. *J Appl Psychol*. 1948, 32, 234–247.
371. Tiffin J. *Purdue Pegboard: Examiner manual*. Chicago: Science Research Associates; 1968.
372. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N. Engl. J. Med*. 1988; 319: 1701–1707.
373. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The Mini-Mental State Examination: A comprehensive review. *J Am Geriatr Soc*. 1992; 40: 922–935.
374. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004; 19: 203–214.
375. Tounsi H, Deweer B, Ergis AM, et al. Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1999; 13: 38–46.
376. Tranel HL, Anderson SW, Benton A. Development of the concept of 'executive function' and its relationship to the frontal lobes. In: Boller F, Grafman J, editors. *Handbook of Neuropsychology*. (1st ed.). Vol. 9. Amsterdam: Elsevier; 1994. p. 125–148.

377. Tröster AI. A Précis of Recent Advances in the Neuropsychology of Mild Cognitive Impairment(s) in Parkinson's Disease and a Proposal of Preliminary Research Criteria. *J Int Neuropsychol Soc.* 2011; 17(3): 393–406.
378. Troyer AK, Leach L, Strauss E. Aging and response inhibition: Normative data for the Victoria Stroop Test. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn.* 2006; 13(1): 20–35.
379. Tulving E, Schacter DL. Priming and Human Memory Systems. *Science.* 1990; 247: 301.
380. Tulving E. Episodic Memory: From Mind to Brain. *Ann Rev Psychol.* 2002; 53: 1–25.
381. Tuokko HA, McDowell I. An overview of mild cognitive impairment. In: Tuokko H, Hultsh D, editors. *Mild Cognitive Impairment.* New York: Taylor and Francis; 2006. p. 3–29.
382. U.S. War Department, Adjutant General's Office. *Army Individual Test Battery. Manual of directions and scoring.* Washington, DC: Author; 1944.
383. Vakil E, Blachstein H. Rey AVLT: Developmental norms for adults and the sensitivity of different memory measures to age. *Clin Neuropsychol.* 1997; 11: 356–369.
384. Vakil E, Greenstein Y, Blachstein H. Normative data for composite scores for children and adults derived from the Rey auditory verbal learning test. *Clin Neuropsychol.* 2010; 24(4): 662–677.
385. van de Vijver FJR, Tanzer NK. Bias and equivalence in cross-cultural assessment: An overview. *Revue européenne de psychologie appliquée.* 2004; 54: 119–135.
386. Vercruyse S, Devos H, Munks L, et al. Explaining freezing of gait in Parkinson's disease: Motor and cognitive determinants. *Mov Disord.* 2012; 27: 1644–1651.
387. Verghese J, Wang C, Lipton RB, Holtzer R, Xue X. Quantitative gait dysfunction and risk of cognitive decline and dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007; 78: 929–935.
388. Videnovic A, Bernard B, Fan W, Jaglin J, Leurgans S, Shannon KM. The Montreal Cognitive Assessment as a screening tool for cognitive dysfunction in Huntington's disease. *Mov Disord.* 2010; 25: 401–404.
389. Visser M, Leentjens AF, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Reliability and validity of the Beck depression inventory in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006; 21: 668–672.

390. Vonsattel JP, Meyers RH, Stevens TJ, Ferrante RJ, Bird ED, Richardson EP Jr. Neuropathological classification of Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1985; 44: 559–577.
391. Voorn P, Vanderschuren LJ, Groenewegen HJ, Robbins TW, Pennartz CM. Putting a spin on the dorsal-ventral divide of the striatum. *Trends Neurosci.* 2004; 27: 468–474.
392. Vyhnalek M, Nikolai T, Andel R, et al. Neuropsychological Correlates of Hippocampal Atrophy in Memory Testing in Nondemented Older Adults. *J Alzheimers Dis.* 2014, (in press).
393. Ward A, Arrighi HM, Michels S, Cedarbaum JM. Mild cognitive impairment: Disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimer's & Dementia.* 2012; 8: 14–21.
394. Warrington EK & James M. *The Visual Object and Space Perception Battery.* Bury St. Edmunds, Suffolk, England: Thames Valley Test Company; 1991.
395. Wechsler D. *WAIS-III. Wechslerova inteligenční škála pro dospělé.* Hogrefe – Testcentrum, Praha; 2010.
396. Wechsler, D. *WMS-IIIa. Wechslerova zkrácená paměťová škála.* Hogrefe – Testcentrum, Praha; 2011.
397. Weintraub D, Dietz N, Duda JE, et al. Alzheimer's disease pattern of brain atrophy predicts cognitive decline in Parkinson's disease. *Brain.* 2012; 135: 170–180.
398. Wheeler MA, Stuss DT, Tulving E. Toward a theory of episodic memory: the frontal lobes and autonoetic consciousness. *Psychol Bull.* 1997; 121: 331–354.
399. Whittington CJ, Podd J, Kan MM. Recognition memory impairment in Parkinson's disease: power and meta-analyses. *Neuropsychology.* 2000; 14(2): 233–246.
400. Whittington CJ, Podd J, Stewart-Williams S. Memory deficits in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2006; 28: 738–754.
401. Williams DR, Watt HC, Lees AJ. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: A retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77: 468–473.
402. Williams LN, Seignourel P, Crucian GP et al. Laterality, region, and type of motor dysfunction correlate with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007; 22: 141–145.
403. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA, Brayne CEG. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain.* 2007; 130: 1787–1798.

404. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*. 2009; 132: 2958–2969.
405. Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, et al. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84(11): 1258–1264.
406. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004; 256: 240–246.
407. Wind AW, Schellevis FG, Van Staveren G, Scholten RP, Jonker C, Van Eijk, JT. Limitations of the Mini-Mental State Examination in diagnosing dementia in general practice. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1997; 12: 101–108.
408. Wood BH. Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2002; 72: 721–725.
409. Yarnall AJ, Breen DP, Duncan GW, et al. ICICLE-PD Study Group. Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease: the ICICLE-PD study. *Neurology*. 2014; 82(4): 308–316.
410. Yin HH, Knowlton BJ. The role of the basal ganglia in habit formation. *Nat Rev Neurosci*. 2006; 7: 464–476.
411. Yogev G, Giladi N, Peretz C, Springer S, Simon E, Hausdorff J. Dual tasking, gait rhythmicity, and Parkinson's disease: Which aspects of gait are attention demanding? *Eur J Neurosci*. 2005; 22: 1248–1256.
412. Yonker JE, Eriksson E, Nilsson L, Herlitz A. Sex differences in episodic memory: Minimal influence of estradiol. *Brain Cogn.*, 52, 231–238.
413. Zakzanis KK. The subcortical dementia of Huntington's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1998; 20: 565–578.
414. Zalonis I, Kararizou E, Triantafyllou NI, et al. A normative study of the trail making test A and B in Greek adults. *Clin Neuropsychol*. 2008; 22: 842–850.
415. Zanetti M, Ballabio C, Abbate C, Cutaia C, Vergani C, Bergamaschini L. Mild Cognitive Impairment Subtypes and Vascular Dementia in Community-Dwelling Elderly People: A 3-Year Follow-Up Study. *J Am Geriatr Soc*. 2006; 54(4): 580–586.
416. Zetuský WJ, Jankovic J, Pirozzolo FJ. The heterogeneity of Parkinson's disease: clinical and prognostic implications. *Neurology*. 1985; 35(4): 522–526.

IX. ZKRATKY¹

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

ADL – aktivity denního života (activities of daily living)

aMKP – amnestická mírná kognitivní porucha (amnesic mild cognitive impairment)

AN – Alzheimerova nemoc

APA – American Psychological Association (Americká psychologická asociace)

AUC – area under curve (plocha pod křivkou ROC)

BDAE – bostonská zkouška pro diagnostiku afázie (Boston Diagnostic Aphasia Examination)

BDI-II – Beckova škála deprese, druhé vydání (Beck Depression Inventory, Second Edition)

BG – bazální ganglia

BNT-60 – bostonský test pojmenování, standardní 60položková verze (Boston Naming Test)

CANTAB – Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery/cambridžská automatizovaná baterie neuropsychologických testů

CE – centrální exekutiva (central executive) v rámci pracovní paměti (WM)

CGT – Cambridge Gambling Task/cambridžský herní test

Clox – exekutivní test hodin

CMP – cévní mozková příhoda

CNS – centrální nervová soustava

COWA – verbální fluence (Controlled Oral Word Association)

CSF – mozkomíšní mok

CVLT – kalifornský test verbálního učení (California Verbal Learning Test)

CVLT-II – kalifornský test verbálního učení druhé vydání (California Verbal Learning Test, Second Edition)

DK – dolní končetiny

DLS – dorzolaterální striatum

DMS – dorzomediální striatum

DRS – Mattisova škála demence (Dementia Rating Scale)

¹ Na prvním místě je uvedena varianta (buď česká, nebo anglická), která se užívá v češtině častěji. Zkratky jsou ponechány u názvů v původním znění, u termínů převedeny do češtiny. V závorce jsou uvedeny originální termíny či názvy, z kterých pochází české ekvivalenty. Pokud dosud neexistuje český ekvivalent, tak je ponechán termín v původním jazyce.

DS – dysexekutivní syndrom (dysexecutive syndrome)
ECR – Enhanced Cued Recall/Groberové-Buschkeho test 16 slov
EF – exekutivní funkce
FAB – škála frontálního chování (Frontal Assessment Battery)
FCSRT – Free and Cued Selective Reminding Test (test volného vybavení se selektivní nápovědou)
FES – Short Falls Efficacy Scale–International (mezinárodní škála pádů)
fMRI – funkční magnetická resonance
FoG – freezing chůze (freezing of gait)
FRT – test rozpoznávání tváří (Face Recognition Test)
FTLD – frontální lobární degenerace
GDS-15 – zkrácená geriatrická škála deprese (Geriatric Depression Scale)
GPT – test dírkované desky/Grooved Pegboard Test
GPT_R – test dírkované desky, výkon v sekundách pravou HK
GPT_L – test dírkované desky, výkon v sekundách levou HK
GPT_C – test dírkované desky, součet výkonů obou rukou v sekundách
HARS – Hamiltonova škála úzkosti/Hamilton Anxiety Rating Scale
HK – horní končetiny
HN – Huntingtonova nemoc
HY – rating ve škále Hoehnové a Yahra (1–5; Hoehn-Yahr stage)
IADL – instrumentální aktivity denního života (instrumental activities of daily living)
IF – impakt faktor (impact factor)
INS – International Neuropsychological Society (Mezinárodní neuropsychologická společnost)
JLO – test orientace čar (Judgement of Line Orientation)
IGT – iowský herní test/Iowa Gambling Task
LT – Lewyho tělíska
LTM – dlouhodobá paměť (long-term memory)
MADRS – Montgomeryho–Asbergova škála deprese (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)
MBT – test vazebné paměti (Memory Binding Test (od r. 2014); původně MCT – Memory Capacity Test)
MKP – mírná kognitivní porucha (mild cognitive impairment)
MIST – test prospektivní paměti (Memory for Intentions Screening Test)

MMSE – Mini-Mental State Examination (krátký test mentálního stavu)
MoCA – montrealský kognitivní test (Montreal Cognitive Assessment)
MRI – magnetická resonance
NAN – National Academy of Neuropsychology (Národní akademie neuropsychologie)
NART/CART – National Adult Reading Test (národní test čtení/český test čtení slov)
NMS – škála non-motorických symptomů u PN (Non-Motor Symptom Scale)
NPI – neuropsychiatrický inventář (Neuropsychiatric Inventory)
OMO – Odd-Man-Out Test (test jiný ven)
PD-CRS – Parkinson's Disease-Cognitive Rating scale (škála pro rating kognitivního stavu u Parkinsonovy nemoci)
PET – pozitronová emisní tomografie
PIGD – posturální nestabilita s poruchou chůze (postural instability gait disorder)
PN – Parkinsonova nemoc
PN-BD – Parkinsonova nemoc bez kognitivního deficitu
PN-MKP – Parkinsonova nemoc s mírnou kognitivní poruchou
PN-D – Parkinsonova nemoc se syndromem demence
PP – prospektivní paměť
PPQ6 – dotazník psychotických projevů u Parkinsonovy nemoci (Parkinson Psychosis Questionnaire)
PS – parkinsonský syndrom
PSP – progresivní supranukleární paralýza
RAVLT – paměťový test učení (Rey Auditory Verbal Learning Test)
ROC – Receiver Operating Characteristic
ROCFT – Rey-Osterriethova komplexní figura (Rey-Osterrieth Complex Figure Test)
RS – roztroušená skleróza
SA – Starksteinova škála apatie (Starkstein Apathy Scale)
SAS – supervizní pozornostní systém (supervisory attentional systém)
SCOPA-Cog – Scales for Outcomes of Parkinson's disease–Cognition (škála kognitivního stavu u Parkinsonovy nemoci)
SN – substantia nigra
SRT – seriální reakční čas
STM – krátkodobá paměť (short-term memory)
TAP – Test for Attentional Performance (test výkonu pozornosti)
TBI – kraniotrauma (traumatic brain injury)

TBPM – časově vázaná prospektivní paměť (time-based prospective memory)

TMT – test cesty, část A a B (Trail Making Test)

ToL – londýnská věž (Tower of London)

ToT – fenomén „mít něco na jazyku“ („tip-of-the-tongue“ phenomenon)

UHDRS – Unified Huntington’s Disease Rating Scale (Jednotná škála pro hodnocení Huntingtonovy nemoci)

UPDRS – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (Jednotná škála pro hodnocení Parkinsonovy nemoci)

VD – vaskulární demence

VOSP – baterie testů vizuálního vnímání předmětů a prostoru (Visual Object and Space Perception Battery)

VS – ventrální striatum

WAB – Western Aphasia Battery

WAIS-R – Wechslerova inteligenční škála pro dospělé, revize (Wechsler Adult Intelligence Scale—revised)

WAIS-III – Wechslerova inteligenční škála pro dospělé, třetí vydání (Wechsler Adult Intelligence Scale—Third revision)

WCST – wisconsinský test třídění karet (Wisconsin Card Sorting Test)

WM – pracovní paměť (working memory)

WMS-III – Wechslerova paměťová škála pro dospělé, třetí vydání (Wechsler Memory Scale—Third revision)

WMS-III LM – Wechslerova paměťová škála pro dospělé, třetí vydání, subtest logická paměť (Logical Memory)

WTAR – Wechsler Test of Adult Reading (Wechslerův test čtení pro dospělé)

Z-P funkce – zrakově-prostorové funkce (také: visuo-spaciální funkce)

X. PŘÍLOHA I (seznam publikací *in extenso*, které jsou podkladem disertace)

– kumulativní IF₂₀₁₃ = 12,858

1. Bezdíček O, Michalec J, Nikolai T, Štěpánková H, Panenková E, Harsa P, Havránková P, Roth J, Kopeček M, Růžička E. Validita Montrealského kognitivního testu pro detekci mírné kognitivní poruchy u Parkinsonovy nemoci. *Cesk Slov Neurol N.* 2014; 77/110(1): 47–53. (IF₂₀₁₃ = 0,366)
2. Bezdíček O, Balabánová P, Havránková P, Roth J, Růžička E. Srovnání české verze Montrealského kognitivního testu s Mini-Mental State pro stanovení kognitivního deficitu u Parkinsonovy nemoci. *Cesk a Slov Neurol N.* 2010; 73/106(2): 150–156. (IF₂₀₁₃ = 0,366)
3. Bezdíček O, Majerova V, Novak M, Nikolai T, Ruzicka E, Roth J. Validity of the Montreal Cognitive Assessment in the Detection of Cognitive Dysfunction in Huntington's Disease. *Appl Neuropsychol.* 2013; 20(1): 33–40. (IF₂₀₁₃ = 1,315)
4. Bezdíček O, Motak L, Axelrod B N, Preiss M, Nikolai T, Vyhnalek M, Poreh P, Ruzicka E. Czech Version of the Trail Making Test: Normative data and Clinical utility. *Arch Clin Neuropsychol.* 2012; 27(8): 906–914. (IF₂₀₁₃ = 2,000)
5. Bezdíček O, Stepankova H, Moták L, Axelrod BN, Woodard JL, Preiss M, Nikolai T, Růžička E, Poreh A. Czech version of Rey Auditory Verbal Learning test: Normative data. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn.* 2014 (in press). (IF₂₀₁₃ = 0,987)
6. Bezdíček O, Lukavský J, Preiss M. Validizační studie české verze dotazníku FAQ. *Cesk Slov Neurol N.* 2011; 74/107(1): 365–342. (IF₂₀₁₃ = 0,366)
7. Bezdíček O, Preiss M. Kalifornský test verbálního učení druhé vydání: psychometrická analýza českého převodu. *Čekoslovenská psychologie.* 2009, 53(6): 573–586. (IF₂₀₁₃ = 0,244)

8. Bezdicek O, Raskin S. A., Altgassen M., Ruzicka E. Assessment of Prospective Memory – a Validity Study of Memory for Intentions Screening Test. *Cesk a Slov Neurol N.* 2014 (in press). (IF₂₀₁₃ = 0,366)
9. Vyhnalek M, Nikolai T, Andel R, Nedelska Z, Rubínová E, Marková H, Laczó J, Bezdicek O, Sheardova K, Hort J. Neuropsychological Correlates of Hippocampal Atrophy in Memory Testing in Nondemented Older Adults. *J Alzheimers Dis.* 2014 (in press). (IF₂₀₁₃ = 4,174)
10. Nikolai T, Bezdíček O, Vyhnálek M, Hort J. Mírná kognitivní porucha: Diagnostická jednotka nebo stadium předcházející demenci? *Čekoslovenská psychologie.* 2012; 56(4): 374–390. (IF₂₀₁₃ = 0,244)
11. Bezdicek O, Nikolai T, Hoskovcová M, Štochl J, Brožová H, Dušek P, Zárubová K, Jech R, Růžička E. Grooved Pegboard predicates more of cognitive than motor involvement in Parkinson's disease. *Assessment.* 2014 (in press). (IF₂₀₁₃ = 2,430)

XI. PŘÍLOHA II (seznam publikací *in extenso* bez vztahu k tématu disertace)

Další originální publikace

– kumulativní (první a n-tý autor) IF₂₀₁₃ = 3,290

Časopisecké, první autor s IF

Bezdíček O, Klempíř J, Lišková I, Michalec J, Vaněčková M, Seidl Z, Janíková B, Miovský M, Hubáček JA, Diblík P, Kuthan P, Pilin A, Kurcová I, Fenclová Z, Petrik V, Navrátil T, Pelclová D, Růžička E, Zakharov S. Účinky intoxikace methanolem na kognitivní funkce. *Cesk Slov Neurol N.* 2014; 77/110(3): 320–325. (IF₂₀₁₃ = 0,366)

Časopisecké, n-tý autor s IF:

1. Michalec J, **Bezdíček O**, Nikolai T, Harsa P, Žaloudková H, Růžička E, Shallice T. Standardization of the Czech Version of the Tower of London: administration, scoring, validity. *Cesk Slov Neurol N.* 2014 (accepted). (IF₂₀₁₃ = 0,366)
2. Flanderková E, Mertins MB, **Bezdíček O**, Baborová E, Černá M. Posuzování gramatičnosti v Brocově afázii – příklad dvou pacientů. *Cesk Slov Neurol N.* 2014; 77/110(2): 202–209. (IF₂₀₁₃ = 0,366)
3. Vaněčková M, Zakharov S, Klempíř J, Růžička E, **Bezdíček O**, Lišková I, Diblík P, Miovský M, Hubáček JA, Urban P, Ridzoň P, Pelclová D, Burgetová A, Mašek M, Seidl Z. Intoxikace methanolem v obraze magnetické mrezonance – kazuistiky. *Cesk Slov Neurol N.* 2014; 77/110(2): 235–239. (IF₂₀₁₃ = 0,366)
4. Šikl R, Šimeček M, Porubanová-Norquist M, **Bezdíček O**, Kremláček J, Stodůlka P, Fine I, Ostrovsky Y. Vision after 53 years of blindness. *i-Perception.* 2013; 4(8): 498–507. (IF₂₀₁₃ = 1,310)
5. Štěpánková H, Jarolímová E, Dragomirecká E, Sobotková I, Šulová L, **Bezdíček O**, Nikolai T, Pulkrábková A, Bergerová M, Vácha T, Kolda P, Holmerová I. On Geropsychology in the Czech Republic. *J GeroPsych: J Gerontopsychol Geriatr Psychiatry.* 2012; 25(3): 161–166. (IF₂₀₁₃ = 0,150)

6. Majerová V, Roth J, Waishaupt J, **Bezdíček** O, Miler M, Růžička E, Mitášová A, Bednařík J, Jura R, Balabánová P, Rusina R. Limbická encefalitida – dvě kazuistiky. *Cesk Slov Neurol N*. 2011; 74/107(3): 335–338. (IF₂₀₁₃ = 0,366)

Časopisecké, n-tý autor, bez IF:

1. Bartoš A, Martínek P, **Bezdíček** O, Buček A, Řípková D. Dotazník funkčního stavu FAQ-CZ – česká verze pro zhodnocení každodenních aktivit pacientů s Alzheimerovou nemocí. *Psychiatrie pro praxi*. 2008; 9(1): 31–34.

2. Miler M, Roth J, Dušek P, **Bezdíček** O, Kofránková M, Růžička E. Antonův-Babinskiho syndrom. *Neurologie pro praxi*. 2010; 11(2): 126–128.

Knižní:

1. Bezdíček O. Paměť u Parkinsonovy nemoci a její vyšetření. In: Kulišťák P, editor. *Klinická neuropsychologie v praxi* (v tisku). Praha: Karolinum; 2014.

2. Bezdíček O. Struktura a mechanismy paměti. In: Kulišťák P, editor. *Klinická neuropsychologie v praxi* (v tisku). Praha: Karolinum; 2014.

3. Bezdíček O. Struktura exekutivního deficitu u Parkinsonovy nemoci ve stádiu mírné kognitivní poruchy. In: Štěpánková H, Höschl C, Vidovičova L, editoři. *Gerontologie – současné otázky z pohledu biomedicíny a společenských věd*. (v tisku). Praha: Karolinum; 2014.

4. Rusina R, Matěj R, **Bezdíček** O. Parkinsonova nemoc s demencí. In: Rusina R, Matěj R, editoři. *Neurodegenerativní onemocnění* (v tisku). Praha: Mladá fronta; 2014.

Validita Montrealského kognitivního testu pro detekci mírné kognitivní poruchy u Parkinsonovy nemoci

Validity of the Montreal Cognitive Assessment in the Detection of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease

Souhrn

Cíl: Ověření diagnostického potenciálu krátkého testu pro měření kognitivního deficitu u mírné kognitivní poruchy u Parkinsonovy nemoci (PN). **Úvod:** Syndrom mírné kognitivní poruchy představuje u Parkinsonovy nemoci (PN-MKP) stádium předcházející syndromu demence. Montrealský kognitivní test (MoCA) byl nedávno navržen jako standardní diagnostický postup pro vyšetření PN-MKP. Údaje o validitě a detekčních schopnostech testu MoCA v české verzi na populaci pacientů s PN-MKP dosud chybí. **Metodika:** Soubor 80 pacientů s idiopatickou PN diagnostikovanou dle standardních kritérií byl vyšetřen dle diagnostického postupu pro PN-MKP. Třicet devět pacientů ze souboru splnilo kritéria pro PN-MKP a ti byli párování dle věku a vzdělání k souboru 101 kontrolních osob (KS). **Výsledky:** Celkové hrubé skóry MoCA se mezi skupinami PN-MKP a KS významně lišily ($p = 0,006$). Ze subskórů MoCA rozlišovaly Pozornost ($p = 0,011$) a Oddálené vybavení ($p < 0,001$). Optimální screeningový hraniční skór MoCA pro rozlišení PN-MKP na základě neuropsychologické baterie byl 28/29 s následujícími charakteristikami: senzitivita = 0,90; specifická = 0,32, pozitivní a negativní prediktivní hodnota = 0,57 a 0,76. Sestrojili jsme též regresní rovnici, pomocí které lze na dostatečně velkém souboru kontrolních osob ($n = 268$) odhadnout výkon v MoCA s přihlédnutím k vlivu věku a vzdělání. **Závěr:** Ačkoli jsme našli skupinové rozdíly mezi pacienty s PN-MKP a KS, naše výsledky ukazují, že detekční potenciál testu MoCA je pro individuální diagnostiku PN-MKP neuspokojivý. Doporučujeme proto standardní neuropsychologickou baterii.

Abstract

Objective: To establish psychometric properties of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) with respect to detecting mild cognitive impairment in Parkinson's disease (PD-MCI). **Introduction:** MCI is considered a transitional stage between normal cognitive functioning and dementia. The MoCA has recently been recommended as one of the standard tools for the diagnosis of PD-MCI. However, its detection potential in the Czech population has not been demonstrated. **Methods:** A sample of 80 patients with PD was administered the MoCA and a neuropsychological battery with criteria operationalized for MCI-deficits. Thirty nine of these patients (PD-MCI sample) were age and education-matched to a control sample (CS). ROC analysis was used to ascertain classification statistics (discriminative validity) of the MoCA as a diagnostic instrument. **Results:** The MoCA total score was significantly different between PD-MCI and CS ($p = 0.006$). Delayed recall was the most differentiating MoCA subscore ($p < 0.001$). The 28/29 scores were identified as an optimal screening MoCA cut-off to discriminate PD-MCI from CS was (sensitivity = 0.90, specificity = 0.32; positive and negative predictive value = 0.57 and 0.76, respectively). We constructed a regression equation based on a large control sample of the Czech population ($n = 268$) to estimate the MoCA's age and education-specific performance more accurately. **Conclusion:** Despite the group differences between PD-MCI and CS, our results show that MoCA has an unsatisfactory detection potential for an individual diagnosis of PD-MCI. A comprehensive neuropsychological battery is thus recommendable.

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 biomedicinských časopisů.

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

O. Bezdíček¹, J. Michalec², T. Nikolai¹, H. Štěpánková³, E. Panenková³, P. Harsa², P. Havránková¹, J. Roth¹, M. Kopeček^{3,4}, E. Růžička¹

¹ Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK a VFN v Praze

² Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

³ Psychiatrické centrum Praha

⁴ Klinika psychiatrie 3. LF UK v Praze



Mgr. Ondřej Bezdíček
Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd
1. LF UK a VFN
Kateřinská 30
128 21 Praha 2
e-mail: ondrej@yaho.com

Přijato k recenzi: 15. 2. 2013

Přijato do tisku: 5. 9. 2013

Klíčová slova

validita – mírná kognitivní porucha – diagnostická kritéria – Parkinsonova nemoc – Montrealský kognitivní test

Key words

validity – mild cognitive impairment – diagnostic criteria – Parkinson's disease – Montreal Cognitive Assessment

Autoři děkují Mgr. Petře Balabánové za pomoc při sběru dat.

Tento výzkum byl podpořen granty Univerzity Karlovy GAUK 251196 118410, PRVOUK-P26/LF1/4 a IGA MZ ČR NT 13145 a MŠM LH13256.

Úvod

Kognitivní změny u Parkinsonovy nemoci (PN) dle nejnovějších kritérií Litvanové et al (2012) a Emreho et al (2006) představují spektrum sahající od tzv. mírné kognitivní poruchy (PN-MKP) po syndrom demence (PN-D) [1,2]. PN-MKP je v těchto diagnostických kritériích považována za klinický syndrom, který: a) postihuje značnou část pacientů s PN; b) asociuje se s rostoucím věkem, trváním nemoci a tíží onemocnění; c) predikuje rozvoj PN-D, jenž se do osmi let může rozvinout až u 78 % pacientů [3–6]. PN-D je považován za jeden z možných projevů PN, jeho prevalence je dle metaanalýz cca 31,5 %, incidence cca 10 % nových případů z populace PN/jeden rok [7]. Jedná se tedy o významnou charakteristiku fenotypu tohoto onemocnění, jejíž přesná diagnostika je jedním ze základních cílů nově formulovaných kritérií PN-MKP (Příloha 1).

Montrealský kognitivní test (Montreal Cognitive Assessment, MoCA, 2005) je krátký test kognitivní výkonnosti pro osoby vyššího věku. Byl sestaven za úče-

lem vyšetření MKP a syndromu demence u Alzheimerovy nemoci (AN) a ověřen na souboru pacientů s těmito onemocněními [8]. MoCA obsahuje sedm subskórů postihujících základní psychické funkce: 1. exekutivní funkce, 2. pojmenování, 3. pozornost, 4. řeč, 5. abstrakce, 6. oddálené vybavení, 7. orientace. V české verzi byl test ověřen u extrapyramidových poruch dvěma studii: pilotní studií na PN a validační studií na Huntingtonově nemoci, které poskytly výborné výsledky ohledně diskriminačního potenciálu tohoto testu [9,10].

Test MoCA byl v r. 2012 doporučen Litvanovou et al [1] i jako oficiální skrínin-
gový nástroj (tzv. úroveň I), tj. úroveň orientačního, krátkého vyšetření, kdy není prostor pro administraci standardizované neuropsychologické baterie (tzv. úroveň II) pro diagnostiku PN-MKP. Základním cílem této studie je tedy ověřit použitelnost a detekční potenciál české verze MoCA pro standardní diagnostiku PN-MKP, úroveň I na základě zlatého standardu takového vyšetření, tj. úrovni II.

Tato studie má proto dvě základní části: a) klinickou a b) validační. Mezi základní cíle první části patří: a) stanovení diskriminačního potenciálu MoCA pro rozlišení mezi souborem PN-MKP a zdravými osobami párovanými dle věku, vzdělání; b) ověření detekčního potenciálu MoCA pro stanovení diagnózy PN-MKP (která je stanovena na základě standardizované baterie, úroveň II). Druhá část se soustředí na: a) ověření vlivu demografických proměnných na výkon v MoCA a na b) výpočet regresní rovnice, která by predikovala úroveň kognitivního výkonu v MoCA u nově vyšetřených osob. Všechny tyto informace o testu MoCA zatím v české verzi chybí.

Soubor a metodika

Soubor pacientů s PN-MKP byl vybrán v rámci komplexního neurologického vyšetření na Neurologické klinice 1. LF UK a VFN. Všichni vybraní pacienti splňovali Klinická diagnostická kritéria UK Parkinson's Disease Society Brain Bank [11] a byli v době vyšetření v „ON“ stavu. Délka onemocnění a dávky pro kvantifikaci antiparkinsonské medikace byly doplněny z karet pacientů. Z celkového počtu 80 pacientů s PN bylo 16 pacientů léčeno pouze L-DOPA, 51 kombinací L-DOPA a agonistů dopaminu, u šesti pacientů byly k léčbě použity pouze agonisty dopaminu, sedm pacientů v době zařazení nemělo žádnou antiparkinsonskou léčbu. Celková dávka dopaminergní léčby byla vypočtena převedením dávky agonistů dopaminu na ekvivalent L-DOPA [12]. Škála UPDRS byla administrována zcvičeným neurologem před neuropsychologickým vyšetřením nebo byla ověřena z karet pacientů (tab. 1). Dále byli vyšetřeni standardizovanou baterií pro neuropsychologickou diagnostiku PN-MKP [1], která sestávala ze zkoušek: celková kognitivní výkonnost (úroveň I): Montrealský kognitivní test (MoCA) a Mattisova škála demence (MDRS), (úroveň II): 1. pozornost a pracovní paměť: Trail Making Test (TMT), Opakování čísel pozpátku z WAIS-III; 2. exekutivní funkce: Londýnská věž (TOL), verbální fluence na písmena N, K a P; 3. řeč: Podobnosti z WAIS-R a sémantická fluence (zvířata, oblečení, obchod); 4. paměť: Paměťový test učení (RAVLT), Obrázky rodiny z WMS-III; 5. vizuospaciální schopnosti: Bentonův test orientace čar (BJOL), Hodiny (CDT ve verzi Clox, tab. 2); funkční nezávislost jsme mě-

Tab. 1. Základní popisné charakteristiky patientského a kontrolního souboru.

	PN-MKP	KS	p
počet jedinců v souboru	39	101	–
věk (let)	57,5 ± 8,8 (36–84)	60,1 ± 8,3 (36–83)	0,115†
vzdělání (let)	14,3 ± 2,9 (10–20)	13,0 ± 3,1 (8–21)	0,524†
pohlaví – počet žen, (podíl v %)	10 (26)	48 (47,5)	0,030‡
rukost – počet praváků (podíl v %)	36 (92)	94 (93)	0,674•
trvání PN od prvních příznaků (let)	10,8 ± 6,6 (1–30)		
motorické skóre UPDRS-III („ON“ stav)	12,4 ± 12,9 (0–61)		
stadium PN dle Hoehnové a Yahra	2,1 ± 0,6 (1–3)		
dávka L-DOPA	1058,1 ± 629,5 (0–2 400)		
MoCA (celkový skóre)	26	28	0,006*

Pokud není uvedeno jinak, údaje představují aritmetický průměr dané veličiny, její směrodatnou odchylku ± SD a její rozpětí (min.–max.), u testu MoCA jsou uvedeny pro užití neparametrického testu hodnoty mediánu.

PN-MKP – mírná kognitivní porucha u Parkinsonovy nemoci; KS – kontrolní soubor; motorické skóre UPDRS-III – je třetí, motorická část Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Motor Examination; dávka L-DOPA – je uvedena celková denní dávka dopaminergní medikace, která je součtem dávky L-DOPA a přepočtu dávek dopaminu na ekvivalenty L-DOPA (pramipexol 0,7 mg nebo ropinirol 5 mg odpovídají 100 mg L-DOPA).

† – t-test pro dva nezávislé výběry (oboustranný); ‡ – χ^2 -test pro dva nezávislé výběry (s Yatesovou korekcí pro kontinuitu); • – Fischerův test; * – Mann-Whitneyho U Test.

Tab. 2. Základní výkonové charakteristiky souboru pacientů s PN-MKP (> -1 SD na Úroveň II) dle neuropsychologické baterie (Úroveň I a Úroveň II).

		PN-MKP		
		M	SD	(min.–max.)
Úroveň I	celková kognitivní výkonnost:	Mattisova škála demence (MDRS)	138,7	5,2 (124–144)
		Mini-Mental State Examination (MMSE)	28,2	1,4 (25–30)
Úroveň II	1. pozornost a pracovní paměť:	Test cesty, část A (TMT-A)	49,4	20,3 (25–109)
		Test cesty, část B (TMT-B)	122,1	60,0 (57–363)
		Opakování čísel pozpátku (WAIS-III)	5,6	1,4 (3–9)
	2. exekutivní funkce:	Londýnská věž (TOL)	77	7,9 (61–93)
		Verbální fluence (písmena N, K, P)	42,5	10,6 (20–62)
	3. řeč:	Podobnosti z WAIS-R	23,3	3,4 (16–28)
		Sémantická fluence (zvířata, oblečení, obchod)	58,3	15,5 (28–97)
	4. paměť:	Paměťový test učení (RAVLT 1–5)	39,4	7,6 (22–52)
		RAVLT oddálené vybavení (30 min)	7,1	2,3 (2–12)
		Obrázky rodiny BV (WMS-III)	34,1	10,5 (14–57)
		Obrázky rodiny OV (WMS-III)	34,1	10,5 (14–57)
	5. vizuospaciólní schopnosti:	Bentonův test orientace čar (BJOL)	25,6	2,4 (22–29)
		Hodiny Clox 1	14,9	1,3 (10–15)
		Hodiny Clox 2	15,0	0,0 (15–15)
		Beckova škála deprese (BDI-II)	11,7	6,5 (2–31)
Neuropsychiatrické projevy	STAI X1	40,3	9,9 (23–64)	
	STAI X2	40,1	8,0 (22–58)	

Údaje představují aritmetický průměr dané veličiny v hrubých skórech příslušného testu, její směrodatnou odchylku \pm SD a její rozpětí (min.–max.). Pro orientaci uvádíme přehled rozsahů hrubých skóreů či jednotek měření u jednotlivých škála: MDRS (0–144 bodů), MMSE (0–30 bodů), TMTA i B (čas v s), Opakování čísel pozpátku (0–14), TOL (0–108 bodů), verbální fluence (N + K + P = celkový počet slov), WAIS-R Podobnosti (0–28 bodů), sémantická fluence (zvířata + oblečení + obchod = počet slov), RAVLT (suma slov pokusu 1–5, tj. 0–75 slov), RAVLT oddálené vybavení (0–15 slov), WMS-III Obrázky rodiny BV (bezprostřední vybavení 0–64 bodů), WMS-III Obrázky rodiny OV (oddálené vybavení 0–64 bodů), BJOL (0–30 bodů), Clox 1 (konstrukce hodin) a Clox 2 (kopie hodin; 0–15 bodů), BDI-II: (0–64 bodů), Spielbergerův Dotazník na měření úzkosti (STAI, X1) a úzkostlivosti (STAI, X2, obě části 0–80 bodů).

řili Dotazníkem funkčního stavu (FAQ, sebezposouzení) a hodnotili dle percentilových norem [13]. Z celkového počtu 80 pacientů s idiopatickou PN splňovalo 39 kritéria Litvanové et al, úroveň II [1] pro zařazení do skupiny PN-MKP. Zestručeněná kritéria uvádíme: kognitivní výkon pod -1 až -2 SD (nejméně ve dvou neuropsychologických testech, a to buď minimálně dvěma podprůměrnými testy v jedné kognitivní funkci, anebo jedním podprůměrným testem minimálně ve dvou různých kognitivních funkcích) a současné chybění významné funkční nezávislosti dané kognitivním deficitem.

Ke skupině PN-MKP byla přiřazena kontrolní skupina se stejným věkem a vzděláním (tab. 1). Čtyřicet jedna pacientů s PN bylo z analýzy vynecháno, protože byli bez významných deficitů v kognitivní výkonnosti nebo naopak vykazovali těžší deficit

v neuropsychologické baterii v kombinaci s postižením aktivit denního života (ADL). Žádný z pacientů nebyl v době vyšetření v deliriu nebo netrpěl současně PN a depresivní poruchou či jiným abnormalitami, které by zpochybňovaly diagnózu PN.

Celkový počet vyšetřených zdravých osob testem MoCA byl $n = 268$ (125 mužů, 143 žen; průměrný věk $62,0 \pm 18,7$ (19–93); průměrné vzdělání $13,9 \pm 3,2$ (8–28)). Všichni podstoupili anamnestické šetření a nesměli splnit vylučovací kritéria: osoby se zraněním mozku, vážným neurologickým či psychiatrickým onemocněním s vlivem na CNS, abúzem psychoaktivních látek, opakovanými anesteziemi nebo aktuálním užíváním léků či látek s vlivem na CNS. Osobám splňujícím kritéria byl administrován test MoCA v české verzi. Kontrolní soubor (KS) vznikl propojením kontrolních

souborů na základě spolupráce dvou center, která se výzkumem MoCA zabývají: Psychiatrického centra Praha a Centra klinických neurověd 1. LF UK.

Sběr dat probíhal od ledna 2008 do srpna 2012. Statistická analýza výsledků byla provedena pomocí programu SPSS IBM pro Windows (Version 20, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Pro deskriptivní statistiku jsme užili míry: průměr, směrodatnou odchylku a variační rozpětí (minimální a maximální hodnotu), nominální proměnné jsou vyjádřeny jako poměry či procenta. Pro analýzu demografických proměnných jsme použili u věku a vzdělání t-test pro dva nezávislé výběry, u pohlaví χ^2 test pro dva nezávislé výběry, u laterality horních končetin Fischerův test. Srovnání rozdílů mezi skupinami vzhledem k nenormální distribuci dat jsme ověřili neparametrickými metodami inferenční

Tab. 3. Rozdíly mezi skupinami dle jednotlivých subskórů MoCA u PN-MKP vs kontrolní osoby.

MoCA subskór	PN-MKP (n = 39)		KS (n = 101)	Z skór*	p (oboustranný test)
	Max.–min.	Medián	Medián		
zrak.-prost. sch./exek. funkce	0–5	5	5	–0,4	0,726
pojmenování	0–3	3	3	–1,5	0,131
pozornost	0–6	6	6	–2,5	0,011‡
řeč	0–3	3	3	–0,9	0,392
abstrakce	0–2	2	2	–0,5	0,645
oddálené vybavení	0–5	3	3	–2,9	0,004†
orientace	0–6	6	6	–0,1	0,895
MoCA celkový skór	0–30	26	28	–2,8	0,006†

* – Mann-Whitneyho U Test, † – statisticky významné ($p < 0,05$), ‡ – trend k významnosti.

statistiky. Diskriminační potenciál MoCA k zachycení kognitivního deficitu (úroveň PN-MKP (> -1 SD na úrovni II)) u PN versus kognitivní zdraví byl hodnocen binární logistickou regresí. Byla zkonstruována ROC (Receiver Operating Characteristic) křivka, spočtena velikost oblasti pod ROC křivkou (AUC), včetně 95% CI (intervalu spolehlivosti) a pro jednotlivé hodnoty

hrubého skóru MoCA spočtena senzitivita a specifita. Také byla při arbitrárně stanovené 50% prevalenci spočtena PPV (pozitivní prediktivní hodnota) a NPV (negativní prediktivní hodnota) jednotlivých hodnot hrubého skóru, ve snaze stanovit klinicky použitelný hraniční skór k diagnostice PN-MKP. Jako **optimální diagnostický hraniční skór** označujeme

takový, který při 50% prevalenci zvyšuje post-testovou pravděpodobnost PN-MKP (> -1 SD na úrovni II) alespoň o 25 % (tj. $PPV \geq 0,75$) a který má při této podmínce zároveň největší kombinovanou senzitivitu a specifitu [14,15]. Za **optimální skrínigový hraniční skór** považujeme takový, jenž při 50% prevalenci zvyšuje post-testovou pravděpodobnost kognitivního zdraví alespoň o 25 % (tj. $NPV \geq 0,75$) a který má při této podmínce zároveň největší kombinovanou senzitivitu a specifitu [14,15]. Pro výpočet očekávatelného výkonu jedince v testu MoCA jsme použili vícenásobné regresní analýzy. Odhad vnitřní konzistence MoCA jsme provedli na základě tzv. Cronbachova koeficientu alfa. Za hladinu statistické významnosti jsme zvolili $\alpha = 0,05$.

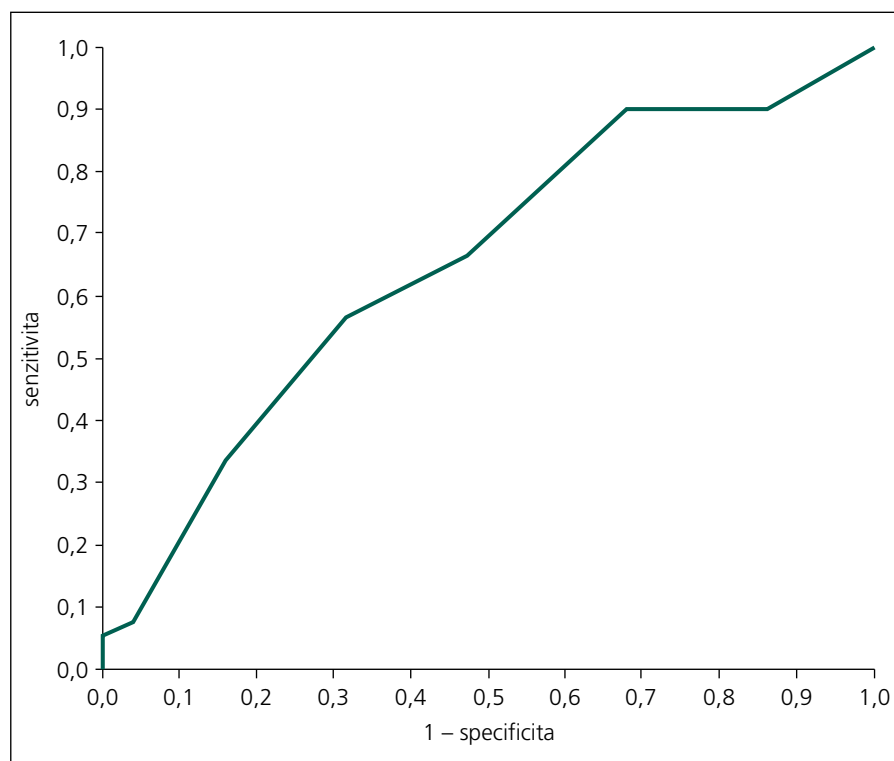
Výsledky

Deskriptivní statistika

Celkový počet pacientů s diagnózou PN-MKP byl $n = 39$ a k nim bylo přiřazeno 101 osob dle věku a vzdělání ze souboru výše popsaných 268 subjektů (tzv. kontrolní soubor, KS). V souboru PN-MKP bylo vždy významně nižší zastoupení žen oproti KS, v lateralitě horních končetin se soubory nelišily (tab. 1).

Inferenční statistika

Pomocí Kolmogorov-Smirnovova testu jsme zjistili, že data v testu MoCA nespĺňovala nároky kladené na normální rozložení ani v souboru kontrolním, ani v klinickém (všechna $p < 0,001$). Proto jsme použili neparametrických metod pro srovnání rozdílů mezi skupinami. Analýza rozdílů mezi skupinami: Mann-Whitneyho



Obr. 1. ROC (Receiver Operating Curve) křivka pro MoCA hrubý skór: PN-MKP vs KS. Plocha pod ROC křivkou tvoří 65 % plochy grafu. Nejlepší test by předpovídal křivku sahající k levému hornímu rohu obou koordinát ROC grafu. Udával by 100% senzitivitu (žádné falešně negativní výsledky) a 100% specifitu (žádné falešně pozitivní výsledky) a plocha pod ROC křivkou by tak tvořila 100 % plochy grafu.

U test odhalil statisticky významné rozdíly v celkovém výkonu v MoCA mezi kontrolním souborem (medián (dále jen Md) = 28, n = 101) a PN-MKP (Md = 26, n = 39), U = 1 384, z = -2,76, p = 0,006, r = 0,23 (r tu označuje velikost účinku, tzv. effect size). Detailní analýza subskórů MoCA odhalila, že skupinu PN-MKP odlišuje od kontrolního souboru subskóry Pozornost, Oddálené vybavení a celkový hrubý skór MoCA (tab. 3).

ROC analýza u PN-MKP

Diskriminační schopnost MoCA k zachycení PN-MKP vs kognitivní zdraví je názorně vidět v obr. 1, kde AUC je 0,65 (0,55–0,75). Podrobný vzhled do diskriminační schopnosti jednotlivých hodnot hrubého skóru MoCA je uveden v tab. 4. Jak je patrné z obr. 1 a tab. 4, diskriminační schopnost MoCA k odlišení PN-MKP od absence kognitivního deficitu je nízká, blíží se náhodné rozlišovací schopnosti. V důsledku toho je nízká také prediktivní schopnost (PPV a NPV). Optimální diagnostický a skriningový hraniční skór je vyznačen v tab. 4.

Závislost testu MoCA na věku a výpočet očekávatelného výkonu

V obr. 2 je názorně uveden vztah výkonu v MoCA a věku. Spearmanův korelační koeficient rho spočtený pro celý věkový interval od 19 do 93 let (n = 268) je roven -0,468 (p < 0,001). Z obr. 2 je patrné, že trend vztahu se liší u věkové skupiny od 19 do 49 let (n = 50), kde je vztah nesignifikantní (rho = 0,131; p = 0,364) a u věkové skupiny od 50 do 93 let (n = 218), kde je vztah věku a výkonu v MoCA negativní (rho = -0,417; p < 0,001). Vztah výkonu v MoCA a počtu let vzdělání, spočtený pro celý věkový interval od 19 do 93 let (n = 268), je rovněž signifikantní, (rho = 0,298; p < 0,001).

Vícenásobná regrese

Vícenásobná regresní analýza ukazuje, že věk a počet let vzdělání u lidí od 50 do 93 let společně predikují 26,4 % variability výkonu v MoCA (R = 0,514; p < 0,001). Konkrétně lze stanovit následující rovnici, na základě níž je možné pro jedince od 50 let spočítat vzhledem k věku a vzdělání očekávatelný výkon v MoCA:

$\text{očekávatelný hrubý skór MoCA} = 33,483 - 0,134 \times \text{věk} + 0,15 \times \text{vzdělání}$

Tab. 4. Diskriminační potenciál MoCA k rozlišení PN-MKP vs KS.

Hraniční skór	Senzitivita	Specifita	PPV _{0,5}	NPV _{0,5}
21/22	0,03	1	1	0,51
22/23†	0,05	1	1	0,51
23/24	0,08	0,96	0,66	0,51
24/25	0,13	0,93	0,65	0,52
25/26	0,33	0,84	0,68	0,56
26/27	0,56	0,68	0,64	0,61
27/28	0,67	0,52	0,58	0,61
28/29¥	0,90	0,32	0,57	0,76
29/30	0,90	0,14	0,51	0,57

† – diagnostický hraniční skór, ¥ – skriningový hraniční skór, PPV – pozitivní prediktivní hodnota, NPV – negativní prediktivní hodnota.

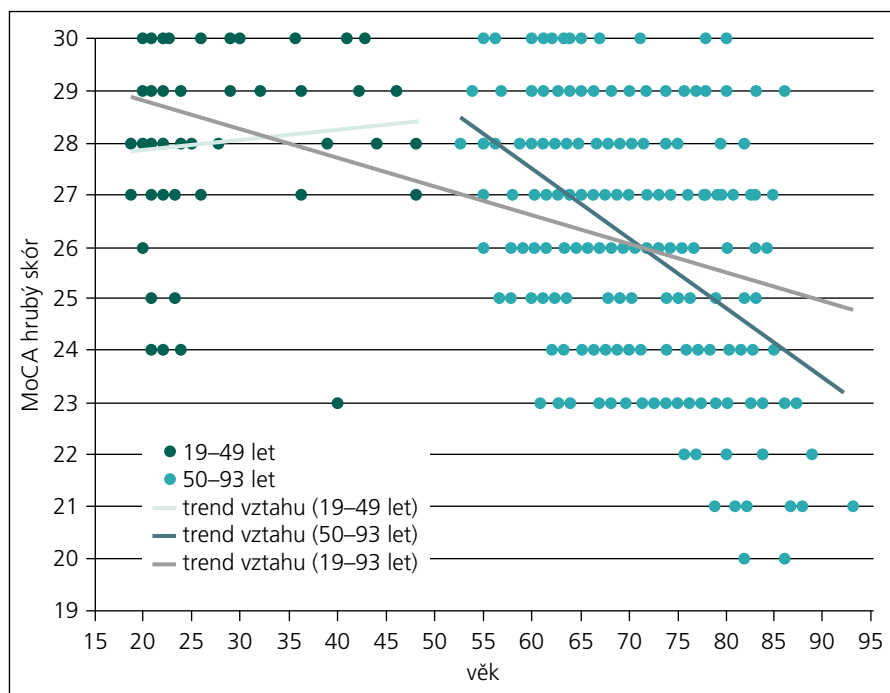
Pro věkovou skupinu od 19 do 49 let obdobnou rovnici stanovit nelze, protože v tomto modelu věk a počet let vzdělání nejsou signifikantní prediktory výkonu v MoCA (R = 0,3; p = 0,109).

Reliabilita MoCA (vnitřní konzistence)

V celém souboru (kontrolním i klinickém, n = 327) činilo Cronbachovo alfa (na standardizovaných položkách) = 0,66 (95% CI 0,613–0,722), pouze v kontrolním (n = 268) = 0,61 (95% CI 0,591–0,715), pouze v klinickém (PN-MKP, n = 39) = 0,74 (95% CI 0,609–0,821).

Diskuze

Cílem této studie bylo stanovit potenciál krátké zkoušky kognitivní výkonnosti MoCA pro diskriminaci mezi skupinami KS a PN-MKP, a to jak na úrovni celých skupin (inferenční statistika), tak na úrovni jednotlivců (ROC analýza). Výsledky inferenční statistiky potvrdily významný rozdíl celkového skóru MoCA mezi oběma skupinami. Podrobnější analýza ukázala nejvýraznější skupinový rozdíl mezi PN-MKP a KS v subskóru MoCA Oddálené vybavení. To je poněkud překvapující zjištění, protože od raných fází rozvoje PN jsou obvykle nalézány přede-



Obr. 2. Vztah výkonu v MoCA a věku v kontrolním souboru (n = 268). MoCA – Montrealský kognitivní test (skór 0–30).

Příloha 1. Kritéria pro diagnózu PN-MKP [1].**I. Kritéria pro zařazení**

- Diagnóza PN založená na UK PD Brain Bank Criteria.
- Postupný úpadek kognitivní výkonnosti v rámci zavedené diagnózy PN, který uvádí buď pacient, anebo pečovatel, anebo pozorovatelný kliník.
- Kognitivní deficit lze prokázat buď testovým neuropsychologickým vyšetřením globální škálou kognitivní výkonnosti (specifikované v sekci III [1]).
- Kognitivní deficit nejsou takové, aby významně omezovaly funkční nezávislost, i když jemné obtíže v komplexních úlohách lze pozorovat.

II. Kritéria pro vyřazení

- Diagnóza Parkinsonovy nemoci a syndromu demence (PN-D), která je založená na kritériích MDS Task Force [2,7].
- Jiné primární vysvětlení pro kognitivní deficit (tj. delirium, CMP, depresivní porucha, metabolická nerovnováha, efekt medikace, kranio-trauma atd.).
- Jiné komorbidity asociované s PN (tj. motorické postižení, úzkostná a depresivní stavy, nadměrná denní spavost nebo psychóza), které dle názoru klinika významně ovlivňují výsledky psychologického testování.

III. Specifická kritéria pro PN-MKP (úroveň I a II)**A. Úroveň I (skrining)**

- Kognitivní deficit na škále celkové kognitivní výkonnosti, která byla validována pro užití na PN nebo
- kognitivní deficit nejméně ve dvou testech, pokud je vyšetření provedeno zkrácenou baterií (tj. tato baterie neobsahuje vždy dva testy pro každou z pěti kognitivních funkcí, anebo je vyšetřeno méně než pět kognitivních funkcí).

B. Úroveň II (komplexní vyšetření)

- Neuropsychologické vyšetření obsahuje dva testy pro každou kognitivní funkci (tj. 1. pozornost a pracovní paměť, 2. exekutivní funkce, 3. řečové funkce, 4. paměťové funkce, 5. zrakově-prostorové funkce).
- Kognitivní deficit se projevuje nejméně ve dvou neuropsychologických testech, a to buď minimálně dvěma podprůměrnými testy v jedné kognitivní funkci, anebo jedním podprůměrným testem minimálně ve dvou různých kognitivních funkcích.
- Deficit v neuropsychologických testech lze prokázat:
 - výkonem pod -1 až -2 SD ve srovnání s referenční normativní skupinou,
 - signifikantním úpadkem výkonu prokazatelným opakovaným kognitivním vyšetřením, anebo signifikantním úpadkem výkonu oproti odhadované premorbidní kognitivní výkonnosti.

IV. Klasifikace subtypů PN-MKP (volitelná, vyžaduje minimálně dva testy pro každou z pěti kognitivních funkcí, je však velmi doporučována pro výzkumné účely)

- PN-MKP jednodoménové – kognitivní deficit prokazatelný ve dvou testech v rámci jedné kognitivní funkce (nutno uvést konkrétní postiženou kognitivní funkci) současně při nepostižení funkcí zbývajících, nebo
- PN-MKP vícedoménové – kognitivní deficit prokazatelný minimálně v jednom testu v rámci dvou a více kognitivních funkcí (nutno uvést konkrétní postižené kognitivní funkce).

vším specifické kognitivní změny fronto-striatálního typu [16]. MoCA subskór Zrakově-prostorové schopnosti/Exekutivní funkce však mezi skupinami nediskriminoval (tab. 3). Tato zjištění si vysvětlujeme nedostatečným rozsahem jednotlivých úloh zařazených do MoCA (např. TMT-B) a dále způsobem skórování těchto úloh (např. preference binárních skórování oproti časovým v sekundách u TMT-B). Stručně shrnuto, tato zjištění bychom přičítali spíše skórování a konstrukci MoCA než nepřítomnosti specifických fronto-striatálních změn u PN-MKP.

V rámci hodnocení diskriminačního potenciálu MoCA k rozlišení jednotlivců

s PN-MKP vs kontrolní skupiny (KS) je optimální diagnostický hraniční skór stanoven na hodnotě 22/23 bodů. Pro každého testovaného jedince, který má v MoCA 22 a méně bodů, se post-testově zvyšuje pravděpodobnost, že má PN-MKP na celých 100 %. Ve zkoumaném souboru má však 22 a méně bodů pouze 5 % pacientů s PN-MKP (senzitivita), což znamená, že jeho použitelnost v klinické praxi je nízká. V našem souboru je optimální skriningový hraniční skór stanoven na hodnotě 28/29 bodů. Ten bychom v české verzi MoCA doporučili užívat v klinické praxi pro orientační diagnostiku kognitivního deficitu u PN-MKP. V případě, že jedi-

nec v MoCA dosáhne 29 nebo 30 bodů, výrazně se zvyšuje pravděpodobnost, že nemá PN-MKP. V KS má však 29 nebo 30 bodů pouze 32 % jedinců (specifita), což společně rovněž nečiní tento hraniční skór příliš užitečným pro klinickou praxi. Tyto výsledky podtrhují neuspokojivé vlastnosti MoCA pro diagnostiku PN-MKP na individuální úrovni. Souhrnně lze říci, že v KS má 26 a více bodů uspokojivých 84 % jedinců (specifita). Detekční potenciál MoCA je tedy pro rozlišení pacientů s PN-MKP od kontrol nízký a nedoporučili bychom jej z těchto důvodů jako jedinou zkoušku pro diagnostiku kognitivní výkonnosti u pacientů s PN-MKP

(úroveň I). Náš nálezný je shodný s některými zahraničními studiemi, které ukazují, že detekční potenciál MoCA u PN-MKP není vysoký [15,17]. Dále výkonnost KS v české verzi MoCA se blíží spíše severoamerickým populačním studiím [18] než přísně selektovanému souboru z originální studie [8].

K výpočtu očekávatelného výkonu v MoCA bychom jako příklad vzali ženu (62 let a 12 let vzdělání) bez zatím známé diagnózy odeslanou pro podezření na kognitivní deficit a jeho ověření. V MoCA podala výkon HS = 21/30 bodů. Potřebujeme však vzhledem k jejímu vyššímu věku a střednímu vzdělání odhadnout, v kterém pásmu výkonnosti by se ve srovnání s naším KS nacházela, kdybychom vliv těchto proměnných vzali v potaz, proto: $33,483 - 0,134 \times 62 + 0,15 \times 12 = 24,875 + 1,8 = 26,675 \approx 27$ bodů HS v MoCA (min.–max. 0–30 bodů). Tato žena se nachází s 21 body 6 bodů pod očekávaným výkonem vzhledem k věku a vzdělání (ten by měl být na základě odhadu regresní rovnice ca. 27 bodů). Dle obrázku 2 je vidět, že nikdo z kohorty kolem 60 let z našeho KS neměl výsledek 22 bodů a horší. Její výkon bychom hodnotili jako podprůměrný vzhledem k věku a vzdělání. A to je oproti původnímu naměřenému skóru číslo, které nás zajímá především u skupin s extrémními výkony. Zde původní celkový skóre MoCA, vzhledem k jeho závislosti na věku a vzdělání, může být těmito faktory významně ovlivněn (zejména u osob se základním nebo velmi vysokým vzděláním, popřípadě u osob starých např. nad 75 let apod.) [19]. A proto bychom nedoporučili v těchto případech použít pouze cut-off skóre (např. < 26 bodů), jak se uvádí v originální studii MoCA [8], ale porovnat jejich výkon i dle uvedené regresní rovnice.

Odhad vnitřní konzistence (reliability škály MoCA) důležitý z hlediska přesnosti měření tímto nástrojem. Reliabilita ve smyslu vnitřní konzistence označuje míru, do jaké položky (zde subskóre MoCA) kladně a vysoce korelují, „jak drží pohromadě“ [20]. Vnitřní konzistence je vzhledem ke krátkosti škály MoCA u celého souboru zdravých osob (n = 268) v pásmu dostatečném, podobně i v KS (v obou $\alpha < 0,7$), v souboru klinickém je však

o něco vyšší a lze ji považovat za dobrou ($\alpha > 0,7$).

Neopomeňme zmínit se o několika nedostatcích, které se nepodařilo ze studie odstranit. Za prvé náš kontrolní soubor byl složen pouze z účastníků, kteří splnili kritéria pro zařazení. Ta byla ale založena pouze na anamnéze a testu MoCA (nikoliv neuropsychologické baterii, jako tomu bylo u souboru PN-MKP), další zdravotní vyšetření nepodstoupili (např. vyšetření mozkomíšního moku, krve či zobrazení mozku). Za druhé jejich výběr byl nenáhodný. Za třetí tato studie pracovala s transversálním vyšetřením, ani pacienti, ani kontrolní skupina nebyli sledováni po delší dobu, aby se dala postihnout progresivní změny směrem k prohloubení deficitů PN-MKP. Protože neexistují česká normativní data pro neuropsychologickou baterii, použili jsme zahraniční normy [21].

Závěr

Závěrem lze říci, že tato studie prokazuje, že celkový skóre a subskóre Pozornost a Oddálené vybavení české verze MoCA sice v rozdílové skupinové statistice rozlišují mezi skupinami PN-MKP a KS, ale detekční potenciál MoCA na individuální úrovni není dostatečný k tomu, abychom mohli tento test používat samostatně bez dalších testů neuropsychologické baterie pro diagnostiku kognitivního deficitu u syndromu PN-MKP. Práce na rozsáhlém kontrolním souboru z české populace dále ukázala možnost výpočtu výkonu MoCA upraveného dle věku a vzdělání pro diagnostiku kognitivního deficitu u starších osob, což podstatně zpřesňuje měrné vlastnosti české verze MoCA.

Literatura

- Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* 2012; 27(3): 349–356.
- Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22(12): 1689–1707.
- Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord* 2011; 26(10): 1814–1824.

- Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008; 23(6): 837–844.
- Aarsland D, Tandberg E, Larsen JP, Cummings JL. Frequency of dementia in Parkinson disease. *Arch Neurol* 1996; 53(6): 538–542.
- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003; 60(3): 387–392.
- 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.
- 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.
- Bezdíček O, Balabánová P, Havránková P, 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.
- Bezdíček O, Majerová V, Novák M, Nikolai T, Ruzicka E, Roth J. Validity of the Montreal Cognitive Assessment in the detection of cognitive dysfunction in Huntington's disease. *Appl Neuropsychol Adult* 2013; 20(1): 33–40.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(3): 181–184.
- Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25(15): 2649–2653.
- Bezdíček O, Lukavský J, Preiss M. Validizační studie české verze dotazníku FAQ. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74/107(1): 36–42.
- Fagan TJ. Letter: Nomogram for Bayes theorem. *N Engl J Med* 1975; 293(5): 257.
- Kasten M, Bruggemann N, Schmidt A, Klein C. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology* 2010; 75(5): 478.
- Pillon B, Boller F, Levym R, Dubois B. Cognitive deficits and dementia in Parkinson's disease. In: Boller F, Cappa SF (eds). *Handbook of neuropsychology. Aging and dementia*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier 2001: 311–371.
- 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.
- Rossetti HC, Lacritz LH, Cullum CM, Weiner MF. Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a population-based sample. *Neurology* 2011; 77(13): 1272–1275.
- Crawford JR, Howell DC. Regression equations in clinical neuropsychology: an evaluation of statistical methods for comparing predicted and obtained scores. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998; 20(5): 755–762.
- Urbánek T, Denglerová D, Širůček J. *Psychometrika. Měření v psychologii*. Praha: Portál 2011.
- Mitrushina M, Boone KB, Razani J, D'Elia LF. *Handbook of Normative Data for Neuropsychological Assessment*. 2nd ed. New York: Oxford University Press 2005.

Srovnání české verze Montrealského kognitivního testu s Mini-Mental State pro stanovení kognitivního deficitu u Parkinsonovy nemoci

A Comparison of the Czech Version of the Montreal Cognitive Assessment Test with the Mini Mental State Examination in Identifying Cognitive Deficits in Parkinson's Disease

Souhrn

Cíl: Srovnání citlivosti dvou krátkých testů pro skríníng kognitivního deficitu u Parkinsonovy nemoci (PN). **Úvod:** Montreal Cognitive Assessment (MoCA) byl vyvinut jako krátký test pro orientační diagnostiku poruch poznávacích funkcí u Alzheimerovy nemoci, s možnou využitelností i u Parkinsonovy nemoci. Kognitivní deficit je u PN častý a jeho včasná detekce zlepšuje možnost léčebného ovlivnění. Česká verze MoCA je volně dostupná, ale její validita u PN dosud nebyla ověřena. Proto bylo naším záměrem srovnat MoCA s běžně užívaným testem Mini-Mental State (MMS) pro zachycení kognitivních změn. MoCA oproti MMS obsahuje subtesty exekutivních funkcí, zaměřené pozornosti a rozsáhlejší subtesty pojmenování i oddáleného vybavení. **Metodika:** MMS a MoCA byly vždy v střídavém pořadí administrovány u 81 náhodně vybraných pacientů s PN a u 34 věkově odpovídajících kontrol (NK). **Výsledky:** Celkové hrubé skóry testů MoCA i MMS se významně lišily mezi skupinami PN a NK. Statisticky významné rozdíly byly prokázány také při srovnání mezi celkovými hrubými skóry MoCA a MMS u pacientů s PN ($p < 0,0005$) i u NK ($p < 0,0005$). Při použití stejné hranice pod 26 bodů celkového skóru vykázala MoCA ve skupině pacientů s PN vyšší záchyt kognitivního deficitu (74,1 %) oproti 38,3 % v MMS. Zhruba dvojnásobek pacientů s PN oproti NK ztratil body v subtestech exekutivních funkcí MoCA, které nejsou vyšetřovány MMS, výrazné rozdíly ve výkonech pacientů s PN a NK byly rovněž v úkolech MoCA Pojmenování (20 oproti 3 % chyb) a Zaměřená pozornost (41 oproti 6 %). Test-retestová reliabilita MoCA je 0,82; vnitřní konzistence (split-half) 0,69; Cronbachovo $\alpha = 0,72$. Konvergentní validita MoCA s MMS je 0,73. Časová náročnost testu MoCA je oproti MMS přibližně dvojnásobná (cca 10 min oproti 5 min, $p < 0,0005$). **Závěr:** Naše výsledky naznačují, že MoCA může být u pacientů s PN citlivějším indikátorem kognitivního deficitu, zejména exekutivních funkcí, zaměřené pozornosti a pojmenování, než je MMS. MoCA v české verzi disponuje dobrými psychometrickými vlastnostmi, které se shodují se zahraničními studii. Lze jej tedy považovat za vhodnou skríníngovou zkoušku kognitivního deficitu u PN.

O. Bezdíček, P. Balabánová,
P. Havránková, J. Štochl,
J. Roth, E. Růžička

Neurologická klinika 1. LF UK
a VFN v Praze



prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.
Neurologická klinika
1. LF UK a VFN v Praze
Kateřinská 30
128 21, Praha 2
e-mail: eruzi@lf1.cuni.cz

Přijato k recenzi: 4. 11. 2009
Přijato do tisku: 22. 1. 2010

Klíčová slova

kognitivní deficit – Parkinsonova nemoc –
Mini-Mental State – MoCA test – neuro-
psychologie

Key words

cognitive impairment – Parkinson's
disease – Mini-Mental State Examina-
tion – Montreal Cognitive Assessment –
neuropsychology

Podpořeno: VZ MSM0021620849, IGA MZ ČR NR 9220-3

Abstract

Objective: Comparison of two brief screening tests for the detection of cognitive deficits in Parkinson's disease. **Introduction:** The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) was developed as a screening tool for the identification of cognitive deficits in Alzheimer's disease and its use has been proposed in Parkinson's disease (PD). Cognitive deficit is common in PD and its early detection improves the prospects for medical intervention. The Czech version of MoCA is freely available, but its validity has not yet been demonstrated. We therefore compared the sensitivity of MoCA with that of the mini mental state examination (MMSE), currently the representative screening test for the detection of cognitive deficit. Unlike MMSE, MoCA contains subtests of executive functions and sustained attention as well employing more extensive tasks in naming and word recall. **Methods:** MMS and MoCA were administered in alternating order to 81 randomly selected PD patients and to 34 age-matched normal controls (NC). **Results:** Total raw scores of MoCA and MMS differed significantly between NC and PD. The total score for MoCA significantly differed from MMSE ($p < 0.0005$) in PD as well as in NC ($p < 0.0005$). Using the same cut-off score of less than 26, in the PD patient subgroup MoCA detected cognitive deficit in 74.1% of patients as against 38.3% judging by MMSE. In comparison to NC, about twice as many PD patients failed in executive functions subtests, which are not covered by MMSE. PD patients also failed more frequently than NC in the "naming subscale" (20 vs 3%) and "attention subscale" (41 vs 6%) of MoCA. Test-retest reliability of MoCA was 0.82, internal consistency (split-half) was 0.69, Cronbach's $\alpha = 0.72$. Convergent validity between MoCA and MMSE was 0.73. The administration time of MoCA was approximately two times longer than that for MMSE (ca. 10 vs 5 min, $p < 0.005$). **Conclusion:** Our results indicate that MoCA may be a more efficient indicator of cognitive deficit than MMSE in PD, especially in executive functions, naming and attention. The Czech version of MoCA has shown good psychometric properties, comparable to those reported in previous studies. It can henceforth be viewed as an appropriate screening test of cognitive deficit in PD.

Úvod

Z nedávných studií vyplývá, že již v době stanovení diagnózy Parkinsonovy nemoci (PN) trpí 20–30 % pacientů kognitivním deficitem [1–5] a nejméně u 30 % pacientů se v průběhu onemocnění rozvine syndrom demence (PN-D) [3–7]. Demence u PN se pojí s nižší průměrnou délkou života [8], významně přispívá k negativnímu stresu pečovatele [9] a je spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků antiparkinsonské medikace [10]. Proto je i rozpoznání kognitivního deficitu, který nespĺňuje kritéria syndromu demence, důležité z prognostického hlediska. Existuje rovněž několik studií navrhujiících aplikaci pojmu mírné kognitivní poruchy (mild cognitive impairment, MCI) u Parkinsonovy nemoci, aby takto vymezily jednotku PN-MCI v rámci kontinua mezi PN a PN-D [11–13]. Přestože frekvence kognitivního deficitu je u PN vysoká, nedispoujeme přesnou orientační zkouškou pro jeho měření. Skriningové nástroje, jako je Mini-Mental State (MMS) [14,15], se nepovažují za dostatečně citlivé na kognitivní deficit u PN, protože nezachycují jeho dysexekutivní složku a další poruchy spojené s postižením subkortikálních mozkových struktur [16, 17]. Autoři záměrně používají originální zkratky pro test Mini-Mental State (MMS), který byl v původní podobě publikován v roce 1975, aby se vymezili oproti verzi komerční i oficiální verzi testu MMSE® od téhož autora, který je však licencován společností Psychological Assessment Resources, a jehož oficiální verze dosud ne-

byla převedena do češtiny ani validována. Délka a metodická náročnost komplexních neuropsychologických baterií zase znemožňuje jejich použití jako orientačního nástroje v neurologické praxi. Nově byly publikovány testy vyvinuté přímo pro měření kognitivního deficitu u Parkinsonovy nemoci: PD-CRS (Parkinson's disease – cognitive rating scale), PANDA (Parkinson neuropsychometric dementia assessment) a SCOPA-COG (Scales for outcomes of Parkinson's disease – cognition) [18]. V současné době však nedispoujeme jejich českým převodem a pilotní studii na české populaci. Další krátké škály sice byly validovány na české populaci: 7MST (7 minute neurocognitive screening battery), ACE-R (ACE: Addenbrooke's cognitive examination; ACE-R: Addenbrooke's cognitive examination-revised), ale pouze u pacientů s Alzheimerovou nemocí [19,20], přičemž pro ACE-R existuje pouze jedna zahraniční studie u pacientů s PN [21]. Montrealský kognitivní test (MoCA, Montreal cognitive assessment) původně vznikl jako orientační zkouška kognitivních funkcí pro zachycení MCI a byl ověřen na souboru pacientů s MCI a Alzheimerovou nemocí [22]. Ukázalo se, že MoCA je pro diagnostiku MCI citlivější než MMS [23]. Jedná se o krátký test podobný MMS, určený pro klinické použití, je volně dostupný v české verzi (příloha 1) [24] a doporučován jako alternativa i v českém prostředí [25]. MoCA není oproti oficiální verzi Mini-Mental State Examination (MMSE) [15] zatížen poplatky za autorská práva. MoCA obsa-

huje úkoly zaměřené na řadu kognitivních domén: zaměřenou pozornost, pracovní paměť, bezprostřední verbální paměť, vybavení po oddálení i vybavení s nápovědou, verbální fluenci, exekutivní funkce, pojmenování, orientaci v prostoru a čase, verbální abstrakci, zrakově prostorové a zrakově konstrukční schopnosti. Právě z důvodu, že domény exekutivních funkcí, pracovní paměti a zrakově prostorových schopností jsou často postiženy již v raných stádiích PN, zdá se být test MoCA zvláště vhodný pro použití u PN [2,26,27].

Pokusili jsme se stanovit základní psychometrické vlastnosti české verze testu MoCA na populaci pacientů s PN. Zejména se jednalo o spolehlivost testu při opakovaném vyšetření (test-retestovou reliabilitu) a o konvergentní validitu (shodují-li se různé metody měření téže vlastnosti), abychom ověřili, zda se česká verze MoCA hodí pro detekci kognitivního deficitu u pacientů s PN.

Soubor a metodika

Všechny testované osoby podstoupily vyšetření jako součást ambulantní neurologické kontroly. Znáhodnění výběru bylo provedeno tak, že byl zařazen každý první vyšetřený pacient s diagnózou PN, který se dostavil v příslušný den na specializovanou ambulanci Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN. Všichni vybraní pacienti splňovali Klinická diagnostická kritéria UK Parkinson's Disease Society Brain Bank [28] a byli v době vyšetření v „on“ stavu. Celkový počet zařazených pacientů s PN činil $n = 81$ (tab. 1). Údaje o délce onemocnění

SROVNÁNÍ ČESKÉ VERZE MONTREALSKÉHO KOGNITIVNÍHO TESTU S MINI-MENTAL STATE

MONTREALSKÝ KOGNITIVNÍ TEST (Nasreddinův test) JMÉNO: _____ Datum narození: _____
Vzdělání: _____ Pohlaví: _____ DATUM: _____

Prostorová orientace / zručnost		Okopirujte krychli	Namalujte ciferník a označte 11 hodin 10 minut (3 body)	BODY																										
		<input type="checkbox"/>	kontura <input type="checkbox"/> číslice <input type="checkbox"/> ručičky <input type="checkbox"/>	___/5																										
Pojmenování zvířete					___/3																									
Paměť	Přečtete řadu slov. Testovaný je musí opakovat. Zopakujte je ještě jednou. Po 5 minutách požádejte o opakování slov.	TVĚŘ	SAMET	KOSTEL	KOPRETINA	ČERVENA	žádný bod																							
	1.pokus																													
	2.pokus																													
Pozornost	Přečtete řadu čísel (1 za vteřinu). Testovaný je má zopakovat, jak šla za sebou. Testovaný je má zopakovat pozpátku.	[]	2	1	8	5	4																							
		[]	7	4	2																									
Čtení řady písmen.	Testovaný musí klepnout prstem pokaždé, když uslyší A. Pf 2 a více chybách nedostane žádný bod.	[]	F	B	A	C	M	N	A	A	J	K	L	B	A	F	A	K	D	E	A	A	J	A	M	O	F	A	A	B
Množina odcetů 7 od 100	4-5 správných odcetů = 3 body / 2-3 správně = 2 body / 1 správný = 1 bod / 0 správný = 0 bod	[]	93	[]	86	[]	79	[]	72	[]	65																			
Řeč	Opakujte po mně: Pouze vim, že je to Jan, kdo má dnes pomáhat. Když jsou v místnosti psi, kočka se vždy schová pod gauč.	[]																												
Vybavování slov.	Řekněte co nejvíce slov, která začínají písmenem K, během 1 minuty.	[]					(N > 11 slov)																							
Abstrakce	Podobnost mezi např. banán-pomaraneč = ovoce.	[]	vlak - bicykl	[]	hodinky - pravítka																									
Pozdější vybavení slov	Vybavení slov BEZ NÁPOVĚDY	TVĚŘ	SAMET	KOSTEL	KOPRETINA	ČERVENA	Body se udělí pouze BEZ NÁPOVĚDY																							
	Jedna nápověda																													
	Více nápovědí																													
Orientace	[] datum [] měsíc [] rok [] den [] místo [] město																													
© Z.Nasreddine MD www.mocatest.org							NORMA ≥ 26 / 30	CELKEM Přičte 1 bod všem, kteří nemají 12 leté školní vzdělání	___/30																					

Příloha 1. Popis testu MoCA.

Test MoCA v české verzi je dostupný na www.mocatest.org. Jedná se o test s maximálním skórem 30 bodů, který lze administrovat během 10 min. Sestává ze sedmi subtestů. 1. Prostorová orientace je část Testu cesty B a souvisí se schopností přesunovat pozornost, dále Obkreslení krychle je zaměřené na zrakoprostorové schopnosti, Test hodin na visuokonstrukční schopnosti a exekutivní funkce. 2. Pojmenování tří zvířat souvisí s exekutivními funkcemi. 3. Paměť: Opakování pěti slov cílí na zaměřenou pozornost a krátkodobou paměť. 4. Pozornost: opakování čísel popředu a pozadu, ťuknutí na A a Sedmičkový test souvisí se zaměřenou pozorností a pracovní pamětí. 5. Abstrakce: ověřuje schopnost nalézat podobnosti a konceptualizovat verbální pojmy. 6. Oddálené vybavení: se zaměřuje na schopnost nalézt a vybavit pět slov po oddálení. 7. Orientace: testuje orientaci v čase a prostoru.

Popis testu MMS: Test MMS sestává z deseti subtestů. Vyžadují od subjektu verbální odpovědi a pokrývají orientaci v čase a prostoru, paměť (opakování a oddálené vybavení tří slov) a pozornost (sedmičkový test), zbylé úkoly testují schopnost pojmenovat, sledovat slovní nebo psané příkazy, napsat spontánně větu a obkreslit dva pětiúhelníky. Maximální skóre je 30 bodů. Test není časově omezen.

a o aktuálních dávkách antiparkinsonské medikace byly doplněny z karet pacientů. Celkem 22 pacientů bylo léčeno pouze L-DOPA, 49 kombinací L-DOPA a agonistů dopaminu, sedm pacientů bylo léčeno jen agonisty dopaminu, u tří pacientů se nepodařilo zjistit aktuální léčbu. Celková dávka dopaminergní léčby byla vypočtena převedením dávky agonistů dopaminu na ekvivalent L-DOPA. Škála UPDRS byla administrována vyškoleným neurologem bezprostředně před neuropsychologickým vyšetřením. Kontrolní skupina pro neuropsychologická vyšetření byla složena z 34 zdravých osob netrpících PN (rodinných příslušníků pacientů nebo zaměstnanců kliniky), srovnatelného věku a délky vzdělání. Do skupiny pacientů ani

Tab. 1. Základní popisné charakteristiky patientského a kontrolního souboru.

	Pacienti s PN	Kontrolní osoby
počet jedinců v souboru	81	34
věk (let)	64,7 ± 8,7 (44–82)	68,5 ± 11,7 (48–93)
vzdělání (let)	13,4 ± 2,8 (8–22)	13,2 ± 2,9 (8–21)
pohlaví – počet žen (podíl v %)	42 (52)	22 (65)
trvání PN od prvních příznaků (let)	10,7 ± 6,2 (1–30)	–
motorické skóre UPDRS III	21,2 ± 9,3 (5–45)	–
stadium dle Hoehnové a Yahra	2,4 ± 0,92 (1–4)	–
dávka L-DOPA	1034,5 ± 488 mg (150–3 300 mg)	–

Pozn.: Pokud není jinak uvedeno, údaje představují aritmetický průměr dané veličiny ± SD a rozpětí (min.–max.). PN: Parkinsonova nemoc, SD: směrodatná odchylka, dávka L-DOPA: je uvedena celková denní dávka dopaminergní medikace, která je součtem dávky L-DOPA a přepočtu dávek agonistů dopaminu na ekvivalent L-DOPA (pramipexol 0,7 mg nebo ropinirol 5 mg odpovídají 100 mg L-DOPA)

Tab. 2. Základní popisné charakteristiky výsledků v testech MoCA a MMS u patientského a kontrolního souboru.

	Pacienti s PN	Kontrolní osoby
MoCA	22,9***† ± 4,8 (7–30)	24,9*** ± 2,9 (19–30)
MMS	26,8†† ± 2,8 (17–30)	28,4 ± 1,2 (26–30)
GDS-15	5,6# ± 3,9 (0–15)	3,7 ± 2,9 (0–9)

Pozn.: Pokud není jinak uvedeno, údaje představují aritmetický průměr dané veličiny ± SD a rozpětí (min.–max.), PN: Parkinsonova nemoc, NK: kontrolní soubor, SD: směrodatná odchylka, *** rozdíl mezi výsledky MoCA a MMS je ve skupině PN i NK významný na hladině $p < 0,0005$, † rozdíl ve výsledcích MoCA mezi skupinami PN a NK je významný na hladině $p = 0,042$, †† rozdíl ve výsledcích MMS mezi skupinami PN a NK je významný na hladině $p = 0,002$, # rozdíl ve výsledcích GDS-15 mezi skupinami PN a NK je významný na hladině $p = 0,012$

kontrol nebyly zařazeny osoby trpící vážným smyslovým poškozením, floridní depresí, vnitřní nemocí s významným vlivem na psychickou výkonnost či abúzem psychoaktivních látek. Protokol vyšetření sestával z testů MoCA, MMS [24,14] a zkrácené 15položkové verze Geriatrické škály deprese (GDS-15) [29]. Čtrnáct osob z obou skupin NK i PN podstoupilo opakované vyšetření MoCA pro zjištění test-retestové reliability (průměrný odstup retestu činil 76 dní).

Sběr dat probíhal od června 2008 do dubna 2009. Všem probandům bylo administrováno MMS a MoCA ve střídavém pořadí (tj. prvním MMS-MoCA, druhému MoCA-MMS atd.), aby nedocházelo k efektu adaptace na testovou situaci u druhého testu v pořadí a zkrácení výsledků. U skupiny 14 retestovaných osob bylo rovněž při testu a retestu pořadí vždy obrácené, aby se vyrovnával efekt učení zejména u úkolů na paměťové schopnosti, protože ani MMS, ani MoCA nedisponují paralelními formami. V obou testech lze dosáhnout výsledku mezi 0–30 body. Shodné otázky na Orientaci v čase a prostoru a Odečítání čísla 7 byly administrovány vždy pouze jedenkrát, v průběhu prvního testu v pořadí, a skórovány dle rozdílných kritérií pro MoCA i MMS, abychom eliminovali vlivy opakování a adaptace na testovou situaci.

Vyšetření prováděli dva psychologové, kteří se předem zacvičili v administraci všech testů a shodli se na skórování. Retest byl administrován vždy stejným psychologem. Statistická analýza výsledků byla provedena pomocí programu SPSS 16 pro Windows [30]. Použili jsme deskriptivní statistiku a pro srovnání mezi

skupinami vzhledem k nenormální distribuci dat neparametrických metod inferenční statistiky. Za hladinu statistické významnosti jsme zvolili $\alpha = 0,05$.

Výsledky

Data MoCA jen chabě splňovala nároky kladené na normální rozložení podle Kolmogorov-Smirnovova testu v souboru PN ($p = 0,098$) i v souboru NK ($p = 0,2$). Data MMS v souboru PN (tentýž test, $p < 0,0005$) ani u NK ($p = 0,001$) tyto nároky nespĺňovala. Proto jsme použili neparametrických metod analýzy dat, v případě korelační analýzy Spearmanova koeficientu korelace a při porovnání rozdílů mezi skupinami Mann-Whitneyho U testu pro dva nezávislé výběry, pro rozdíly v testových výsledcích uvnitř skupin Wilcoxonova testu pro dva závislé výběry.

V tab. 2 je uveden přehled základních výsledků jednotlivých testů u obou sledovaných skupin. Z přehledu vidíme u skupin PN i NK podstatně vyšší variační rozpětí v testu MoCA oproti MMS (graf 1).

Srovnání mezi skupinami NK a PN

Celkové hrubé skóry MoCA se mezi skupinami NK a PN jen hraničně statisticky lišily: NK (medián = 25, $n = 34$) a PN (medián = 23, $n = 81$), $p = 0,042$, velikost účinku dle Cohena = 0,2. Celkové hrubé skóry MMS se mezi skupinami NK a PN lišily statisticky významně: NK (medián = 29, $n = 34$) a PN (medián = 27, $n = 81$), $p = 0,002$ (srov. graf 1). Velikost účinku = 0,3.

Srovnání výsledků MoCA a MMS

V testech MoCA a MMS je sice nutno předpokládat různou distribuci hrubých skóřů, ale při použití neparametrické me-

tody, konkrétně Wilcoxonova testu pro dva závislé výběry, který převádí hrubé skóry na pořadí, nemá aktuální distribuce skóřů na výsledky vliv, a mohli jsme proto provést srovnání mezi výsledky obou testů. Celkové hrubé skóry MoCA se významně lišily od MMS jak ve skupině NK ($z = -4,8$; $p < 0,0005$; velikost účinku 0,6), tak ve skupině PN ($z = -7,3$; $p < 0,0005$; velikost účinku 0,2). Jedná se tedy o odlišně obtížné metody, jak již naznačily popisné charakteristiky v tab. 2. Pokud vymezíme výskyt kognitivního deficitu u PN hranicí méně než 26 bodů v obou testech [17], vykázala MoCA ve srovnání celkových skóřů s MMS vyšší záchyt (74,1 % v MoCA oproti 38,3 % v MMS).

Vztah MoCA k demografickým charakteristikám

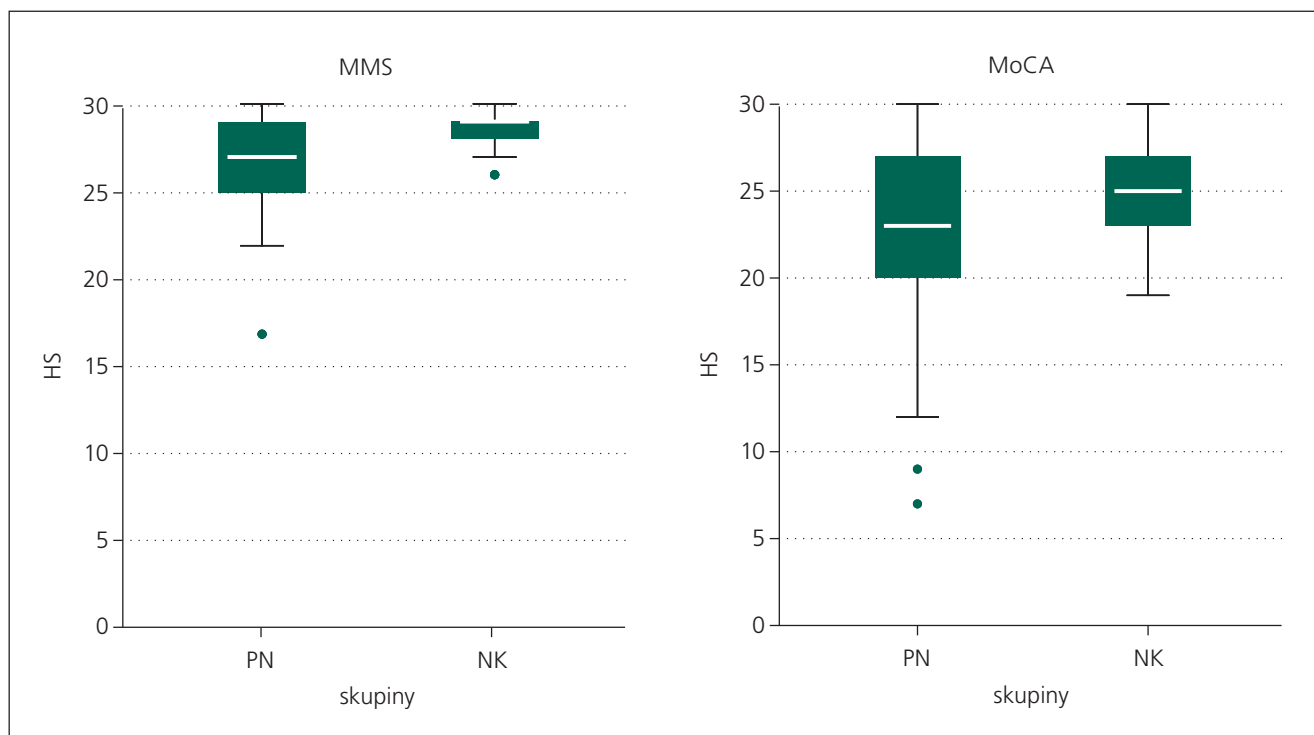
Věk má statisticky významný vliv na výkon v MoCA (ve smyslu čím starší jedinec, tím horší výkon) u PN (Spearmanův $\rho = -0,34$; $p < 0,002$), ale nikoliv u NK ($\rho = 0,17$; $p = 0,34$). Obdobně v případě MMS u PN $\rho = -0,27$; $p = 0,016$, u NK $\rho = 0,004$; $p = 0,98$. Výsledky též naznačily hraničně signifikantní vliv vzdělání na výkon v MoCA (ve smyslu čím vyšší vzdělání, tím lepší výkon) v MoCA ($\rho = 0,2$; $p = 0,03$), ale v MMS byl výsledek statisticky nevýznamný ($\rho = 0,12$; $p = 0,2$). Neprokázali jsme významný rozdíl v kognitivním výkonu pro muže a ženy ($p = 0,27$; velikost efektu dle Cohena = 0,1 byla malá). Obdobné výsledky platí pro vliv pohlaví v MMS ($p = 0,51$; velikost efektu = 0,06).

Vztah ke klinickým údajům

Neprokázali jsme žádný statistický vztah mezi dobou trvání PN a kognitivním výkonem ($\rho = -0,17$; $p = 0,89$) v MoCA ani MMS ($\rho = -0,07$; $p = 0,55$). Nalezli jsme však signifikantní korelaci mezi kognitivním výkonem v MoCA a tíží pohybového postižení dle UPDRS (část III, suma položek 18–31), která přetrvávala i po korekci na trvání PN (pacientů, pro něž byly k dispozici všechny údaje, bylo $n = 43$, parciální korelační koeficient z korektně vypočítaných pořadí, $\rho = -0,37$; $p = 0,012$; podobně u MMS $\rho = -0,34$; $p = 0,02$).

Výše dávek dopaminergní medikace neměla statisticky významný vliv na kognitivní výkon pro MoCA ($\rho = -0,03$; $p = 0,79$) ani pro MMS ($\rho = -0,14$; $p = 0,25$).

SROVNÁNÍ ČESKÉ VERZE MONTREALSKÉHO KOGNITIVNÍHO TESTU S MINI-MENTAL STATE



Graf 1. Srovnání pacientského a kontrolního souboru ve výsledcích testů MMS a MoCA. Grafy znázorňují distribuci hrubých skóre 0–30 bodů u skupin PN a NK v obou testech. Čtyřúhelník představuje rozpětí HS 50 % jedinců dané skupiny, čára uvnitř je medián, krajní úsečky značí rozpětí mezi 5. a 95. percentilem, kroužky ukazují extrémní hodnoty. PN: pacienti s Parkinsonovou nemocí, NK: kontrolní osoby, HS: hrubý skóre v testu MoCA a MMS

Vztah k výsledkům GDS-15

Celkové hrubé skóre GDS-15 se mezi skupinami NK a PN statisticky lišily: NK (medián = 3, $n = 34$) a PN (medián = 4, $n = 81$), $p = 0,012$. V souboru PN jsme našli statisticky významnou korelaci mezi skóre depresivních symptomů ve zkrácené škále deprese GDS-15 a kognitivním výkonem v testu MoCA ($\rho = -0,39$; $p < 0,0005$) i v testu MMS ($\rho = -0,27$; $p = 0,02$), obdobně i v souboru NK pro MoCA ($\rho = -0,49$; $p < 0,0005$), avšak u MMS byla tato korelace nízká a nebyla statisticky významná ($\rho = -0,13$; $p = 0,47$). Významný vliv deprese na celkový kognitivní výkon přetrvává i po korekci skóre GDS-15 na věk u PN pro MoCA (parciální koeficient korelace z korektně vypočítaných pořadí, $n = 43$, $\rho = -0,37$; $p = 0,001$) a MMS ($\rho = -0,27$; $p = 0,02$), u NK pro MoCA ($\rho = -0,42$; $p = 0,02$), avšak v MMS byla tato korelace opět velmi nízká a statisticky nevýznamná ($\rho = -0,07$; $p = 0,69$). Rovněž jsme se snažili popsat vliv „subjektivní stížnosti na paměť“ dle položky 10 v GDS-15: „Máte pocit, že v poslední době máte s pamětí více problémů než

ostatní? Korelace po korekci na věk je střední a statisticky významná: činí u PN v MoCA ($\rho = -0,42$; $p < 0,0005$) a MMS ($\rho = -0,35$; $p = 0,002$), avšak u NK je velmi nízká a statisticky nevýznamná v MoCA ($\rho = -0,06$; $p = 0,75$) a MMS ($\rho = -0,12$; $p = 0,51$).

Psychometrické charakteristiky MoCA

Ověření vnitřní konzistence (jednotlivé položky mezi sebou korelují, protože měří tutéž vlastnost) testu MoCA jsme provedli metodou split-half $r = 0,69$. Rovněž Cronbachův koeficient alfa prokázal ve skupině PN dobrou konzistenci škály ($\alpha = 0,72$). Test-retestová reliabilita byla také vysoká ($\rho = 0,82$; $p < 0,0001$). Konvergentní validita mezi MoCA a MMS v obou skupinách činila $\rho = 0,73$ ($p < 0,0001$). Obsahovou validitu MoCA vzhledem k diagnostice kognitivního deficitu u PN podporuje, že skupina PN udělala více chyb v doménách typicky postižených u PN, které nejsou vyšetřovány v MMS (pro detailní přehled slouží tab. 3). V částech MoCA postihujících exekutivní funkce (v dílčích položkách prostorové orientace a řeči od-

vozených od testu cesty a testu verbální fluence) ztratilo body 33 a 37 % pacientů s PN oproti 18 a 15 % NK; 41 % PN versus 6 % NK chybovalo v zaměřené pozornosti (klepnutí po „A“), a 36 % PN versus 21 % NK ve verbální abstrakci. Některé z úkolů vyskytujících se v odlišné podobě v obou testech se v MoCA ukázaly být citlivější na průkaz kognitivního deficitu než v MMS, např. úloha Pojmenování ve skupině PN vykazala 20 % chybovost v MoCA oproti 0 % v MMS, v Opakování slov v MoCA chybovalo 54 % pacientů s PN (ale též 29 % NK) vůči 0 % a 0 % v MMS a v Opakování věty byl u PN výskyt chyb 32 % v MoCA oproti 10 % v MMS (ale též 24 a 6 % u NK). Úkol Volného vybavení po oddálení ve variantě MoCA s pěti slovy nevykázal výrazně vyšší záchyt chyb než obdobný úkol s třemi slovy v MMS, a to ve stejné míře ve skupině PN i NK.

Časová efektivita testu MoCA

Průměrná doba administrace testu MoCA činila 10,3 min, $SD = 2,9$ min, rozpětí 5,2–18,7 min; MMS 4,8 min, $SD = 2,3$ min, rozpětí 2,5–17,3 min, ($p < 0,0001$). Administrace testu MoCA tedy vyžaduje

Tab. 3. Chybový profil výkonu v testech MMS a MoCA.

Typ úkolu	Kontrolní osoby (n = 34)		Pacienti s PN (n = 81)	
	MMS	MoCA	MMS	MoCA
odečítání 7 (totožný test, odlišné skórování)	29 %	12 %	46 %	21 %
opakování 3 slov (MMS)/5 slov (MoCA)	0 %	29 %	0 %	54 %
volné vybavení po oddálení 3 slov (MMS)/5 slov (MoCA)	44 %	88 %	53 %	86 %
pojmenování 2 předmětů (MMS)/3 obrázků MoCA)	0 %	3 %	0 %	20 %
orientace 10 údajů (MMS)/6 údajů (MoCA)	24 %	21 %	47 %	41 %
kopie pětiúhelníků (MMS)/krychle (MoCA)	10 %	9 %	17 %	23 %
opakování 1 věty (MMS)/2 vět (MoCA)	6 %	24 %	10 %	32 %
třístupňový příkaz (pouze MMS)	3 %	–	25 %	–
psaní věty (pouze MMS)	3 %	–	4 %	–
čtení a splnění příkazu (pouze MMS)	6 %	–	11 %	–
fragment testu cesty (pouze MoCA)	–	18 %	–	33 %
test hodin (pouze MoCA)	–	35 %	–	36 %
opakování čísel popředu a pozpátku (pouze MoCA)	–	12 a 15 %	–	14 a 7 %
řada písmen, klepnutí po „A“ (pouze MoCA)	–	6 %	–	41 %
verbální fluence (písmeno „K“) (pouze MoCA)	–	15 %	–	37 %
verbální abstrakce (pouze MoCA)	–	21 %	–	36 %

Pozn.: Položky jsou v tabulce seřazeny dle míry shody mezi úkoly obou testů. Pro přehlednost a v zájmu odpovídajícího přiřazení není zachováno originální členění testů ani názvy položek (každý test používá jiné pořadí a názvy úkolů). Chybovost je vyjádřena v % z počtu vyšetřených osob v příslušné skupině. Za chybu se považovala každá ztráta bodu, to znamená např. v úkolu, kde lze získat nejvíce 5 bodů hrubého skóru (HS), je jedna chyba, tj. výsledný HS = 4/5, brána jako neúplný/nesplněný úkol (stejně jako skóry 3/5, 2/5 apod.). PN: Parkinsonova nemoc

v průměru přibližně dvakrát delší čas než v případě MMS. U obou testů byla ve skupině PN nalezena negativní korelace mezi dobou administrace testu a kognitivním výkonem MoCA ($r = -0,63$, $p < 0,0005$) a MMS ($r = -0,52$, $p < 0,0005$).

Diskuze

Výsledky naší studie naznačily, že test MoCA nemá výraznější diskriminační schopnost mezi skupinami NK a PN než test MMS. Ve srovnání s MMS však MoCA vykázal u pacientů s PN vyšší záchyt kognitivního deficitu vymezeného u obou testů hranicí méně než 26 bodů. Pacienti v MoCA více chybovali v doménách typicky postižených u PN, které nejsou vyšetřovány v MMS. Zároveň se ukázalo, že průměrný výkon v MoCA byl u skupiny NK o 5,1 bodu nižší, než je maximum bodového zisku v této škále, v MMS to bylo pouze o 1,6 bodu. Výkon v MoCA je tedy méně ovlivněn „efektem stropu“ (nižší počet vyšetřených osob získá výsledky u horní hranice testu) než MMS (graf 1). Tyto vlastnosti naznačují, že MoCA může být vhodnějším indikátorem kognitivního deficitu u PN a hodí se rovněž lépe jako skriningový test pro osoby s vyšším vzděláním.

Při interpretaci našich výsledků MoCA u PN se ukázaly být významnými činiteli věk (čím starší jedinec, tím nižší výkon) i vzdělání (čím vyšší, tím lepší výkon v testu). Toto zjištění se shoduje s obecnými poznatky u výkonových testů [31]. Podobně byla těsná závislost na věku doložena i normativní studií MMSE [15]. Tyto souvislosti je nutné brát v úvahu zejména při interpretaci výsledků u pacientů s extrémními hodnotami vzdělání či věku.

Z klinických parametrů se podobně jako v jiných studiích [32] jevila jako významná souvislost tíže motorických symptomů s parametry kognitivního výkonu. Obě složky postižení jsou ovšem zřejmě odrazem rozsahu a tíže neurodegenerativního poškození mozku [33].

Depresivní symptomy měřené GDS-15 měly významný vliv na celkový kognitivní výkon v MoCA u obou našich vyšetřovaných skupin, v souladu s popsaným negativním vlivem depresivních symptomů na psychickou výkonnost a kvalitu života u starších osob [34,35]. Je proto důležité znát míru depresivity pacienta při interpretaci celkového hrubého skóru MoCA. Na rozdíl od MMS, korelace mezi kognitivním výkonem podle MoCA a depresivními symptomy přetrvávala u pacientů

i u kontrol po korekci na vliv věku, což svědčí pro vyšší citlivost MoCA na projevy deprese a její vliv na kognitivní výkon. Výsledky je však nutno interpretovat opatrně vzhledem k omezené velikosti zkoumaného souboru a k citlivosti zkrácené verze GDS-15 [36,37].

V souladu se zahraničními studiemi [16,17,38] jsme prokázali dobrou vnitřní konzistenci i test-retestovou reliabilitu MoCA, což značí, že test je metodou stabilní v čase a poskytuje spolehlivá měření kognitivního deficitu. MoCA měl dále velmi vysokou konvergentní validitu s MMS. Tento výsledek je očekávaný, neboť oba testy se do jisté míry překrývají (stejně a podobné úkoly). Avšak teprve validační studie, která zhodnotí konvergentní validitu české verze MoCA s neuropsychologickou baterií (zlatým standardem neuropsychologického vyšetření), umožní stanovit diskriminační potenciál (senzitivitu a specifitu) MoCA pro detekci kognitivního deficitu u PN. Výsledky recentní zahraniční studie srovnávající MoCA a MMS s neuropsychologickou baterií naznačují, že MoCA disponuje velmi dobrou senzitivitou, avšak suboptimální specifitou pro diagnostiku mírné kognitivní poruchy a syndromu demence u PN [39].

Naše studie trpí několika omezujícími nedostatky. Nedisponujeme normativní studií testu MoCA (bohužel ani MMS) na české populaci, která by umožnila stanovení vážených skóre, jež by adekvátněji postihovaly pravý výkon v testu (vliv věku a vzdělání). Není ověřeno, zda cut-off skóre < 26 bodů arbitrárně zvolené v předchozích pracích [17,40,21] je vhodnou hranicí pro detekci pacientů s ranou formou kognitivního deficitu u PN. Další omezení je dáno faktem, že česká verze MoCA [24] je doslovným překladem verze anglické a nebere ohled na vliv slovní délky na paměťové procesy. Např. z jednoslabičného „red“ ve verzi původní se stalo tříslabičné „červená“ ve verzi české. Tak došlo k prodloužení slabického rozsahu subtestu Paměť z původních sedmi slabik u pěti anglických slov na dvanáct slabik u pěti slov českých, které mohlo být zdrojem vyššího počtu chyb u probandů z naší kontrolní skupiny. Tím mohl být způsoben i náznak nižší diskriminační schopnosti MoCA ve srovnání s MMS.

Za nevýhodu testu MoCA lze pokládat dobu jeho administrace, která byla v naší studii ve shodě se zahraničními pracemi významně delší než u MMS [16,17]. Výhody MoCA ve srovnání s MMS však převažují. Jsou jimi nejen existence jednotné české verze a její volná dostupnost, ale také vyšší záchyt typického kognitivního deficitu u PN (zejména díky subtestům na exekutivní funkce, pojmenování a zaměřenou pozornost). Test MoCA lze tedy považovat za vhodnou skriningovou zkoušku kognitivního deficitu u PN.

Literatura

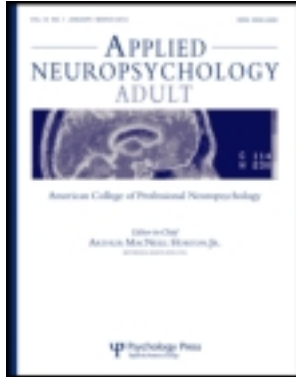
- Foltnie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain* 2004; 127(3): 550–560.
- Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65(8): 1239–1245.
- Riedel O, Klotsche J, Spottke A, Deuschl G, Förstl H, Henn F et al. Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the German Study on Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD). *J Neurol* 2008; 255(2): 255–264.
- Aarsland D, Brønnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G; Norwegian ParkWest Study Group. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology* 2009; 72(13): 1121–1126.
- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003; 60(3): 387–392.
- Sutcliffe RL, Meara JR. Parkinson's disease epidemiology in the Northampton District, England, 1992. *Acta Neurol Scand* 1995; 92(6): 443–450.
- Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22(12): 1689–1707.
- Marder K, Leung D, Tang M, Bell K, Dooneief G, Cote L et al. Are demented patients with Parkinson's disease accurately reflected in prevalence surveys? A survival analysis. *Neurology* 1991; 41(8): 1240–1243.
- Aarsland D, Larsen JP, Karlsen K, Lim NG, Tandberg E. Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14(10): 866–874.
- Holroyd S, Currie L, Wooten GF. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70(6): 734–738.
- Dubois B. Is PD-MCI a useful concept? *Mov Disord* 2007; 22(9): 1215–1216.
- Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord* 2006; 21(9): 1343–1349.
- Caviness JN, Driver-Dunckley E, Connor DJ, Sabagh MN, Hentz JG, Noble B et al. Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22(9): 1272–1277.
- 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.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental® State Examination (MMSE™). Lutz: Psychological Assessment Resources 2000.
- Gill DJ, Freshman A, Blender JA, Ravina B. The Montreal cognitive assessment as a screening tool for cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23(7): 1043–1046.
- Zadikoff C, Fox SH, Tang-Wai DF, Thomsen T, de Bie RM, Wadia P et al. A comparison of the Mini mental state exam to the Montreal cognitive assessment in identifying cognitive deficits in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23(2): 297–299.
- Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Cognitive impairment in Parkinson's disease: tools for diagnosis and Assessment. *Mov Disord* 2009; 24(8): 1103–1110.
- Hummelová-Fanfrdlová Z, Rektorová R, Sheardová K, Bartoš A, Línková V, Rössner P et al. Česká adaptace Addenbrookského kognitivního testu. *Cesk psychol* 2009; 53(4): 376–388.
- Topinková E, Jiráček R, Kožený J. Neurokognitivní baterie pro screening demence v klinické praxi: Sedmiminutový screeningový test. *Neurol pro praxi* 2002; 3(6): 323–328.
- Robben SH, Slegers MJ, Dautzenberg PL, van Bergen FS, Ter Brugge JP, Rikkert MG. Pilot study of a three-step diagnostic pathway for young and old patients with Parkinson's disease dementia: screen, test and then diagnose. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25(3): 258–265.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian 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.
- Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Have TT, Colcher A, Horn SS et al. Montreal cognitive assessment performance in patients with Parkinson's disease with "normal" global cognition according to mini-mental state examination score. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57(2): 304–308.
- Montrealský kognitivní test. 2010. Dostupné z URL: http://www.mocatest.org/pdf_files/MoCA-Test-Czech.pdf.
- Rektorová, I. Neurodegenerativní demence. *Cesk Slov Neurol N* 2009; 72/105(2): 97–109.
- Mahieux F, Fénelon G, Flahault A, Manificier MJ, Michelet D, Boller F. Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64(2): 178–183.
- Lewis SJ, Dove A, Robbins TW, Barker RA, Owen AM. Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *J Neurosci* 2003; 23(15): 6351–6356.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(3): 181–184.
- Sheik JJ, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale. Recent Evidence and Development of a Shorter Version. In: Brink TL, Editor. *Clinical gerontology: a guide to assessment and intervention*. New York: Howarth Press 1986: 165–173.
- Statistical Package for the Social Sciences 16.0 SPSS Inc. Chicago, Illinois 2007.
- Lezak MD, Howieson DB, Loring DW, Hannay HJ, Fischer JS. *Neuropsychological Assessment*. 4th ed. New York: Oxford University Press 2004.
- Glatt SL, Hubble JP, Lyons K, Paolo A, Tröster AI, Hassanein RE et al. Risk factors for dementia in Parkinson's disease: effect of education. *Neuroepidemiology* 1996; 15(1): 20–25.
- Beach TG, Adler CH, Lue L, Sue LI, Bachalakuri J, Henry-Watson J et al. Unified staging system for Lewy body disorders: correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment and motor dysfunction. *Acta Neuropathol* 2009; 117(6): 613–634.
- Zakzanis KK, Leach L, Kaplan E. On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1998; 11(3): 111–119.
- Cubo E, Bernard B, Leurgans S, Raman R. Cognitive and motor function in patients with Parkinson's disease with and without depression. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23(6): 331–334.
- Kafonek S, Ettinger WH, Roca R, Kittner S, Taylor N, German PS. Instruments for screening for depression and dementia in a long-term care facility. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37(1): 29–34.
- Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AFG, McDonald WM, Starkstein S et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2007; 22(8): 1077–1092.
- Lee JY, Dong Woo Lee, Cho SJ, Na DL, Hong Jin Jeon, Kim SK et al. Brief screening for mild cognitive impairment in elderly outpatient clinic: validation of the Korean version of the Montreal cognitive assessment. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2008; 21(2): 104–110.
- 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.
- 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.

This article was downloaded by: [194.228.13.39]

On: 23 February 2013, At: 10:42

Publisher: Routledge

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



Applied Neuropsychology: Adult

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.tandfonline.com/loi/hapn20>

Validity of the Montreal Cognitive Assessment in the Detection of Cognitive Dysfunction in Huntington's Disease

Ondrej Bezdicek^a, Veronika Majerova^a, Marek Novak^b, Tomas Nikolai^a, Evzen Ruzicka^a & Jan Roth^a

^a Department of Neurology and Center of Clinical Neuroscience, First Faculty of Medicine and General University Hospital in Prague, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic

^b Department of Biomedical Statistics, Institute of Biophysics and Informatics, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic

Version of record first published: 09 Oct 2012.

To cite this article: Ondrej Bezdicek, Veronika Majerova, Marek Novak, Tomas Nikolai, Evzen Ruzicka & Jan Roth (2013): Validity of the Montreal Cognitive Assessment in the Detection of Cognitive Dysfunction in Huntington's Disease, Applied Neuropsychology: Adult, 20:1, 33-40

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/09084282.2012.670158>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.tandfonline.com/page/terms-and-conditions>

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.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae, and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand, or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

Validity of the Montreal Cognitive Assessment in the Detection of Cognitive Dysfunction in Huntington's Disease

Ondrej Bezdicek and Veronika Majerova

*Department of Neurology and Center of Clinical Neuroscience,
First Faculty of Medicine and General University Hospital in Prague,
Charles University in Prague, Prague, Czech Republic*

Marek Novak

*Department of Biomedical Statistics, Institute of Biophysics and Informatics,
Charles University in Prague, Prague, Czech Republic*

Tomas Nikolai, Evzen Ruzicka, and Jan Roth

*Department of Neurology and Center of Clinical Neuroscience,
First Faculty of Medicine and General University Hospital in Prague,
Charles University in Prague, Prague, Czech Republic*

The purpose of this study was to assess the convergent and discriminative validity of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a screening tool for cognitive dysfunction in Huntington's disease (HD). Twenty HD patients with cognitive deficit and 23 normal controls (NC) without cognitive deficit were matched for age, sex, and education. The mean MoCA score was 20.5 ($SD = 5.5$) in HD and 27.5 ($SD = 2.2$) in NC. The MoCA correlated in both samples with the brief cognitive battery composite score ($r = .81$, $p < .001$). With the screening and diagnostic cutoff scores determined at <26 points, the MoCA showed a sensitivity of 94% and a specificity of 84% in the detection of cognitive dysfunction in HD. The area under the receiver-operating characteristics curve (95% confidence interval) for the MoCA was 0.90 (0.809–0.997), $p < .001$. Our results show that the MoCA is a suitable tool for assessing cognitive dysfunction in patients with HD.

Key words: dementia, Huntington's disease, Montreal Cognitive Assessment

Huntington's disease (HD) is a progressive, neurodegenerative disorder that typically manifests in the fourth or fifth decade of life and has an overall frequency of approximately four to five per million (Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993). A trinucleotide (CAG) expansion in the

Huntington gene mapped to the short arm of chromosome 4 is responsible for the disease and is inherited in an autosomal-dominant manner. The clinical presentation of HD is dependent upon the degeneration of several brain structures, primarily the basal ganglia and frontostriatal loops (Vonsattel et al., 1985) and is characterized by progressive motor impairment (dyskinesias and abnormalities of voluntary movement), behavioral disturbances, and cognitive decline.

The early detection of cognitive deficit and precise monitoring of cognitive status during all stages of the

Address correspondence to Ondrej Bezdicek, Department of Neurology and Center of Clinical Neuroscience, First Faculty of Medicine and General University Hospital in Prague, Charles University in Prague, Kateřinská 30, 128 21 Praha 2, Czech Republic.
E-mail: ondrejbe@yahoo.com

disease are needed in the management of HD patients. Cognitive decline is an essential component of HD and may even precede the onset of characteristic motor impairment in presymptomatic carriers of the HD gene mutation (Duff et al., 2010). Such decline is manifested by disorders of attention, executive functions, and different components of memory (Ho et al., 2003; Lemiere, Decruyenaere, Evers-Kiebooms, Vandenbussche, & Dom, 2004; Verny et al., 2007). It is usually associated with psychomotor slowing and behavioral disturbances such as irritability, apathy, obsessive-compulsive symptoms, depression, and anxiety (Craufurd, Thompson, & Snowden, 2001; Duff et al., 2007; Julien et al., 2007). However, a short, sensitive, and reliable cognitive scale that is able to primarily detect executive dysfunction and other cognitive deficits in HD is currently lacking.

The Mini-Mental State Examination (MMSE) is a widely used screening instrument (Folstein, Susan, & McHugh, 2000) for the detection of dementia and has been included in a number of studies examining cognitive deficits in HD (Lange, Sahakian, Quinn, Marsden, & Robbins, 1995; Lemiere, Decruyenaere, Evers-Kiebooms, Vandenbussche, & Dom, 2002; Rodrigues et al., 2009; Ward et al., 2006). The MMSE can differentiate between different types of dementia (HD vs. Alzheimer's disease; Brandt, Folstein, & Folstein, 1988). However, there is considerable evidence that it lacks adequate sensitivity in the detection of cognitive dysfunction in HD in comparison with normal cognitive functioning (Rothlind & Brandt, 1993) and mild cognitive impairment (MCI), especially of executive dysfunction in other neurodegenerative diseases (Bezdiček et al., 2010; Hoops et al., 2009; Nasreddine et al., 2005; Nazem et al., 2009; Tombaugh & McIntyre, 1992; Wind et al., 1997).

The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is a brief screening instrument that has been constructed to address some of the limitations of the MMSE, and has been found to have higher sensitivity and specificity in the detection of dementia and MCI (Gagnon, Postuma, Joncas, & Desjardinsatreille, 2010; Nasreddine et al., 2005). The structure of the MoCA covers eight cognitive domains: visuospatial/executive, naming, memory, attention, language, abstraction, delayed recall, and orientation. Thus, it covers a broader range of cognitive domains than does the MMSE, including executive functions and more challenging subtests of language abilities, visuospatial processing, and delayed recall. It takes approximately 10 minutes to administer to healthy subjects (Bezdiček et al., 2010) and may be used in clinical settings.

The MoCA has been studied as a measure of cognitive performance in the HD population in relation to the MMSE (Mickes et al., 2010; Videnovic et al., 2010). These studies support the hypothesis that the MoCA has

higher sensitivity without diminishing specificity in many domains relative to the MMSE; however, the psychometric properties and measurement validity of the MoCA in HD, in comparison with a brief cognitive battery, have not been analyzed. The purpose of this study was therefore to assess the concurrent, convergent, and discriminative validity (Nunnally & Bernstein, 1994) of the MoCA as a screening tool for cognitive dysfunction in HD, comparing the MoCA to standardized tests contained in a brief cognitive battery.

METHOD

Participants

Twenty participants (12 male, 8 female) with mild-to-moderate, genetically verified HD with cognitive deficit were recruited from the Czech population at the Movement Disorders Center, General University Hospital, Charles University in Prague (Table 1). Each of the HD subjects performed more than -1.5 standard deviations below normative values for their age in two or more tests included in the brief cognitive battery (except for the MoCA). All HD subjects considered for the study were examined by a senior neurologist (J.R.), and those with severe language or motor deficits that interfere with the administration of tests were excluded, while mild-to-moderate stages of HD according to Total Function Capacity (TFC) values (I–III) and the modified Motor Score derived from the Unified Huntington's

TABLE 1
Mean Characteristics of HD and NC Groups

	HD		NC	
	Mean \pm SD	Range	Mean \pm SD	Range
Age (Y)	49.6 \pm 13.3	22–71	50.3 \pm 13.9	21–69
Education (Y)	13.5 \pm 2.6	11–18	13.4 \pm 2.4	11–17
MoCA	20.5 \pm 5.5	10–28	27.5 \pm 2.2	24–30
MADRS	8.4 \pm 6.3	0–23	3.4 \pm 4.4	0–14
HARS	5.8 \pm 3.7	1–16	3.8 \pm 4.1	0–15
UHDRS-FIS	86.0 \pm 15.3	65–100		
UHDRS TFC	9.7 \pm 2.8	5–13		
UHDRS motor score	25.1 \pm 9.5	12–50		
CAG repeats	42.7 \pm 6.9	40–70		
		(mutant allele)		
	18.3 \pm 3.6	13–28		
		(normal allele)		

Note. The possible range of the TFC is 1–13, and that of the UHDRS total motor scores is 0–124.

Y = years; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; HARS = Hamilton Anxiety Rating Scale; UHDRS = Unified Huntington's Disease Rating Scale; UHDRS-FIS = Functional Independence Scale (possible range = 0–100); TFC = Total Functional Capacity.

Disease Rating Scale (UHDRS) motor assessment were included (for more detailed information, see Table 1). All participants were being treated with antipsychotics (tiapride, risperidone) at the time of examination, mainly for dyskinesia syndrome.

Twenty-three healthy volunteer subjects (12 males, 11 females) were recruited to serve as a normal control (NC) group, and they were homogenous with the patient group in respect to age, gender, and education. Inclusion criteria for controls were the absence of any past or present neurological, psychiatric, or metabolic disorders that are known to compromise cognition, or the use of any drugs compromising cognition. None of the NC participants performed more than 1.5 standard deviation below normative values for their age in the tests included in the cognitive battery (except for the MoCA), nor did they perform above cutoff scores for levels of depression and anxiety (in the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale [MADRS] and the Hamilton Anxiety Rating Scale [HARS], Table 1). The demographic and other characteristics of patients and controls are summarized in Table 1. The institutional ethics committee and review board approved the study, and all subjects provided informed, written consent.

Procedure

Neuropsychological assessment. Neuropsychological function was assessed by the following tests and scales (all measures were used in a validated Czech translation): Global efficiency: MoCA (Bezdiček et al., 2010; Nasreddine et al., 2005); Memory: Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT; Grober, Lipton, Hall, & Crystal, 2000), Rey Complex Figure Test (RCFT) Immediate Recall (Košč & Novák, 1997; Meyers & Meyers, 1995); executive functions, set maintenance: Stroop Test (Daniel, 1983; Golden & Freshwater, 2002); set activation: Controlled Oral Word Association Test (COWAT: N, K, P; Preiss, Rodriguez, Kawaciuková, & Laing, 2007; Strauss, Sherman, & Spreen, 2006); psychomotor speed: Symbol-Digit Modalities Test (SDMT; Mitrushina, Boone, Razani, & D'Elia, 2005; Smith, 2002), Stroop Test (Color Naming and Word Reading); and visuoconstructive functions: RCFT Copy. The selection of tests and scales was made on the basis of clinical experience (SDMT, COWAT, Stroop Test, FCSRT) and proven discrimination potentials for cognitive impairment in HD in other studies (Gómez-Ansón et al., 2007; Lemiere et al., 2002; Mahant, McCusker, Byth, Graham, & Huntington Study Group, 2003; Paulsen et al., 2006; Peavy et al., 2010; Peinemann et al., 2005; Robins Wahlin, Lundin, & Dear, 2007; Rodrigues et al., 2009; Snowden, Craufurd, Thompson, & Neary, 2002;

Starkstein et al., 1988; Ward et al., 2006). The tests that were chosen reflect the basic neuropsychological functional domains to give a more comprehensive overview of cognitive functioning than in previous studies on the MoCA in HD (Mickes et al., 2010; Videnovic et al., 2010). Interrater reliability evaluated by independent raters (T.N., O.B.) and based on the Spearman rank correlation was used to support the reliability of the data from RCFT: RCFT Copy ($n = 43$, $r = .98$, $p < .001$) and RCFT Immediate Recall ($n = 43$, $r = .99$, $p < .001$).

Functional status measures, motor scores, mood, and anxiety. All patients were examined by an experienced clinician (J.R., V.M.) using subscales of the UHDRS (Table 1), including the UHDRS Motor Score, UHDRS Functional Assessment Score (UHDRS-FAS), UHDRS Functional Independence Scale (UHDRS-FIS), and UHDRS-TFC. The UHDRS-FAS, TFC, and FIS both provide measures of independence in instrumental and basic activities of daily living (Huntington Study Group, 1996; Klempíř, Klempířová, Špačková, Židovská, & Roth, 2006). Additionally, we assessed depression using the MADRS and anxiety by the 14-item HARS (Guy, 1976; Hamilton, 1959; Montgomery & Asberg, 1979) to control for levels of depression and anxiety, respectively.

Statistical analyses. In both groups (HD, NC), the Kolmogorov-Smirnov test suggested a violation of the assumption of normality; hence, intergroup comparisons and comparisons between the MoCA and the brief cognitive battery scores were performed using nonparametric statistics based on the Mann-Whitney U Test. For intergroup comparisons of the MoCA subtests, the Bonferroni correction for multiple comparisons was used to maintain at least a 0.05 Type I error level. The Pearson chi-square (χ^2) test was used for dichotomous variables. After exploring the normality of all measures in our data set, the Pearson product-moment correlation was used for continuous and normally distributed data, and the Spearman rank correlation was used in the case of ranked or non-normally distributed data. Composite scores were computed by averaging the z-scores for all measures in the brief cognitive battery and the MoCA based on previous analyses (Gill, Freshman, Blender, & Ravina, 2008). Rating scales of depressed mood (MADRS), anxiety (HARS), and cognitive battery did not correlate significantly in the HD sample; therefore, they were not included as covariates in the statistical analysis.

The receiver-operating characteristics curve (area under the curve [AUC], 95% confidence interval [CI]) was analyzed to assess the MoCA's sensitivity and specificity in detecting cognitive dysfunction in HD and NC

versus absence of cognitive disorder (as indicated by the brief cognitive battery), as this is often the primary comparison when assessing the validity of cognitive screening instruments (Mitchell, 2009). The AUC, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and percent correctly diagnosed were calculated for the MoCA. The optimal screening cutoff point was defined as the lowest value that achieved >80% sensitivity and NPV; the optimal diagnostic cutoff point was defined as the highest value that achieved >80% specificity and PPV. The reliability of the MoCA was estimated by Cronbach's alpha coefficient. All statistical procedures were performed with the Statistical Package for the Social Sciences, version 17.0, for Windows. All correlations reported further are significant at the $p < .05$ alpha level.

RESULTS

The Mann-Whitney U Test revealed significant differences in the global cognitive performance based on the MoCA total score between NC (median = 28, $n = 23$)

and HD (median = 22.5, $n = 20$), $U = 42.5$, $z = -4.6$, $p < .001$. For significant differences between MoCA subscales in NC and HD, see Table 2.

Psychometric Properties of the MoCA in HD and NC

Cronbach's alpha between the seven MoCA subtests for 20 HD patients was .82 and was .56 for 23 controls, suggesting adequate internal consistency in the sample. The concurrent validity of the MoCA total score and the composite score of the brief cognitive battery was $r = .81$ ($p < .001$) using the Spearman rank correlation coefficient. We compared the MoCA with other well-established measures of cognitive functioning and found modest-to-strong correlations that were statistically significant (only the highest values for each measure follow; for details, see Table 3): Visuospatial/Executive and RCFT Immediate Recall ($r = .64$); Naming and RCFT Immediate Recall ($r = .30$); Attention and Free Recall from the FCSRT ($r = .63$); Language and COWAT ($r = .81$); Abstraction and the COWAT ($r = .62$); Delayed Recall and SDMT ($r = .72$); Orientation and SDMT ($r = .47$).

TABLE 2
MoCA Subtest Performance in HD and NC Groups

MoCA Subtest	Max.-Min.	HD ($n = 20$) Mean \pm SD	NC ($n = 23$) Mean \pm SD	Z Score*	p-Value
Visuospatial/Executive	0-5	3.6 \pm 1.6	4.9 \pm 0.3	-3.5	< .001 [†]
Naming	0-3	2.9 \pm 0.3	3.0 \pm 0.0	-1.5	.125
Attention	0-6	4.2 \pm 1.8	5.5 \pm 0.7	-2.6	.010
Language	0-3	1.6 \pm 0.8	2.8 \pm 0.4	-4.6	< .001 [†]
Abstraction	0-2	1.5 \pm 0.5	1.9 \pm 0.3	-3.3	< .001 [†]
Delayed Recall	0-5	1.5 \pm 1.4	3.5 \pm 1.2	-4.1	< .001 [†]
Orientation	0-6	5.5 \pm 0.8	5.9 \pm 0.3	-2.4	.014

*Mann-Whitney U Test.

[†]Significant after Bonferroni correction for multiple comparisons.

TABLE 3
Spearman Rank Correlation Coefficients Among MoCA Subtests and Cognitive Tests in the Neuropsychological Battery

MoCA Subtests	FCSRTf	FCSRTc	FCSRTt	RCFT-C	RCFT-I	Stroop-C	Stroop-R	Stroop-I	COWAT	SDMT	GNS
Visuospatial/Executive	.57 [†]	.49 [‡]	-.57 [†]	.54 [†]	.64 [†]	.53 [†]	.61 [†]	.57 [†]	.58 [†]	.62 [†]	.39 [‡]
Naming	.23	.27	.08	.23	.30 [‡]	.25	.21	.25	.20	.23	.09
Attention	.63 [†]	-.61 [†]	.39 [‡]	.55 [†]	.39 [‡]	.49 [‡]	.55 [†]	.52 [†]	.55 [†]	.59 [†]	.44 [‡]
Language	.69 [†]	-.66 [†]	.43 [‡]	.70 [†]	.56	.71 [†]	.77 [†]	.64 [†]	.81 [†]	.73 [†]	.36 [†]
Abstraction	.58 [†]	-.53 [†]	.48 [‡]	.47 [‡]	.37 [‡]	.57 [†]	.55 [†]	.56 [†]	.62 [†]	.57 [†]	.33 [†]
Delay	.62 [†]	-.59 [†]	.35 [‡]	.53 [†]	.45	.65 [†]	.60 [†]	.63 [†]	.71 [†]	.72 [†]	.31 [†]
Orientation	.45 [‡]	-.46 [‡]	.24	.42 [‡]	.23	.42 [‡]	.42 [‡]	.40 [‡]	.42 [‡]	.47 [‡]	.28

FCSRTf = Free and Cued Selective Reminding Test, Free Recall; FCSRTc = Free and Cued Recall Test, Cued Recall; FCSRTt = Free and Cued Recall Test, Total Score; RCFT-C = Rey Complex Figure Test Copy trial; RCFT-I = Rey Complex Figure Test Immediate Recall trial (3-minute delay); Stroop-C = Stroop Test, Color Naming; Stroop R = Stroop Test, Word Reading; Stroop I = Stroop Test, Interference; COWAT = Controlled Oral Word Association Test, Letter Fluency (N, K, P); SDMT = Symbol-Digit Modalities Test; GNS = Global Neuropsychology Score based on brief cognitive battery (averaged sum of z-scores from the brief cognitive battery: FCSRT, RCFT, Stroop, COWAT, SDMT).

[†] $p < .001$.

[‡] $p < .05$.

TABLE 4
Discriminative Validity of the MoCA in the Diagnosis of Cognitive Dysfunction

MoCA Cutoff	16/17	17/18	18/19	19/20	20/21	21/22	22/23	23/24	24/25	25/26*†‡	26/27	27/28	28/29	29/30
Sensitivity	28	28	39	39	39	44	50	61	78	94	94	94	100	100
Specificity	100	100	96	96	96	92	88	88	88	84	80	68	28	8
PPV	100	100	88	88	88	80	75	79	82	81	77	68	50	44
NPV	66	66	69	69	69	70	71	76	85	95	95	94	100	100
% Correctly diagnosed	70	70	72	72	72	72	72	77	84	88	86	79	58	47

Note. $n = 43$; AUC (95% CI) = .903 (0.809–0.997); $p < .001$. PPV = positive predictive value; NPV = negative predictive value; AUC = area under curve; CI = confidence interval.

*Point of maximal combined sensitivity and specificity.

†Optimal screening cutoff point.

‡Optimal diagnostic cutoff point.

Table 3 presents differences in the MoCA subdomain scores between patients and controls. The data show that HD patients scored significantly worse compared with NC on six of seven MoCA subtests, specifically the Visuospatial/Executive, Attention, Language, Abstraction, Delayed Recall, and Orientation subtests. HD patients were comparable to controls in Naming only.

Detection of Cognitive Dysfunction

The MoCA's discriminative validity was examined in comparison with the brief cognitive battery (Table 4). The AUC (95% CI) for the MoCA was .90 (0.809–0.997), $p < .001$ (Figure 1). The optimal cutoff point was 25/26 (sensitivity = 0.94, specificity = 0.84,

PPV = 0.81, NPV = 0.95) for all three measures: (i) point of maximum combined sensitivity and specificity, (ii) optimal screening cutoff, and (iii) optimal diagnostic cutoff.

Functional Status Measures, Motor Scores, Mood, and Anxiety

The mean values in HD were higher than in the control group (see Table 1) but did not correlate significantly with cognitive battery or the MoCA. Additionally, in correlating the functional ratings with neuropsychological variables, we found a series of strong correlations between the MoCA total score/cognitive battery and functional independence measures (see Table 5). Some neuropsychological variables (MoCA, RCFT, SDMT, COWAT, Stroop Color-Naming, Word Reading) were significantly correlated with the UHDRS-FAS and FIS rating; however, the Stroop Interference and FCSRT were not. The strongest relationship was between the Stroop Color-Naming task and the UHDRS-FAS ($r = .92$; $p < .01$) and FIS ratings ($r = .88$; $p < .01$).

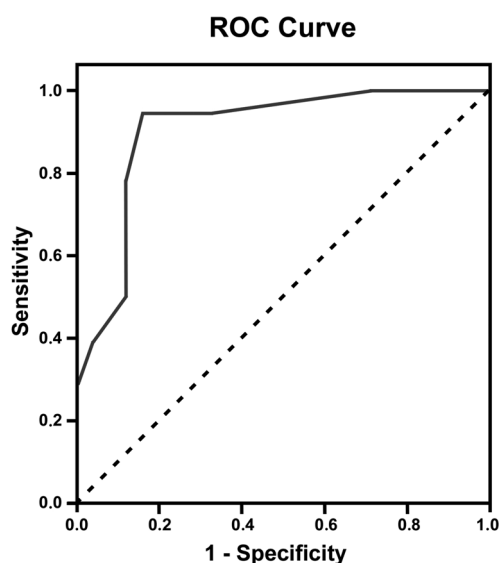


FIGURE 1 Receiver-operating characteristic discloses diagnostic accuracy of the MoCA (based on the MoCA total score and Global Neuropsychology Score) in assessing cognitive dysfunction in NC and HD patients together (AUC = .903; $p < .001$). Diagonal segments are produced by ties. y-axis = sensitivity; x-axis = 1 – specificity.

DISCUSSION

Our results show that the MoCA is a suitable tool for assessing cognitive dysfunction in patients with HD. In comparison with the brief cognitive battery, the MoCA demonstrated robust psychometric properties: good concurrent validity, high sensitivity and specificity validity in the detection of cognitive dysfunction in HD and NC, and adequate internal consistency. The optimal screening and diagnostic cutoffs, which were interestingly concordant with the original study on the MoCA in another cultural group (Nasreddine et al., 2005), were identical at <26 points of the MoCA total score with high PPVs and NPVs. Analysis also revealed a number of modest-to-strong correlations between MoCA subtests and brief cognitive battery measures (Table 2). However, some of these correlations lack specificity (e.g., the MoCA Visuospatial/

TABLE 5

Spearman Rank Correlation Among MoCA Subtests, Cognitive Tests in the Neuropsychological Battery, Motor and Functional UHDRS, and Functional and Cognitive Assessment Scales

	<i>Disease (yrs)</i>	<i>Number of Triplets</i>	<i>UHDRS Functional Status Measures</i>					<i>UHDRS Total Motor Score</i>
			<i>UHDRS-FAS</i>	<i>UHDRS-FIS</i>	<i>FIS Rating</i>	<i>TFC</i>	<i>TFC Staging</i>	
1) MoCA total	-0.47 [†]	-0.22	0.51 [†]	0.71 [†]	0.75 [†]	0.67 [†]	-0.78 [†]	-0.41
2) RCFT-C	-0.52 [†]	-0.43	0.60 [†]	0.64 [†]	0.72 [†]	0.67 [†]	-0.73 [†]	-0.56 [†]
3) RCFT-I	-0.62 [†]	-0.22	0.43	0.38	0.45 [†]	0.43	-0.41	-0.28
4) SDMT	-0.55 [†]	-0.36	0.70 [†]	0.67 [†]	0.68 [†]	0.65 [†]	-0.64 [†]	-0.66 [†]
5) Stroop-C	-0.48 [†]	-0.09	0.92 [†]	0.87 [†]	0.88 [†]	0.86 [†]	-0.78 [†]	-0.74 [†]
6) Stroop-R	-0.74 [†]	-0.12	0.74 [†]	0.74 [†]	0.75 [†]	0.77 [†]	-0.72 [†]	-0.73 [†]
7) Stroop-I	-0.73 [†]	0.02	0.30	0.37	0.29	0.37	-0.37	-0.29
8) COWAT (N, K, P)	-0.27	0.01	0.68 [†]	0.71 [†]	0.72 [†]	0.70 [†]	-0.64 [†]	-0.74 [†]
9) FCSRT	-0.27	-0.17	0.26	0.34	0.31	0.29	-0.41	-0.19

MoCA total = sum of all MoCA subtests, range 0–30; RCFT-C = Rey Complex Figure Test Copy trial; RCFT-I = RCFT Immediate Recall trial (3-minute delay); SDMT = Symbol-Digit Modalities Test; Stroop-C = Stroop Test, Color Naming; Stroop-R = Stroop Test, Word Reading; Stroop-I = Stroop Test, Interference; COWAT = Controlled Oral Word Association Test, Letter Fluency (N, K, P); FCSRT = Free and Cued Selective Reminding Test, Total Score; UHDRS = Unified Huntington's Disease Rating Scale; UHDRS-FAS = Functional Assessment Scale (a rating based on 25 questions [yes/no] that query the ability to perform daily activities independently); UHDRS-FIS = Functional Independence Scale (an assigned rating from 0 to 100 points based on 25 questions [yes/no] that query the ability to perform daily activities independently); FIS rating = subjects were classified as functionally impaired if they obtained an FIS rating of 80 or lower; TFC = UHDRS Total Functional Capacity (range = 0–13, based on five questions concerning occupation, finances, household chores, activities of daily living, and care level).

[†] $p < .05$.

Executive subtest correlated significantly with all tasks). We posit that this is caused by summing single tasks comprised in this subscale (Mini Trails B, Cube, Clock) that are independently very sensitive, but taken together, are holistic in nature with respect to the mental processes they are testing. Item analyses on a large sample have clarified this in detail (Damian et al., 2011).

The present study also shows a specific pattern of cognitive impairment that is consistent with previous research on cognitive deficits in HD (Peavy et al., 2010; Rodrigues et al., 2009; Zakzanis, 1998). These patients scored significantly worse than NC on six of seven MoCA subtests, specifically the Visuospatial/Executive, Attention, Language, Abstraction, Delayed Recall and Orientation subtests (Table 3). In addition, the MoCA total score (Table 5) did not significantly correlate with medication status or the UHDRS total motor score, but did correlate with functional status measures (UHDRS-FAS, UHDRS-FIS and FIS rating, TFC and TFC staging) that have recently been acknowledged as core features in the diagnosis of dementia in HD (Peavy et al.). These correlations were nevertheless lower than the correlations between the Stroop Test (Color Naming and Word Reading, but not Interference) and functional status measures. The strong correlations between functional status measures and cognitive measures in HD are consistent with findings that cognitive measures account for a significant amount of the variability in functional independence (Peavy et al.). Again, the correlation was stronger for the Stroop Color-Naming and UHDRS-FAS and FIS rating than for the MoCA.

There are several important limitations to this study. First, although the study sample was relatively small, the results were significant even with the use of rather conservative statistical thresholds. It must be kept in mind, however, that sensitivity and specificity may vary depending on the age/education structure of the sample. Second, we used only a brief cognitive battery, and its incremental validity in relation to MoCA subscales is limited. The tasks were chosen to match the MoCA subscales and to correspond to the cognitive resources of HD patients considering the trade-off between mental fatigue and validity of a lengthy neuropsychological battery. Third, the tests we selected have never been validated as a group in determining cognitive dysfunction in HD (e.g., Gómez-Ansón et al., 2007; Lemiere et al., 2002; Mahant et al., 2003; Paulsen et al., 2006; Peavy et al., 2010; Peinemann et al., 2005; Robins Wahlin et al., 2007; Rodrigues et al., 2009; Snowden et al., 2002; Starkstein et al., 1988; Ward et al., 2006). Instead, previous studies focused on specific cognitive domains (e.g., attention and executive functions; Ho et al., 2003) or compared different screening tools (e.g., MoCA vs. MMSE; Gill et al., 2008; Hoops et al., 2009; Kasten, Bruggemann, Schmidt, & Klein, 2010; Mickes et al., 2010; Nazem et al., 2009; Videnovic et al., 2010; Zadikoff et al., 2008). Fourth, relatively low correlations between the MoCA Naming subtest and the brief cognitive battery measures (Table 2) are clearly an expression of the “ceiling effect” (the mean value in MoCA Naming was 2.9 out of 3 points), which is consistent with other validity studies on the MoCA (Damian et al.,

2011). Fifth, one needs to be able to detect mild cognitive problems in the early stages of HD to have a good cognitive screening tool for HD, but our study group was too heterogeneous to answer this question (range, 22–71 years) and was not composed of any presymptomatic HD subjects. Sixth, we cannot exclude the possible effect of antipsychotics or higher levels of depression and anxiety on cognitive functioning in HD.

Furthermore, even though it would be interesting to compare both the MMSE and MoCA with the brief cognitive battery in HD, the MMSE was not included in the present study so that it would not compromise the validity of the MoCA. In our experience (Bezdiček et al., 2010), there is a high level of interference with the administration of both tests in one session, specifically between the MoCA Delayed Recall and the MMSE Three-Word Recall, as well as between repeated trials of Serial 7s. Finally, the use of correlation analysis is an appropriate measure for exploring the relationship between two methods (brief cognitive battery and MoCA), but not in assessing agreement between these two methods (Bland & Altman, 1986).

In conclusion, our findings suggest that the MoCA is a valid monitoring and screening tool for cognitive dysfunction in patients with HD. In comparison with the brief cognitive battery, it demonstrated high discriminative potential and good psychometric properties. These results are concordant with previous studies on the MoCA in other movement disorders (Hoops et al., 2009; Nazem et al., 2009), and therefore, the MoCA is clinically relevant for the detection of cognitive dysfunction in HD patients.

ACKNOWLEDGEMENTS

The work was supported by grants from the Czech Ministry of Education: Research Program (grant number MSM0021620849).

The authors are grateful to Aaron Rulseh, M.D., for language revision and to the reviewers for their insightful comments.

REFERENCES

- Bezdiček, O., Balabánová, P., Havránková, P., Štochl, J., Roth, J., & Růžička, E. (2010). Srovnání české verze Montrealského kognitivního testu s Mini-Mental State pro stanovení kognitivního deficitu u Parkinsonovy nemoci [Comparison of the Czech version of the Montreal Cognitive Assessment Test with the Mini-Mental State Examination in identifying cognitive deficits in Parkinson's disease]. *Czech and Slovak Neurology and Neurosurgery*, *73*, 150–156.
- Bland, J. M., & Altman, D. G. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, *1*, 307–310.
- Brandt, J., Folstein, S. E., & Folstein, M. F. (1988). Differential cognitive impairment in Alzheimer's disease and Huntington's disease. *Annals of Neurology*, *23*, 555–561.
- Craufurd, D., Thompson, J. C., & Snowden, J. S. (2001). Behavioral changes in Huntington's disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, *4*, 219–226.
- Damian, A. M., Jacobson, S. A., Hentz, J. G., Belden, C. M., Shill, H. A., Sabbagh, M., ... Adler, C. H. (2011). The Montreal Cognitive Assessment and the Mini-Mental State Examination as screening instruments for cognitive impairment: Item analyses and threshold scores. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *31*, 126–131.
- Daniel, J. (1983). *Stroopov test [The Stroop Test]*. Bratislava, Slovakia: Psychodiagnostické a didaktické testy.
- Duff, K., Paulsen, J. S., Beglinger, L. J., Langbehn, D. R., Stout, J. C., & Predict-HD Investigators of the Huntington Study Group. (2007). Psychiatric symptoms in Huntington's disease before diagnosis: The Predict-HD study. *Biological Psychiatry*, *62*, 1341–1346.
- Duff, K., Paulsen, J., Mills, J., Beglinger, L. J., Moser, D. J., Smith, M. M., ... PREDICT-HD Investigators, and Coordinators of the Huntington Study Group. (2010). Mild cognitive impairment in prediagnosed Huntington disease. *Neurology*, *75*, 500–507.
- Folstein, M. F., Susan, S. E., & McHugh, P. R. (2000). *Mini-Mental State Examination (MMSE)*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources.
- Gagnon, J. F., Postuma, R. B., Joncas, S., & Desjardinsatireille, V. (2010). The Montreal Cognitive Assessment: A screening tool for mild cognitive impairment in REM sleep behavior disorder. *Movement Disorders*, *25*, 936–940.
- Gill, D. J., Freshman, A., Blender, J. A., & Ravina, B. (2008). The Montreal Cognitive Assessment as a screening tool for cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *23*, 1043–1046.
- Golden, C. J., & Freshwater, S. M. (2002). *The Stroop Color and Word Test: A manual for clinical and experimental uses*. Wood Dale, IL: Stoelting.
- Gómez-Ansón, B., Alegret, M., Munoz, E., Sainz, A., Monte, G. C., & Tolosa, E. (2007). Decreased frontal choline and neuropsychological performance in preclinical Huntington disease. *Neurology*, *68*, 906–910.
- Grober, E., Lipton, R. B., Hall, C., & Crystal, G. (2000). Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology*, *54*, 827–832.
- Guy, W. (1976). *ECDEU assessment manual for psychopharmacology*. Washington, DC: U.S. Department for Health, Education, and Welfare.
- Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology*, *32*, 50–55.
- Ho, A. K., Sahakian, B. J., Brown, R. G., Barker, R. A., Hodges, J. R., Ané, M. N., ... NEST-HD Consortium. (2003). Profile of cognitive progression in early Huntington's disease. *Neurology*, *61*, 1702–1706.
- Hoops, S., Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Xie, S. X., Stern, M. B., & Weintraub, D. (2009). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson's disease. *Neurology*, *73*, 1738–1745.
- Huntington Study Group. (1996). Unified Huntington's Disease Rating Scale: Reliability and consistency. *Movement Disorders*, *11*, 136–142.
- Huntington's Disease Collaborative Research Group. (1993). A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*, *72*, 971–983.
- Julien, C. L., Thompson, J. C., Wild, S., Yardumian, P., Snowden, J. S., Turner, G., & Craufurd, D. (2007). Psychiatric disorders in preclinical Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *78*, 939–943.

- Kasten, M., Bruggemann, N., Schmidt, A., & Klein, C. (2010). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*, *75*, 478.
- Klempíř, J., Klempířová, O., Špačková, N., Židovská, J., & Roth, J. (2006). Unified Huntington's disease rating scale: Clinical practice and a critical approach. *Functional Neurology*, *21*, 217–221.
- Košč, M., & Novák, J. (1997). *Rey-Osterriethova komplexní figura [Rey-Osterrieth Complex Figure Test]*. Brno, Czech Republic: Psychodiagnostika.
- Lange, K. W., Sahakian, B. J., Quinn, N. P., Marsden, C. D., & Robbins, T. W. (1995). Comparison of executive and visuospatial memory function in Huntington's disease and dementia of Alzheimer type matched for degree of dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *58*, 598–606.
- Lemiere, J., Decruyenaere, M., Evers-Kiebooms, G., Vandenbussche, E., & Dom, R. (2002). Longitudinal study evaluating neuropsychological changes in so-called asymptomatic carriers of the Huntington's disease mutation after 1 year. *Acta Neurologica Scandinavica*, *106*, 131–141.
- Lemiere, J., Decruyenaere, M., Evers-Kiebooms, G., Vandenbussche, E., & Dom, R. (2004). Cognitive changes in patients with Huntington's disease (HD) and asymptomatic carriers of the HD mutation—a longitudinal follow-up study. *Journal of Neurology*, *251*, 935–942.
- Mahant, N., McCusker, E. A., Byth, K., Graham, S., & Huntington Study Group. (2003). Huntington's disease: Clinical correlates of disability and progression. *Neurology*, *61*, 1085–1092.
- Meyers, J. E., & Meyers, K. R. (1995). *RCFT: Rey Complex Figure Test and recognition trial: Professional manual*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources.
- Mickes, L., Jacobson, M., Peavy, G., Wixted, J. T., Lessig, S., Goldstein, J. L., & Corey-Bloom, J. (2010). A comparison of two brief screening measures of cognitive impairment in Huntington's disease. *Movement Disorders*, *25*, 2229–2233.
- Mitchell, A. J. (2009). A meta-analysis of the accuracy of the Mini-Mental State Examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Journal of Psychiatry Research*, *43*, 411–431.
- Mitrushina, M., Boone, K. B., Razani, J., & D'Elia, L. F. (2005). *Handbook of normative data for neuropsychological assessment*. New York, NY: Oxford University Press.
- Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale, designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry*, *134*, 382–389.
- 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.
- Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Have, T. T., Colcher, A., Horn, S. S., ... Weintraub, D. (2009). Montreal Cognitive Assessment performance in patients with Parkinson's disease with 'normal' global cognition according to Mini-Mental State Examination score. *Journal of the American Geriatrics Society*, *57*, 304–308.
- Nunnally, J. C., & Bernstein, I. H. (1994). *Psychometric theory*. New York, NY: McGraw-Hill.
- Paulsen, J. S., Hayden, M., Stout, J. C., Langbehn, D. R., Aylward, E., Ross, C. A., ... Predict-HD Investigators of the Huntington Study Group. (2006). Preparing for preventive clinical trials: The Predict-HD study. *Archives of Neurology*, *63*, 883–890.
- Peavy, G. M., Jacobson, M. W., Goldstein, J. L., Hamilton, J. M., Kane, A., Gamst, A. C., ... Corey-Bloom, J. (2010). Cognitive and functional decline in Huntington's disease: Dementia criteria revisited. *Movement Disorders*, *25*, 1163–1169.
- Peinemann, A., Schuller, S., Pohl, C., Jahn, T., Weindl, A., & Kassubek, J. (2005). Executive dysfunction in early stages of Huntington's disease is associated with striatal and insular atrophy: A neuropsychological and voxel-based morphometric study. *Journal of the Neurological Sciences*, *239*, 11–19.
- Preiss, M., Rodriguez, M., Kawaciuková, R., & Laing, H. (2007). *Neuropsychologická baterie Psychiatrického centra Praha [Neuropsychological Battery of Prague Psychiatric Center: Clinical assessment of basic cognitive functions.]*. Praha, Czech Republic: Psychiatrické centrum Praha.
- Robins Wahlin, T. B., Lundin, A., & Dear, K. (2007). Early cognitive deficits in Swedish gene carriers of Huntington's disease. *Neuropsychology*, *21*, 31–44.
- Rodrigues, G. R., Souza, C. P., Cetlin, R. S., de Oliveira, D. S., Pena-Pereira, M., Ujikawa, L. T., ... Tumas, V. (2009). Use of the frontal assessment battery in evaluating executive dysfunction in patients with Huntington's disease. *Journal of Neurology*, *256*, 1809–1815.
- Rothlind, J. C., & Brandt, J. (1993). A brief assessment of frontal and subcortical functions in dementia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *5*, 73–77.
- Smith, A. (2002). *Symbol Digit Modalities Test*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- Snowden, J. S., Craufurd, D., Thompson, J., & Neary, D. (2002). Psychomotor, executive, and memory function in preclinical Huntington's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *24*, 133–145.
- Starkstein, S. E., Brandt, J., Folstein, S., Strauss, M., Berthier, M. L., Pearlson, G. D., ... Folstein, M. (1988). Neuropsychological and neuroradiological correlates in Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *51*, 1259–1263.
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. New York, NY: Oxford University Press.
- Tombaugh, T. N., & McIntyre, N. J. (1992). The Mini-Mental State Examination: A comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society*, *40*, 922–935.
- Verny, C., Allain, P., Prudean, A., Malinge, M. C., Gohier, B., Scherer, C., ... Gall, D. (2007). Cognitive changes in asymptomatic carriers of the Huntington disease mutation gene. *European Journal of Neurology*, *14*, 1344–1350.
- Videnovic, A., Bernard, B., Fan, W., Jaglin, J., Leurgans, S., & Shannon, K. M. (2010). The Montreal Cognitive Assessment as a screening tool for cognitive dysfunction in Huntington's disease. *Movement Disorders*, *25*, 401–404.
- Vonsattel, J. P., Meyers, R. H., Stevens, T. J., Ferrante, R. J., Bird, E. D., & Richardson, E. P., Jr. (1985). Neuropathological classification of Huntington's disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *44*, 559–577.
- Ward, J., Sheppard, J. M., Shpritz, B., Margolis, R. L., Rosenblatt, A., & Brandt, J. (2006). A four-year prospective study of cognitive functioning in Huntington's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *12*, 445–454.
- Wind, A. W., Schillevis, F. G., Van Staveren, G., Scholten, R. P., Jonker, C., & Van Eijk, J. T. (1997). Limitations of the Mini-Mental State Examination in diagnosing dementia in general practice. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *12*, 101–108.
- Zadikoff, C., Tang-Wai, D. F., Thomsen, T., de Bie, R. M., Wadia, P., Miyasaki, J., ... Marras, C. (2008). A comparison of the Mini Mental State Exam to the Montreal cognitive assessment in identifying cognitive deficits in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *23*, 297–299.
- Zakzanis, K. K. (1998). The subcortical dementia of Huntington's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *20*, 565–578.

Czech Version of the Trail Making Test: Normative Data and Clinical Utility

Ondrej Bezdicek^{1,*}, Ladislav Motak^{2,3}, Bradley N. Axelrod⁴, Marek Preiss⁵, Tomas Nikolai¹,
Martin Vyhnalek^{6,7}, Amir Poreh⁸, Evzen Ruzicka¹

¹*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*

²*Université de Lyon, Lyon, France*

³*IFSTAR, LESCOT, Bron, France*

⁴*John D. Dingell Department of Veterans Affairs Medical Center, Detroit, MI, USA*

⁵*Prague Psychiatric Center, 3rd Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic*

⁶*Memory Disorders Clinic, Department of Neurology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic*

⁷*International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital Brno, Czech Republic*

⁸*Cleveland State University, Cleveland, OH, USA*

*Corresponding author at: Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience, Charles University in Prague, First Faculty of Medicine and General University Hospital in Prague, Kateřinská 30, 128 21 Praha 2, Czech Republic. Tel.: +420-224-965-524/+420-731-478-794; fax: +420-224-922-678.

E-mail address: ondrejb@yahoo.com

Accepted 30 August 2012

Abstract

The Trail Making Test (TMT) comprises two psychomotor tasks that measure a wide range of visual-perceptual and executive functions. The purpose of this study was to provide Czech normative data and to examine the relationship between derived TMT indices and demographic variables. The TMT was administered to 421 healthy adults. Two clinical groups ($n = 126$) were evaluated to investigate the clinical utility of the TMT-derived scores: amnesic mild cognitive impairment ($n = 90$) and Alzheimer's disease ($n = 36$). Statistical analyses showed that age and education, but not gender, were significantly associated with TMT completion times and derived scores. Of all the indices, only the TMT ratio score was insensitive to age. We present normative values for the Czech version of the TMT, providing a reference for measuring individual performance in native Czech speakers. Moreover, we found that accuracy on the TMT was improved with the attenuation of age.

Keywords: Trail Making Test; Czech; amnesic mild cognitive impairment; Alzheimer's disease; normative data

Introduction

The Trail Making Test (TMT) is ranked 3 of the 40 most frequently used neuropsychological instruments in clinical practice in North America (Rabin, Barr, & Burton, 2005). The TMT consists of two parts, Part A and Part B (TMT-A and TMT-B). In TMT-A, the subject is instructed to connect 25 digits randomly distributed on a sheet of paper as quickly as possible by drawing lines between them in increasing order. In TMT-B, the task is to alternate in ascending and alphabetical order between both numbers and letters (e.g., 1–A–2–B, etc.). Based on the (Reitan & Wolfson, 1993) administration procedure, two scores are obtained that reflect the total time (in s) for task completion for both TMT-A and TMT-B. TMT-A is considered as a measure of psychomotor speed and visual attention, whereas TMT-B is considered as a measure of executive control, more specifically cognitive flexibility (Jacobson et al., 2011; Kortte, Horner, & Windham, 2002) and set shifting (Arbuthnott & Frank, 2000).

The TMT is considered to be sensitive to many dysfunctions in both adults and children (Reitan & Wolfson, 2004). For example, it is sensitive to cognitive deficits following the subarachnoid hemorrhage (Haug et al., 2007; Ogden, Mee, & Henning, 1993; Orbo et al., 2008) and Alzheimer's disease (AD; Amieva et al., 1998; Cahn et al., 1995; Chen et al., 2000;

Lafleche & Albert, 1995). However, there may be some limitations to its clinical utility. Although the TMT-B can differentiate executive dysfunction between different neuropsychiatric conditions (e.g., Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy [Pillon et al., 1995]), neither the TMT-A nor the TMT-B can discriminate between the executive deficits of AD and vascular dementia (Barr, Benedict, Tune, & Brandt, 2004). This non-specificity of the TMT may be due to its scoring method, which implicitly combines the cognitive processes of processing speed, visual scanning, and cognitive flexibility.

Two other TMT scoring methods were developed (Lamberty & Axelrod, 2006) that allow for the measurement of executive control and set shifting in a manner that is independent of psychomotor speed and visual scanning. One method is the TMT difference score where the total time to complete TMT-A is subtracted from the total time to complete TMT-B (TMT-B – A; subtraction of TMT-A from TMT-B; Heaton, Nelson, Thompson, Burks, & Franklin, 1985). The other scoring method (Golden, Osmon, Moses, & Berg, 1981), the TMT ratio score, derives a ratio between the total time to task completion for TMT-B and TMT-A (TMT-B/A; TMT-B completion time divided by TMT-A completion time). A ratio score of <2.0 indicates relative impairment on TMT-A, whereas a ratio score of >3.0 indicates relative impairment on TMT-B. Prior research has provided inconsistent findings with regard to the relationship between the TMT-B/A ratio score, with some suggesting that there is no relationship (Horton & Roberts, 2001; Lamberty & Axelrod, 2006; Lamberty, Putnam, Chatel, Bielauskas, & Adams, 1994) and one indicating a relationship between age and education, especially in advanced age groups (Drane, Yuspeh, Huthwaite, & Klingler, 2002).

The interpretation of TMT performance is based on those normative variables that affect performance, which are stratified by age, education, intellectual ability, and ethnicity (Abe et al., 2004; Bornstein & Suga, 1988; Drane et al., 2002; Hester, Kinsella, Ong, & McGregor, 2005; Rasmusson et al., 1998; Soukup, Ingram, Grady, & Schiess, 1998; Tombaugh, 2004; Zalonis et al., 2008). Consequently, normative data across different countries are not equivalent. Therefore, the basis of normative comparisons for different populations should be derived from the culture in which they were obtained (Fernández & Marcopulos, 2008). Creating normative data for the TMT Czech version could help establish cultural-specific data thereby minimizing the interpretive impact of misapplying non-cultural-specific normative information (Manly, 2008; van de Vijver & Tanzer, 2004).

The principal goals of this study were to (a) provide normative data for the TMT in the Czech population stratified by age and education (Drane et al., 2002; Hester et al., 2005; Preiss & Preiss, 2006; Preiss, Rodriguez, Kawaciukowa, & Laing, 2007; Tombaugh, 2004; Zalonis et al., 2008), (b) determine if the TMT ratio score can better differentiate between different clinical groups than time to task completion (Arbuthnott & Frank, 2000; Lamberty et al., 1994; Lamberty & Axelrod, 2006; Martin, Hoffman, & Donders, 2003), (c) test whether the TMT ratio score is relatively resistant to demographic influences in various clinical neuropsychiatric groups (Lamberty & Axelrod, 2006), and (d) create a basis for cross-cultural comparison with existing normative studies from Western cultures (Fernández & Marcopulos, 2008).

Methods

Participants

The study enrolled a healthy control group and two clinical cohorts. The control group (Ctrl) consisted of 421 healthy subjects (161 men and 260 women; Table 1) who we recruited from community-dwelling volunteers. All were required to have no history of brain damage, psychiatric illness, chronic drug or alcohol abuse, or any medical illness that could affect neurocognitive function. Objective cognitive abilities were within normal limits (i.e., not more than 1 *SD* below age- and education-adjusted normative values in neuropsychological testing), and there were no reports of subjective memory complaints in the healthy control cohort.

The first clinical cohort consisted of 90 subjects (42 men and 48 women) diagnosed with amnesic mild cognitive impairment (aMCI) according to Petersen's criteria (2000) with memory test scores of -1.5 *SD*. The second clinical cohort comprised 36 subjects (8 men and 28 women) with probable AD according to the McKhann and colleagues criteria (1984). All patients with aMCI and probable AD underwent a standard examination protocol including magnetic resonance imaging, neurological, medical, and laboratory evaluation, a semi-structured clinical neuropsychological interview, and a neuropsychological test battery sensitive in detecting aMCI (Hort et al., 2007; Laczó et al., 2011, 2009).

Materials

We administered the paper–pencil versions of TMT-A and TMT-B to all study participants. Subjects were required to use a pencil to connect, with a line in proper ascending order, 25 encircled Arabic numerals that were randomly arranged on an A4 page (21 × 29 cm). For TMT-B, subjects connected stimuli that consisted of 25 encircled Arabic numerals and Latin letters in alternating order from A to K (not L in the Czech version). In Czech orthography, there is a “CH” digraph, a pair of characters

Table 1. Basic participant characteristics, including demographic factors, RAVLT scores, and also performance on TMT-A, TMT-B, and derived TMT scores (B – A, difference; B/A, ratio)

Variables	Ctrl (<i>n</i> = 421)		AD (<i>n</i> = 36)		aMCI (<i>n</i> = 90)	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Gender ratio (men/women)	161/261*		8/28*		43/50	
Age (years)	47.69 ^a	17.28	75.06 ^b	7.16	72.72 ^b	9.28
Education (years)	14.18 ^a	3.31	11.78 ^c	2.80	13.87 ^a	3.29
RAVLT	53.82 ^a	10.24	20.75 ^c	7.56	30.85 ^d	8.78
TMT-A (s)	32.85 ^{a,c}	0.62	107.92 ^b	118.15	50.91 ^c	51.45
TMT-B (s)	81.59 ^a	2.16	368.33 ^b	147.61	222.67 ^c	151.95
B – A (s)	48.74 ^a	1.86	260.42 ^{b,c}	138.42	171.75 ^{c,d}	137.50
B/A	2.54 ^{a,c}	0.05	4.82 ^{b,c}	2.71	4.71 ^{b,c}	2.57

Notes: Groups: Ctrl = healthy controls; AD = Alzheimer's disease; aMCI = amnesic mild cognitive impairment. RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test Czech version, sum of Trial 1 + 2 + 3 + 4 + 5 (Preiss et al., 2007); TMT = Trail Making Test Czech version (Preiss et al., 2007); *M* = mean (expected mean for TMT-related variables, based on the following theoretical values of covariates: $M_{\text{age}} = 52.44$, $M_{\text{education}} = 13.99$, $M_{\text{RAVLT}} = 45.39$); *SD* = standard deviation. Different alphabets across one line indicate significantly different mean values (TMT-related superscripts relate to statistical treatments performed on transformed data).

*All $\chi^2(1) > 11.11$, all $p \leq .001$.

used to write one phoneme (a distinct consonant /x/ in the International Phonetic Alphabet, e.g., “prach” [prax] “dust”) that does not correspond to the normal values of the two characters combined (the Czech alphabet and a tabular, letter-by-letter comparison with the English alphabet, can be sent on request). This digraph is considered an individual letter, has its own place in the alphabet (after “H” and before “I”), and cannot be separated into constituent graphemes. The Czech version of the TMT is based on the original format of the English version (Preiss & Preiss, 2006; Reitan & Wolfson, 1993; U.S. War Department, Adjutant General's Office, 1944) and is part of the neuropsychological battery of the Prague Psychiatric Center (Preiss et al., 2007).

Procedure

All participants were instructed in the aims and procedures of the study, provided signed, informed consent, and completed a neuropsychological test battery. The study was approved by the local medical ethics committee. Healthy volunteers completed a neuropsychological test battery administered according to the standardized test procedures. The TMT was administered in a standardized manner as part of the neuropsychological evaluation and provided sufficient motivation and effort. The administration of the TMT followed the procedures outlined in Strauss, Sherman, and Spreen (2006, p. 656). The total score for TMT-A and TMT-B were measured as the total time in seconds required to complete both tasks (e.g., summation of total completion time of A and then separately of B). If subjects made an error(s), the examiner immediately called it to their attention, and then they had to proceed from the point at which the mistake occurred. Time did not stop during errors and correction of errors (Preiss et al., 2007; Strauss, Sherman, and Spreen, 2006), and errors therefore were reflected in the total completion time rather than as a separate index (Reitan & Wolfson, 1993). We computed mean total completion time (in s) for the TMT-A and TMT-B, and we derived the difference (TMT-B – A) and ratio (TMT-B/A) scores. Subjects also completed the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), Beck Depression Inventory-Second Edition (BDI-II), and the 15-Item Geriatric Depression Scale (GDS-15). The tests were administered and scored following manualized instructions (Beck, Steer, & Brown 1996; Schmidt, 2004; Sheikh & Yesavage, 1986).

Statistical Analyses

Pearson's correlation coefficients were used to describe the strength and direction of the linear relationships between the TMT and demographic variables (age and education). As these variables were significantly correlated with TMT performance, they were used as covariates in the initial data analyses. Analyses of variance (ANOVA) and covariance (ANCOVA) models were applied to evaluate differences among the groups. Significant findings were followed with *post hoc* analyses using Tukey's HSD. Multiple comparisons were adjusted using the Sidak correction method. Effect sizes were reported as partial eta squared (η^2). In accordance with prior studies (Martin et al., 2003; Stuss et al., 2001), all TMT-related variables showed a positive skew and were submitted to logarithmic transformation (\log_{10}) prior to all analyses. However, to facilitate the comprehension of results, all values presented in the tables remain in standard, non-transformed units (Mitrushina, Boone,

Razani, & D’Elia, 2005). In the case of ANCOVA, the expected means and *p*-values are reported, and they are based on theoretical mean values of all considered covariates. The α -level was set at 0.05. All presented analyses were performed using IBM SPSS Statistics software (Version 19.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

Psychometric Properties of the Normative Sample

Demographic data for the Czech normative sample are presented in Table 1. As age was significantly correlated with all TMT indices (TMT-A, *n* = 420, *r* = .40, *p* < .001; TMT-B, *n* = 420, *r* = .46, *p* < .001; TMT-B – A, *n* = 420, *r* = .38, *p* < .001; TMT-B/A, *n* = 420, *r* = .24, *p* < .001), accounting for 16%, 21%, 11%, and 5% of variance, respectively (Table 2), participants were assigned to seven different age-groups that each spanned 10 years. Education was also correlated with TMT scores (Horton & Roberts, 2001; Lamberty et al., 1994; TMT-A, *n* = 420, *r* = –.17, *p* < .001; TMT-B, *n* = 420, *r* = –.26, *p* < .001; TMT-B – A, *n* = 420, *r* = –.19, *p* < .001; TMT-B/A, *n* = 420, *r* = –.20, *p* < .001), accounting for TMT performance to a lesser extent than age (3%, 7%, 3% and 4%, respectively, Table 2). Education was dichotomized into two levels (≤ 12 years vs. ≥ 13 years) and was taken into account in further analyses.

A 2 × 7 ANOVA with education and age as the between-subject factor was performed separately on all TMT scores and revealed that participants with ≥ 13 years of education had shorter completion times (TMT-A and TMT-B) and lower composite scores (TMT-B – A and TMT-B/A) than participants with ≤ 12 years of education. Regarding age, it appeared that both TMT-A and TMT-B completion times were longer in participants of ≥ 55 years (Table 3), whereas there was no significant difference on either the TMT-B – A or TMT-B/A scores. The lack of any significant interaction indicated that the impact of education remains relatively constant, irrespective of participant’s age. Normative data sampled in 10-year intervals for all four TMT-related indicators in a population of Czech native speakers, including the 95% confidence intervals, are presented in Table 3. The final prediction equations resulting from a regression-based approach (e.g., Uttil, 2002) are available in Appendix.

TMT Clinical Utility

ANCOVAs were performed to explore the clinical utility of the TMT. Although we were interested in the effect of group status (Ctrl vs. AD vs. aMCI) on TMT performance, the latter was significantly correlated with age (*n* = 547, *r* = .27 to .53,

Table 2. Main and interaction effects of ANOVA (*F*-values, preceded by corresponding degrees of freedom) performed on all TMT scores

Effect	<i>df</i> 1, <i>df</i> 2	TMT-A	TMT-B	TMT-B – A	TMT-B/A
Age	6,405	15.71***	5.61***	1.59	1.17
Education	1,405	30.57***	55.34***	39.59***	11.71***
Age × Education	6,405	1.11	1.46	0.58	0.73

Notes: TMT = Trial Making Test; *df* = degrees of freedom.
 ****p* < .001.

Table 3. Demographic characteristics of the normative sample and age-adjusted normative data for all four TMT-related indicators in a population of Czech native speakers

Age (years)	<i>n</i>	Age		Education		Gender		TMT-A			TMT-B			TMT-B – A			TMT-B/A		
		<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	Men	Women	<i>M</i>	<i>SD</i>	95% CI	<i>M</i>	<i>SD</i>	95% CI	<i>M</i>	<i>SD</i>	95% CI	<i>M</i>	<i>SD</i>	95% CI
20–24	35	21.86	1.44	14.43	2.39	15	20	27.74	10.45	24–31	67.09	37.42	54–80	39.34	30.60	29–50	2.41	0.81	2.13–2.69
25–34	95	29.53	2.78	15.18	4.09	49	46	28.20	9.93	26–30	72.31	34.00	65–79	44.28	29.88	38–50	2.66	1.00	2.46–2.89
35–44	56	38.70	2.92	13.71	2.82	25	31	27.21	7.13	25–29	70.57	26.55	63–78	43.36	25.21	37–50	2.67	1.01	2.40–2.94
45–54	71	49.28	2.79	14.04	3.40	26	45	32.38	9.70	30–35	83.41	53.46	71–96	51.03	47.67	40–62	2.53	1.02	2.29–2.77
55–64	79	59.58	2.84	13.66	3.19	21	58	35.56	13.23	33–39	88.44	54.00	76–101	52.89	46.83	42–63	2.50	0.95	2.29–2.72
65–74	64	69.25	2.87	13.95	2.87	21	43	40.27	12.39	37–43	90.44	35.29	82–99	50.17	33.16	42–58	2.36	0.92	2.13–2.56
75–84	19	79.11	2.60	13.32	2.61	4	15	46.79	20.88	36–58	115.74	54.56	86–146	68.95	45.57	44–93	2.53	0.84	2.15–2.91
Total sample	421	47.62	17.25	14.18	3.32	161	260	32.85	12.75	32–34	81.56	44.39	77–86	48.71	38.28	45–52	2.54	0.96	2.45–2.63

Notes: *n* = number; *M* = mean; *SD* = standard deviation; CI = confidence interval.

$p < .001$), education ($n = 547$, $r = -.20$ to $-.30$, $p < .001$), and RAVLT ($n = 547$, $r = -.46$ to $-.69$, $p < .001$) (Table 4). To determine whether the GDS-15 depression symptom severity total score should be included as a covariate (the ANCOVA), we correlated it with TMT performance. The GDS-15 scores did not correlate with any of the TMT-related scores ($n = 126$, all $r \leq .01$, all $p > .88$). There was a positive but only weak correlation between the BDI-II and the TMT-related scores ($n = 421$, all $r \leq .19$, all $p < .04$), and thus depression-related scores were not included in further analyses.

Comparisons were performed among the Ctrl, AD and aMCI groups to examine if there were group differences on TMT performance. Of note, the proportion of females was higher in both the Ctrl and AD groups (in both groups, $\chi^2 \geq 11.11$, $p < .001$). Yet, as gender did not impact any TMT indices, we collapsed it across all of the following analyses.

As can be seen in Table 4, a series of one-way ANCOVAs revealed that TMT scores differed between the Ctrl group and both the AD and aMCI groups. We provided a set of concrete cutoff scores to indicate cognitive deficit in the next section. However, the performance between the Ctrl and AD groups on TMT-A did not significantly differ.

Receiver Operating Characteristic Analyses

In order to provide cutoff scores useful in the clinical neuropsychological setting, receiver operating characteristic (ROC) analyses were performed on 30 healthy participants matched to 30 AD and 30 aMCI patients, so as to control for the effect of both age and education. The main sample characteristics are detailed in Table 5.

The ROC analyses (Table 6) resulted in robust cutoff scores between Ctrl and AD groups, and somewhat less robust but still acceptably accurate cutoff scores between the Ctrl and aMCI groups. More precisely, the TMT-B appeared to be the most accurate indicator (area under curve, AUC = 0.93) for differentiating between the Ctrl and AD groups and TMT-B/A for differentiating (AUC = 0.79) between Ctrl and aMCI. Thus, TMT performance appeared to be a reliable indicator of AD and aMCI diagnoses with respect to healthy controls. Moreover, TMT-A appears to be an acceptably accurate indicator for differentiating between the AD and aMCI groups (AUC = 0.80). In sum, TMT performance allowed for reliable distinction between healthy controls and both AD and/or aMCI pathologies.

Table 4. Effects of clinical groups on age, education, RAVLT and TMT scores

Variables	Ctrl ($n = 421$)		AD ($n = 36$)		aMCI ($n = 90$)		F	$df1, df2$
	M	SD	M	SD	M	SD		
Age	47.69 ^a	17.28	75.06 ^b	7.16	72.72 ^b	9.28	132.13***	2, 548
Education	14.18 ^a	3.31	11.78 ^{a,b}	2.80	13.87 ^b	3.28	9.00***	2, 548
RAVLT	53.82 ^a	10.24	20.75 ^b	7.56	30.85 ^c	8.78	352.02***	2, 548
TMT-A	37.26 ^a	2.12	89.14 ^b	7.73	38.20 ^a	4.98	23.79***	2, 545
TMT-B	95.90 ^a	4.40	302.44 ^b	16.07	183.29 ^c	10.35	36.24***	2, 545
TMT-B – A	58.64 ^a	4.03	213.30 ^b	14.70	145.09 ^c	9.47	48.22***	2, 545
TMT-B/A	2.67 ^a	0.08	4.11 ^b	0.30	4.39 ^b	0.19	26.64***	2, 545

Notes: M = mean (expected value for ANCOVA); SD = standard deviation (expected value for ANCOVA); F = effect of clinical group; df = degrees of freedom. Ctrl = Healthy Control; AD = Alzheimer's disease; aMCI = amnesic mild cognitive impairment; RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test. One-way ANOVA were performed for age, education and RAVLT, whereas one-way ANCOVA (with age, education, and RAVLT as covariates) were performed for TMT scores. Different superscripts in one line indicate significantly differing means in *post hoc* analyses.

*** $p < .001$.

Table 5. Main characteristics and TMT performance of matched Ctrl, AD, and aMCI samples

Variable	Ctrl ($n = 30$)		AD ($n = 30$)		aMCI ($n = 30$)		F	$df1, df2$	p -value
	M	SD	M	SD	M	SD			
Age	73.43	3.44	73.83	5.31	73.90	5.12	0.09	2, 89	.92
Education	12.53	1.17	12.03	2.92	11.93	1.02	0.85	2, 89	.43
TMT-B	93.83	43.25	370.33	149.83	243.27	162.08			
TMT-B – A	52.17	34.65	256.03	144.125	187.80	150.35			
TMT-B/A	2.30	0.65	4.79	2.94	5.47	3.18			

Notes: M = mean; SD = standard deviation; F = effect of clinical group; df = degrees of freedom; Ctrl = Healthy Control; AD = Alzheimer's disease; aMCI = amnesic mild cognitive impairment; TMT = Trail Making Test.

Table 6. Optimal cutoff scores among Ctrl, AD, and aMCI groups and their overall accuracy in respect of TMT-B, TMT-B – A, and TMT-B/A scores

	Ctrl versus AD	Ctrl versus aMCI	AD versus aMCI
TMT-B			
Optimal cutoff	135/136	111/112	×
Overall accuracy	0.92	0.80	0.50
TMT-B – A			
Optimal cutoff	96/97	75/76	×
Overall accuracy	0.90	0.82	0.50
TMT-B/A			
Optimal cutoff	2.78/2.79	3.48/3.49	×
Overall accuracy	0.85	0.87	0.52

Notes: Ctrl = Healthy Control; AD = Alzheimer's disease; aMCI = amnesic mild cognitive impairment; TMT = Trail Making Test.

Of note, the discriminant ability of all TMT performance scores between the AD and aMCI groups was very low (overall accuracy ≤ 0.52). Therefore, although TMT performance allowed for reliable distinction between healthy controls and both AD and/or aMCI pathologies, it did not allow for the same between AD and aMCI.

Discussion

Our results demonstrated that the influence of demographic variables on TMT-A and TMT-B performance using a Czech version of the TMT is comparable with prior research (Amodio et al., 2002; Drane et al., 2002; Hester et al., 2005; Horton & Roberts, 2001; Sherrill-Pattison, Donders, & Thompson, 2000; Zalonis et al., 2008). Demographic variables, specifically age and education, accounted for a significant amount of variance in both TMT-A and TMT-B performance in our healthy, adult sample from the Czech population. As we have shown, younger participants needed less time to complete the test than older participants, regardless of education level.

Analysis of the TMT-derived scores showed that the TMT-B/A ratio score was insensitive to age, a finding supported by other studies (Horton & Roberts, 2001; Lamberty et al., 1994). Moreover, education correlated with the TMT-B/A ratio and TMT-B – A difference scores, but the practical influence of education on TMT performance was rather low. Gender did not significantly correlate with TMT scores, a finding in accordance with previous studies (Lucas et al., 2005; Tombaugh, 2004) and partially in agreement with studies emphasizing its minimal but significant influence (Hester et al., 2005; Ivnik, Malec, Smith, & Tangalos, 1996; Lannoo & Vingerhoets, 1997; Mitrushina et al., 2005; Yeudall, Reddon, Gill, & Stefanyk, 1987).

This study provided age-corrected TMT and regression-based normative values (Appendix) for the Czech version of the TMT, which uses Arabic numbers and differs slightly from the English version. Fernández and Marcopulos (2008) argued that cultural differences between versions of the TMT make it imperative to use normative data collected for the respective test. In support of this argument, we observed that the Czech TMT-B data (Bezdicek et al., 2012) are inconsistent with the most comprehensive TMT data generated to date (Tombaugh, 2004). More precisely, it appeared that the Czech TMT-B completion times were significantly longer in all but the 65–74-year age group, even when we applied the Sidak correction for multiple comparisons. Given that this cannot be explained by differences in education, our study further stresses the need for culturally adjusted normative TMT data. Using non-culturally adjusted TMT normative data could possibly lead to critical diagnostic errors and inaccurate treatment recommendations.

Mitrushina and colleagues (2005, p. 70) outlined the following seven guidelines for future normative TMT studies: (1) sample size of at least 50 subjects per group, (2) description of sample composition including exclusionary criteria and demographic characteristics, (3–5) presentation of data by age intervals, IQ, and education levels, and (6) presentation of mean and standard deviation for total TMT-A and TMT-B time in seconds. Normative data from the present study did not precisely meet all of the guidelines suggested by Mitrushina, particularly with regard to the sample size and the presentation of data by IQ. Our sample consisted of a small number of individuals over 75 years of age ($n = 9$) with an education level of ≤ 12 years. Normative data for individuals over 85 years of age and IQ values for all age groups were unavailable in our study. However, these limitations can be compensated by the fact that this is the first broad, normative study on the Czech version of the TMT. The educational data were complete (Criterion 5), which is a variable that is highly correlated with IQ (Tombaugh, 2004). Considering Criterion 1, our study consisted of only two age groups (20–24 and ≥ 75 years) that fail to meet the criterion. Individuals of advanced age (in the present study, ≥ 75 years) with less education required more time to complete TMT-B; therefore, cautious interpretation of the results is warranted due to the restricted sample size. We also

must take into account that the general level of education in the present study was high ($M = 14.18$ years, $SD = 3.31$), although the level of education in the Czech population is generally high in comparison with other countries. This may be related to the Czech educational system where this mean value depicts a general level of education (for comparison, see the levels in clinical groups which were quite similar, means ranging from 13.03 to 14.16 years, with the exception of AD, $M = 11.78$ years, $SD = 2.80$).

In exploring the diagnostic potential of the TMT indices, all but the TMT-A scores appeared to differentiate between controls and patients. The TMT-B time score and TMT-B – A differences scores were found to accurately differentiate both Ctrl and AD and Ctrl and aMCI, respectively. Based on ROC analyses, these scores thus can be viewed as clinical indicators of both AD and aMCI. Neither the TMT-A, TMT-B, nor the B – A difference or B/A ratio scores allowed differentiation between patient with probable AD and aMCI. In this respect, our data further highlight the importance of relying on performance profiles, rather than just psychometrically based single indices (Schretlen, Munro, Anthony, & Pearson, 2003).

In conclusion, the present study provided normative data for the Czech version of standard and derived TMT indices in young and elderly subjects. Our data will allow clinicians to evaluate individual TMT performance with greater precision, and importantly, attenuate the influence of age. Moreover, our data provide the basis for cross-cultural comparison with other normative TMT studies from Western and other cultures. Of importance, TMT indices, with the exception of TMT-A, may be useful clinical indicators in distinguishing AD and aMCI pathologies. A future direction for TMT research should concentrate on the comparison between large normative data across Western and non-Western countries, and study the non-equivalence of normative samples to specify more closely its sources.

Funding

The work was supported by grants from the Czech Ministry of Education (Research Program MSM0021620849, GAUK 251196 118410, and MSMT 1M0517) and by the European Regional Development Fund (Project FNUSA-ICRC CZ.1.05/1.1.00/02.0123).

Conflict of Interest

None declared.

Acknowledgements

The authors are grateful to Aaron Rulseh, MD, and Shawn M. McClintock, PhD, MSCS, for language revision and to anonymous reviewers for their comments on the manuscript.

Appendix

As both age and education were shown to have some effect on TMT performance, the following prediction equations included both variables. With available age and education level information, these equations can be used to determine the expected score of an individual. The corresponding standard error of estimate (SEE), a measure similar to the standard deviation, can be used to determine how far an individual score is from the expected value. Of note, the variance of TMT difference and ratio scores (B – A and B/A) is less explained by age and education (adjusted R^2 of 10% and 4%, respectively) than the variance of basic TMT scores (TMT-A and TMT-B; adjusted R^2 of 22% and 19%, respectively).

$$\text{TMT-A} = 27.040 + 0.420 \times \text{Age} - 0.185 \times \text{Education} \quad (\text{SEE} = 11.465); \quad R^2 = .22, \quad F(2, 419) = 61.50, \quad p < .001;$$

$$\text{TMT-B} = 95.280 + 0.272 \times \text{Age} - 0.316 \times \text{Education} \quad (\text{SEE} = 41.314); \quad R^2 = .19, \quad F(2, 419) = 49.68, \quad p < .001;$$

$$\text{TMT-B} - \text{A} = 477.529 + 0.124 \times \text{Age} - 0.278 \times \text{Education} \quad (\text{SEE} = 36.521); \quad R^2 = .10, \quad F(2, 419) = 23.38, \quad p < .001;$$

$$\text{TMT-B/A} = 3.524 - 0.090 \times \text{Age} - 0.207 \times \text{Education} \quad (\text{SEE} = 0.935); \quad R^2 = .04, \quad F(2, 419) = 10.34, \quad p < .001.$$

References

- Abe, M., Suzuki, K., Okada, K., Miura, R., Fujii, T., Etsuro, M., et al. (2004). Normative data on tests for frontal lobe functions: Trail Making Test, Verbal fluency, Wisconsin Card Sorting Test (Keio version). *No To Shinkei*, 56, 567–574.

- Amieva, H., Lafont, S., Auriacombe, S., Rainville, C., Orgogozo, J. M., Dartigues, J. F., et al. (1998). Analysis of error types in the trail making test evidences an inhibitory deficit in dementia of the Alzheimer type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20, 280–285. doi:10.1076/jcen.20.2.280.1161
- Amodio, P., Wenin, H., Del Piccolo, F., Mapelli, D., Montagnese, S., Pellegrini, A., et al. (2002). Variability of trail making test, symbol digit test and line trait test in normal people. A normative study taking into account age-dependent decline and sociobiological variables. *Aging Clinical and Experimental Research*, 14, 117–131.
- Arbuthnott, K., & Frank, J. (2000). Trail making test, part B as a measure of executive control: Validation using a set-switching paradigm. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22, 518–528. doi:10.1076/1380-3395(200008)22:4;1-0;FT518
- Barr, A., Benedict, R., Tune, L., & Brandt, J. (1992). Neuropsychological differentiation of Alzheimer's disease from vascular dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 7, 621–627. DOI: 10.1002/gps.930070903
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Beck Depression Inventory-II*. San Antonio, TX: Harcourt Brace.
- Bezdicek, O., Preiss, M., Motak, L., Axelrod, B. N., Nikolai, T., & Ruzicka, E. (2012). Czech version of the Trail Making Test normative data is not equivalent to the American version. *Fortieth Annual Meeting of the International Neuropsychological Society*, Montreal, 2012 (abstract 21).
- Bornstein, R. A., & Suga, L. G. (1988). Education level and neuropsychological performance in healthy elderly subjects. *Developmental Neuropsychology*, 4, 17–22. doi:10.1080/87565648809540386
- Cahn, D. A., Salmon, D. P., Butters, N., Wiederholt, W. C., Corey-Bloom, J., Edelstein, S. L., et al. (1995). Detection of dementia of the Alzheimer type in a population-based sample: Neuropsychological test performance. *Journal of the International Neuropsychology Society*, 1, 252–260. doi:10.1017/S1355617700000242
- Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S. H., Cauley, J. A., DeKosky, S. T., & Ganguli, M. (2000). Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology*, 55, 1847–1853.
- Drane, D. L., Yuspeh, R. L., Huthwaite, J. S., & Klingler, L. K. (2002). Demographic characteristics and normative observations for derived-trail making test indices. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 15, 39–43.
- Fernández, A. L., & Marcopulos, B. A. (2008). A comparison of normative data for the Trail Making Test from several countries: Equivalence of norms and considerations for interpretation. *Scandinavian Journal of Psychology*, 49, 239–246. doi:10.1111/j.1467-9450.2008.00637.x
- Golden, C. J., Osmon, D. C., Moses, J. A., & Berg, R. A. (1981). *Interpretation of the Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery*. New York: Grune & Stratton.
- Haug, T., Sorteberg, A., Sorteberg, W., Lindegaard, K. F., Lundar, T., & Finset, A. (2007). Cognitive outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: time course of recovery and relationship to clinical, radiological, and management parameters. *Neurosurgery*, 60, 649–656.
- Heaton, R. K., Nelson, L. M., Thompson, D. S., Burks, J. S., & Franklin, G. M. (1985). Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 53, 103–110. doi:10.1037//0022-006X.53.1.103
- Hester, R. L., Kinsella, G. J., Ong, B., & McGregor, J. (2005). Demographic influences on baseline and derived scores from the trail making test in healthy older Australian adults. *The Clinical Neuropsychologist*, 19, 45–54. doi:10.1080/13854040490524137
- Hort, J., Laczó, J., Vyhánek, M., Bojar, M., Bures, J., & Vlcek, K. (2007). Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 104, 4042–4047. doi:10.1073/pnas.0611314104
- Horton, A. M., Jr, & Roberts, C. (2001). Derived trail making test indices in a sample of substance abusers: Demographic effects. *International Journal of Neuroscience*, 111, 123–132. doi:10.3109/00207450108986557
- Ivnik, R. J., Malec, J. F., Smith, G. E., & Tangalos, E. G. (1996). Neuropsychological tests' norms above age 55: COWAT, BNT, MAE Token, WRAT-R Reading, AMNART, STROOP, TMT, and JLO. *The Clinical Neuropsychologist*, 10, 262–278. doi:10.1080/13854049608406689
- Jacobson, S. C., Blanchard, M., Connolly, C. C., Cannon, M., & Garavan, H. (2011). An fMRI investigation of a novel analogue to the Trail-Making Test. *Brain and Cognition*, 77, 60–70. doi:10.1016/j.bandc.2011.06.001
- Kortte, K. B., Hornor, M. D., & Windham, W. K. (2002). The trail making test, part B: Cognitive flexibility or ability to maintain set? *Applied Neuropsychology*, 9, 106–109. doi:10.1207/S15324826AN0902_5
- Laczó, J., Andel, R., Vlcek, K., Macoška, V., Vyhánek, M., Tolar, M., et al. (2011). Spatial Navigation and APOE in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Neurodegenerative Diseases*, 8, 169–177. doi:10.1159/000321581
- Laczó, J., Vlcek, K., Vyhánek, M., Vajnerová, O., Ort, M., Holmerová, I., et al. (2009). Spatial navigation testing discriminates two types of amnesic mild cognitive impairment. *Behavioral Brain Research*, 202, 252–259. doi:10.1016/j.bbr.2009.03.041
- Lafleche, G., & Albert, M. S. (1995). Executive function deficits in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 9, 313–320. doi:10.1037//0894-4105.9.3.313
- Lamberty, G., & Axelrod, B. (2006). Derived adult Trail Making Test indices. In A. Poreh (Ed.), *The quantified process approach to neuropsychological assessment* (pp. 161–173). New York and London: Taylor & Francis.
- Lamberty, G. J., Putnam, S. H., Chatel, D. M., Bielauskas, L. A., & Adams, K. M. (1994). Derived Trail Making Test indices: A preliminary report. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 7, 230–234.
- Lannoo, E., & Vingerhoets, G. (1997). Flemish normative data on common neuropsychological tests: Influence of age, education, and gender. *Psychologica Belgica*, 37, 141–155.
- Lucas, J. A., Ivnik, R. J., Smith, G. E., Ferman, T. J., Willis, F. B., Petersen, R. C., et al. (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, 243–269. doi:10.1080/13854040590945337
- Manly, J. (2008). Critical issues in cultural neuropsychology: Profit from diversity. *Neuropsychology Review*, 18, 179–183. doi:10.1007/s11065-008-9068-8
- Martin, T. A., Hoffman, N. M., & Donders, J. (2003). Clinical utility of the trail making test ratio score. *Applied Neuropsychology*, 10, 163–169. doi:10.1207/S15324826AN1003_05
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34, 939–944.
- Mitrushina, M., Boone, K. B., Razani, J., & D'Elia, L. F. (2005). *Handbook of normative data for neuropsychological assessment* (2nd ed.). New York: Oxford University Press.

- Ogden, J. A., Mee, E. W., & Henning, M. (1993). A prospective study of impairment of cognition and memory and recovery after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, *33*, 572–586.
- Orbo, M., Waterloo, K., Egge, A., Isaksen, J., Ingebrigtsen, T., & Romner, B. (2008). Predictors for cognitive impairment one year after surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurology*, *255*, 1770–1776.
- Petersen, R. C. (2000). Mild cognitive impairment: Transition between aging and Alzheimer's disease. *Neurologia*, *15*, 93–101.
- Pillon, B., Gouider-Khouja, N., Deweer, B., Vidailhet, M., Malapani, C., Dubois, B., et al. (1995). Neuropsychological pattern of striatonigral degeneration: Comparison with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *58*, 174–179. doi:10.1136/jnnp.58.2.174
- Preiss, M., & Preiss, J. (2006). *Test cestý [Trail making test. Manual in Czech]*. Bratislava: Psychodiagnostika.
- Preiss, M., Rodriguez, M., Kawaciukowa, R., & Laing, H. (2007). *Neuropsychologická baterie Psychiatrického centra Praha [Neuropsychological battery of Prague Psychiatric Center. Clinical Assessment of Basic Cognitive Functions]* (2nd ed.). Praha: Psychiatrické centrum Praha.
- Rabin, L.A., Barr, W. B., & Burton, L. A. (2005). Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: A survey of INS, NAN, and APA Division 40 members. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *20*, 33–65. doi:10.1016/j.acn.2004.02.005
- Rasmussen, D. X., Zonderman, A. B., Kawas, C., & Resnick, S. M. (1998). Effects of age and dementia on the trail making test. *The Clinical Neuropsychologist*, *12*, 169–178.
- Reitan, R. M., & Wolfson, D. (1993). *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery* (2nd ed.). Tucson, AZ: Neuropsychology Press.
- Reitan, R. M., & Wolfson, D. (2004). The Trail Making Test as an initial screening procedure for neuropsychological impairment in older children. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *19*, 281–288.
- Schmidt, M. (2004). *Rey Auditory Verbal Learning Test. A handbook* (2nd ed.). Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- 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. doi:10.1017/S1355617703960061
- Sheikh, J. I., & Yesavage, J. A. (1986). Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. *The Clinical Gerontologist*, *5*, 165–173.
- Sherrill-Pattison, S., Donders, J., & Thompson, E. (2000). Influence of demographic variables on neuropsychological test performance after traumatic brain injury. *The Clinical Neuropsychologist*, *14*, 496–503. doi:10.1076/clin.14.4.496.7196
- Soukup, V. M., Ingram, F., Grady, J. J., & Schiess, M. C. (1998). Trail Making Test: Issues in normative data selection. *Applied Neuropsychology*, *5*, 65–73. doi:10.1207/s15324826an0502_2
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). *A Compendium of Neuropsychological Tests. Administration, Norms, and Commentary*. (3rd ed.). New York: Oxford University Press.
- Stuss, D. T., Bisschop, S. M., Alexander, M. P., Levine, B., Katz, D., & Izukawa, D. (2001). The Trail Making Test: A study in focal lesion patients. *Psychological Assessment*, *13*, 230–239. doi:10.1037//1040-3590.13.2.230
- Tombaugh, T. N. (2004). Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *19*, 203–214. doi:10.1016/S0887-6177(03)00039-8
- U.S. War Department, Adjutant General's Office. (1944). *Army Individual Test Battery. Manual of directions and scoring*. Washington, DC: Author.
- Uttl, B. (2002). North American Adult Reading Test: Age norms, reliability, and validity. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *24* (8), 1123–1137.
- van de Vijver, F. J. R., & Tanzer, N. K. (2004). Bias and equivalence in cross-cultural assessment: An overview. *Revue européenne de psychologie appliquée*, *54*, 119–135.
- Yeudall, L. T., Reddon, J. R., Gill, D. M., & Stefanyk, W. O. (1987). Normative data for the Halstead-Reitan neuropsychological tests stratified by age and sex. *Journal of Clinical Psychology*, *43*, 346–367. doi:10.1002/1097-4679(198705)43:3<346::AID-JCLP2270430308>3.0.CO;2-Q
- Zalonis, I., Kararizou, E., Triantafyllou, N. I., Kapaki, E., Papageorgiou, S., Sgouropoulos, P., et al. (2008). A normative study of the trail making test A and B in Greek adults. *The Clinical Neuropsychologist*, *22*, 842–850. doi:10.1080/13854040701629301

This article was downloaded by: [John D Dingell Va Medical Center], [Review by Bradley N. Axelrod]

On: 30 December 2013, At: 06:50

Publisher: Routledge

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



Aging, Neuropsychology, and Cognition: A Journal on Normal and Dysfunctional Development

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.tandfonline.com/loi/nanc20>

Czech version of Rey Auditory Verbal Learning test: Normative data

Ondrej Bezdicek^a, Hana Stepankova^b, Ladislav Moták^c, Bradley N. Axelrod^d, John L. Woodard^e, Marek Preiss^b, Tomáš Nikolai^a, Evžen Růžička^a & Amir Poreh^f

^a Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic

^b Prague Psychiatric Center, Prague, Czech Republic

^c Université de Toulouse-Le Mirail, Laboratoire CLLE-LTC, UMR 5263 CNRS, Toulouse, France

^d John D. Dingell Department of Veterans Affairs Medical Center, Detroit, MI, USA

^e Wayne State University, Detroit, MI, USA

^f Cleveland State University, Cleveland, OH, USA

Published online: 17 Dec 2013.

To cite this article: Ondrej Bezdicek, Hana Stepankova, Ladislav Moták, Bradley N. Axelrod, John L. Woodard, Marek Preiss, Tomáš Nikolai, Evžen Růžička & Amir Poreh, Aging, Neuropsychology, and Cognition (2013): Czech version of Rey Auditory Verbal Learning test: Normative data, *Aging, Neuropsychology, and Cognition: A Journal on Normal and Dysfunctional Development*, DOI: [10.1080/13825585.2013.865699](https://doi.org/10.1080/13825585.2013.865699)

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/13825585.2013.865699>

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>

Czech version of Rey Auditory Verbal Learning test: Normative data

**Ondrej Bezdicek¹, Hana Stepankova², Ladislav Moták³,
Bradley N. Axelrod⁴, John L. Woodard⁵, Marek Preiss²,
Tomáš Nikolai¹, Evžen Růžička¹, and Amir Poreh⁶**

¹Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic

²Prague Psychiatric Center, Prague, Czech Republic

³Université de Toulouse-Le Mirail, Laboratoire CLLE-LTC, UMR 5263 CNRS, Toulouse, France

⁴John D. Dingell Department of Veterans Affairs Medical Center, Detroit, MI, USA

⁵Wayne State University, Detroit, MI, USA

⁶Cleveland State University, Cleveland, OH, USA

ABSTRACT

The present study provides normative data stratified by age for the Rey Auditory Verbal Learning test Czech version (RAVLT) derived from a sample of 306 cognitively normal subjects (20–85 years). Participants met strict inclusion criteria (absence of any active or past neurological or psychiatric disorder) and performed within normal limits on other neuropsychological measures. Our analyses revealed significant relationships between most RAVLT indices and age and education. Normative data are provided not only for basic RAVLT scores, but for the first time also for a variety of derived (gained/lost access, primacy/recency effect) and error scores. The study confirmed a logarithmic character of the learning slope and is consistent with other studies. It enables the clinician to evaluate more precisely subject's RAVLT memory performance on a vast

The authors would like to thank Aaron Rulseh for language revision. The authors are grateful to Adéla Jenčová, MA, Sylvie Opatrná, MD et MA, Klára Vraná, MA, Ljuba Krivá, MA, Markéta Holubová, MA, Miroslava Jarošová, MA, Eva Baarová, MA, Ondřej Lukáš, MA, and Michal Pospíšil, MA for data collection and Andrea Csajka, BA for data revision.

This work was supported by the Czech Ministry of Education, Youth and Sports: Research Program [grant number MSM0021620849]; Internal Grant Agency of the Czech Ministry of Health [grant number IGA NT 13145]; Charles University in Prague [grant number PRVOUK-P26/LF1/4], [grant number GAUK 251196 118410].

Address correspondence to: Ondrej Bezdicek, Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience, Charles University in Prague, 1st Faculty of Medicine and General University Hospital in Prague, Kateřinská 30, 128 21 Praha 2, Czech Republic. E-mail: ondrejbe@yahoo.com

number of indices and can be viewed as a concrete example of Quantified Process Approach to neuropsychological assessment.

Keywords: Verbal memory; Rey Auditory Verbal Learning test; Normative data.

Evaluation of learning and memory has commonly included an assessment of the ability to learn a list of unrelated words since Édouard Claparède (1919) first described this technique. The Rey Auditory Verbal Learning test (RAVLT) was introduced by André Rey in 1958; (Lezak, Howieson, & Loring, 2004; Rey, 1958; Schmidt, 1996; Taylor, 1959) and uses repeated administrations of a 15-word list to examine list learning ability. It is the third most popular verbal memory test and the 10th most often administered neuropsychological measure (Rabin, Barr, & Burton, 2005).

Despite its popularity in clinical practice, normative data for the RAVLT come predominantly from North America (for a review, see Mitrushina, Boone, Razani, & D'Elia, 2005; Schmidt, 1996). Normative data from other cultures are infrequent: Brazilian (Fichman et al., 2010; Malloy-Diniz, da Cruz, Torres, & Cosenza, 2000), Hebrew (Vakil & Blachstein, 1997; Vakil, Greenstein, & Blachstein, 2010), Greek (Messinis, Tsakona, Malefaki, & Papatanasopoulos, 2007), or Chinese (Lee, Chan, & Yuen, 2002).

Although normative data based on meta-analyses are available (Mitrushina et al., 2005), culture-appropriate normative information at the performance index level is still strongly needed for several reasons. First, performance on the RAVLT may not be equivalent across cultures due to differences in word length, word frequency, or language systems that may have significant effects on learning and memory processes. In addition, diagnostic accuracy of neuropsychological testing may vary among culturally and linguistically diverse individuals. Finally, secondary scores from the RAVLT (e.g., learning curve, Poreh, 2005) may not translate well across culturally diverse samples, as such scores might be influenced by cultural bias (Greenfield, 1997; Manly, 2008; van de Vijver & Tanzer, 2004). Therefore, having access to culture-appropriate normative data is of critical importance for the most accurate interpretation of test findings.

The aims of the current study are threefold. First, we aim to provide normative data for the Czech version of the RAVLT. Data were acquired from a large sample, and conventional normative data were obtained (Zachary & Gorsuch, 1985) using a regression approach (Crawford & Howell, 1998; Testa, Winicki, Pearson, & Schretlen, 2009). These normative data will provide a substantial contribution to the collection of

international studies using the RAVLT. Second, we will perform a detailed investigation of the demographic influences of age and education on RAVLT performance. Third, all derived indices described in this study can be tested on clinical samples in future to prove their discriminative validity.

METHODS

Participants

Three hundred and eighty six community-dwelling volunteers were recruited through advertisements at a web page of Prague Psychiatric Center (<http://www.pcp.lf3.cuni.cz/pcpeng/>). All participants were screened using a standardized interview for health problems. Exclusion criteria consisted of a history of brain damage (concussion, head trauma, neurodegenerative disorders, epilepsy, stroke, infectious disease of the nervous system, and paraneoplastic disorders), psychiatric illness (schizophrenia and other psychotic disorders, mood and anxiety disorders) chronic drug or alcohol abuse, or any medical illness that could affect neurocognitive function based on a lifetime history (if a subject had, e.g., depression disorder ever, he/she was excluded). All participants underwent a neuropsychological battery that consisted of the following measures: RAVLT (Schmidt, 1996), Rey Complex Figure Test, (Meyers & Meyers, 1995), Digit Span from WAIS-III (Wechsler, 2010), Stroop test (Golden & Freshwater, 2002), Tower of London (Shallice, 1982), Trail Making Test (Bezdicek et al., 2012), Controlled Oral Word Association Test (Preiss, Rodriguez, Kawaciukowa, & Laing, 2007), Beck Depression Inventory-II (BDI-II) (Beck, Steer, & Brown, 1996), General Health Questionnaire (Goldberg & Hillier, 1979), Number Series (from Intelligence Structure Test IST 2000 R; Amthauer, Brocke, Liepmann, & Beauducel, 2005), Five Point Test (Ruff, 1988), and the Finger Tapping Test (Reitan & Wolfson, 1985). Participants performed within normal limits (i.e., not greater than one standard deviation (SD) below age- and education-adjusted normative values) on all cognitive measures other than RAVLT. All participants denied subjective memory complaints. For the RAVLT, all data that were considered extreme outliers ($>\pm 3.3$ SD) were excluded from all analyses. Eighty individuals did meet one or more of the exclusion criteria. The remaining 306 participants were included into the study with following characteristics: mean age 47.0 years \pm SD 16.2 years, (range 20–85 years); mean education 14.0 years \pm 3.4 years, (8–26 years). There were more females than males, $N = 182/124$, $\chi^2(1) = 10.99$, $p = .001$, and more right-handed ($N = 268$) than both

left-handed ($N = 31$) and over-learned right-handed ($N = 7$) participants, $\chi^2(1) = 408.06, p < .001$.

Materials and procedure

There are many variations in the administration of the RAVLT (Schmidt, 1996; Strauss, Sherman & Spreen, 2006). In this study, we used Lezak's administration technique (Lezak, 1983; Lezak et al., 2004). The 15 words used in this study are from the validated Czech version (Preiss, 1999; Preiss, Rodriguez, Kawaciuková, & Laing, 2007). Translated from the English version (cf. Lezak et al., 2004, p. 71; Schmidt, 1996, p. 423), the Czech version uses 14 of the 15 words from list A and 14 of the 15 words from list B, with a culturally adequate equivalent in each of the lists. One word on list A and two words on list B were made plural. (See Table 1 for a direct comparison of the Czech and English versions.) One List A word, Turkey was replaced with China, as in English, the term can relate both to a common food (a turkey) and to a proper name (Turkey). Therefore, it was replaced by a common food/proper name (čína = China (food)/Čína = China) in Czech. One List B word (Ranger) was replaced with Swimmer, as the former term is unfamiliar in Czech. The frequency and syllabic differences for both lists (based on British National Corpus, (BNC) in English and Czech National Corpus, (CNC) in Czech) are documented in Table 1.

Each participant was evaluated individually at the Prague Psychiatric Center by a trained psychometrist using standardized instructions. The RAVLT administration procedure (as referred to in Lezak et al., 2004; and Schmidt, 1996, p. 422) was as follows: The 15 nouns (List A) were read aloud by the examiner, at the rate of one word per second, followed by a free recall period. There were five consecutive study–test trials. The order of presentation of words remained fixed across trials. Participants were instructed that they would hear a list of words and should listen carefully because they would be asked to repeat as many of the words as possible. Instructions were repeated before each trial to minimize forgetting. After completion of the fifth study–test trial, an interference list of 15 new words (trial 6, List B) was presented, followed by free recall of that list. On the next trial, participants were asked to recall words from the original List A (trial 7). After a 30 min delay, each subject was asked to recall as many words as possible from List A (trial 8). Other psychometric activities not involving verbal memory were carried out during the 30 min delay period. Recognition memory was not consistently evaluated.

The following measures were computed from the RAVLT according to previously described indices (Antonelli-Incalzi, Capparella, Gemma, Marra, & Carbonin, 1995; Gainotti & Marra, 1994; Woodard, 2006): (1) *Correct*

TABLE 1. The original RAVLT (Lists A and B) and Czech back-translation and derived lists A and B including frequency and a syllabic analyses

List A-En	Freq	Syll	List B-En	Freq	Syll	List A-Cz b-t	List B-Cz b-t	List A-Cz	Freq	Syll	List B-Cz	Freq	Syll
Drum	4193	1	Desk	2250	1	Drum	Desk	Buben	8476	2	Stůl	684	1
Curtain	2810	2	Ranger	4836	2	Curtain	Swimmer*	Záclona	8992	3	Plavec	6924	2
Bell	2324	1	Bird	1181	1	Bell	Bird	Zvonek	8016	2	Pták	2262	1
Coffee	1644	2	Shoe	2110	1	Coffee	Shoe	Kafe	9139	2	Bota	2284	2
School	188	1	Stove	7434	1	School	Stove	Škola	179	2	Kamna	4466	2
Parent	571	2	Mountain	1646	2	Parents**	Mountains**	Rodiče	731	3	Hory	936	2
Moon	2929	1	Glasses	974	2	Moon	Glasses	Měsíc	197	2	Sklenice	4090	3
Garden	781	2	Towel	5360	2	Garden	Towel	Zahrada	1125	3	Ručník	8587	2
Hat	2546	1	Cloud	2443	1	Hat	Clouds**	Klobouk	3643	2	Mraky	4943	2
Farmer	1485	2	Boat	1475	1	Farmer	Boat	Zemědělec	3025	4	Loď	1183	1
Nose	2182	1	Lamb	3661	1	Nose	Lamb	Nos	2408	1	Jehně	26337	2
Turkey	3628	2	Gun	1892	1	China (food)	Gun	Čína*	2401	2	Pistole	3306	3
Color	20580	2	Pencil	4745	2	Color	Pencil	Barva	706	2	Tužka	5075	2
House	152	1	Church	458	1	House	Church	Dům	188	1	Kostel	1435	2
River	1017	2	Fish	986	1	River	Fish	Řeka	1072	2	Ryba	1679	2
<i>M</i>	3135	1.53		2763	1.33				3353	2.20		4946	1.93
<i>Md</i>	2182	2		2110	1				2405	2		3306	2

Note: List A-En = List A English original; List B-En = List B English original based on Rey (1958), Schmidt (1996), and Lezak et al. (2004); freq = word frequency based on the word frequency rank in the British National Corpus for English and the Czech National Corpus—Corpus SYN2000 for Czech; syll = number of syllables based on syllable segmentation (Oxford Advanced Learner's Dictionary, 2011) for English and on (Slovník spisovné češtiny [Dictionary of Standard Czech], 2005) for Czech; List A-Cz b-t = List A Czech version back-translation; List B-Cz b-t = List B Czech version back-translation; * cultural transplantation of the equivalent into Czech; ** plural in the Czech version; List A-Cz = List A Czech version; List B-Cz = List B Czech version, developed by Preiss et al. (2007). *M* = arithmetic mean; *Md* = median.

responses given for each trial; T1 = trial 1, T2, T3, T4, T5); (2) *immediate recall score* (IRS): The sum of all correct responses given over the five consecutive trials (T1 + T2 + T3 + T4 + T5); (3) *verbal learning* (VL): The difference between the number of words correctly recalled after the fifth and the first learning trials (T5–T1); (4) *interference recall scores*: (i) *Proactive interference* (INRS-P; the tendency for earlier learning to interfere with later learning): The ratio of T1 to T6 (List B recall), (ii) *retroactive interference* (INSRS-P; the tendency for later learning to interfere with recall of information learned earlier): the ratio of T5 to T7; (5) *retention*: The total number of correct words recalled on the *delayed recall* (DR) trial (T7); (6) *verbal forgetting* (VF): The difference between the number of words correctly recalled after the fifth learning trial and the delayed recall trial (T5–T7); (7) *learning curve*: Compares relative performance across trials (TL = total learning: an addition to the five consecutive learning trials, T1–T5), and additionally List B, T6, T7. Learning over Trials (LoT) = TL – (5 × T1), an estimate of an individual's actual improvement over trials, was chosen as learning efficiency index (Ivnik et al., 1990). In addition, we analyzed the learning curve using an equation from Poreh (2005) to establish its cross-cultural validity with other culturally diverse samples.

Further, we computed indexes representing the following process scores: (8) *Percentage of forgetting* (PF; Estévez-González, Kulisevsky, Boltés, Otermín, & García-Sánchez, 2003) (VF/T5 × 100); (9) *primacy* (PrimE) and *recency effects* (RecE; Woodard, Dunlosky, & Salthouse, 1999; serial positions 1–5 and 10–15); (10) *gained access* (GA) and *lost access* (LA; Tulving, 1964; inter-trial acquisition and inter-trial forgetting); (11) *learning increment* (LI; Woodard et al., 2006; reflects the percent increase in recall on trial $n + 1$ to recall on trial n (T2 recall – T1 recall/ T1 recall); and (12) *error scores*: Confabulations and perseverations (as reported by Preiss et al., 2007; Schmidt, 1996) were counted during T1–T5. The scoring of the derived scores (PrimE/ RecE, GA/LA, error scores) was performed using QPSS Inc. The software was written in C# and translated into Czech (Poreh & Bezdicek, 2010).

Statistical analyses

We inspected our data regarding normality assumption using visual inspection and a Normal Q-Q plot. Pearson's correlation coefficients were used to describe the strength and direction of the linear relationships between the RAVLT and demographic variables (age and education) and Spearman's *rho* for categorical variables. The latter analysis was also applied in case of non-normally distributed variables. Analyses of variance (ANOVA) models were applied to evaluate differences among the groups. Logarithmic curve fitting analysis of the learning curve was based on Poreh (2005). Effect sizes were reported as partial eta squared (η^2). The α -level was

set at 0.05. All presented analyses were performed using IBM SPSS Statistics software (Version 19.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

List equivalence

As described earlier, we constructed Czech language versions of both RAVLT Lists A and B corresponding to the original RAVLT English version Lists A and B (Rey, 1958; Lezak et al., 2004; Schmidt, 1996) in order to preserve semantic equivalence (see Table 1). However, differences in word length between the Czech and English versions were expected due to different linguistic representations of the list words in each language (see syllable segmentation in Table 1), which were corroborated by statistical analysis. A Mann–Whitney *U* Test revealed a statistically significant difference in number of syllables in both lists (A and B) between the English ($Md = 1$, $n = 30$) and the Czech version ($Md = 2$, $n = 30$), $U = 231$, $z = -3.62$, $p \leq .001$. On the other hand, the lists A and B were of similar length (for Md values see Table 1) in the English version ($p = .277$, two-tailed) as well as in the Czech version ($p = .346$, two-tailed). Next, we report a word frequency analysis based on the largest corpora of written English and Czech languages (The British and Czech National Corpus) in order to document that both language versions contain only high-frequency words that are very common in both languages (Table 1). In order to determine whether there are differences between Lists A and B for the Czech version, we performed paired-samples *t*-tests (T1 vs. T6). There was a statistically significant decrease from T1 ($M = 7.32$, $SD = 2.17$) to T6 ($M = 5.85$, $SD = 1.90$), $t(305) = 12.46$, $p < .001$ (two-tailed). The mean decrease in T1 to T6 was 1.47 with a 95% confidence interval ranging from 1.24 to 1.71, $\eta^2 = .006$ indicated a small effect size.

Basic scores

Overall, the basic (T1 to T8) scores were all negatively correlated with age, Pearson's *r*s ranging from $-.207$ to $-.316$, all $ps < .001$. Thus, RAVLT performance declined with greater age, the shared variance ranging from 4% to 10%. All scores were positively correlated with education, with *r*s ranging from $.133$ to $.298$, all $ps \leq .02$. Thus, RAVLT performance was greater for participants with more education, the shared variance ranging from 2% to 9%. Finally, all the basic scores with the exception of T6, were modestly correlated with gender (Spearman's ρ s ranging from $.115$ to $.166$, all $ps < .05$). In fact, except for the T6 scores, females outperformed men in all basic scores, all $ts(304) \geq 2.07$, all $ps < .05$. However, because the shared variance was not greater than 4%, the gender variable was not included in further

analyses. Given that the explained variance for handedness was less than 1% (all $ps < .05$), it was also not included as a factor for analyses of variance. To provide age- and education-specific normative data, the sample was divided into four age-related ranges (20–34, 35–49, 50–64, and 65–85 years) and two education-related ranges (less than or equal to 12 years of education vs. greater than or equal to 13 years of education). Table 2 provides the demographic data regarding different samples.

Table 2 provides also mean basic scores for each trial across each age and education combination. As revealed by a 4×2 factorial ANOVA, there was no interaction between age and education for these basic scores (all $Fs \leq 1.20$). There was a persistent effect of age (all $Fs \geq 2.94$, $ps < .05$) such that participants aged from 20 to 49 scored generally higher in basic scores than participants aged from 50 to 85 (Bonferroni's correction applied to Tukey's honest significant difference test (HSD)). Moreover, there was an effect of education (all $Fs \geq 4.71$, $ps < .05$), suggesting that participants with longer education had higher scores than participants with shorter education. In the case of T5 scores, this education-related difference remained marginal ($F = 3.09$, $p = .064$).

As can be seen from Figure 1, when considered for the whole sample and with age and education as covariates ($Ms = 47.01$ vs. 14.00 , respectively), the estimated basic scores increased steadily from T1 to T5, dropped at T6, and appeared somewhat higher again at T7 and T8, $F(5, 1379) = 22.11$, $p < .001$. All of the observed differences were significant at $p < .01$ (Sidak's multiple comparisons adjustment applied), with the exception of T3 vs. T7 that did not reach significance, $p = .31$. Regression-based norms for basic scores are detailed in Appendix A.

Learning curve

Poreh (2005) showed that the learning curve $R(t)$ can be expressed by Equation (1):

$$M(t) = R(t) = R1 + S \ln(t)$$

$M(t) = f(\text{Age}, t)$, i.e., the mean recall is a function of the mean group age (denoted as Age) and of the trial number (t). $R1$ (T1) is the performance of a subject on the first trial. The coefficient S describes the mean rate of learning and henceforth is referred to as the logarithmic learning slope or learning slope, and $\ln(t)$ is the natural logarithm of the trial number t . The slope does not correlate with any of the background variables after controlling for T1. Notice that the main differences between the groups emerge only in T1 and then wash out (with a slight presence in T2; see Figure A2–A3 in Appendix A).

TABLE 2. Means and standard deviations and *F*-statistics for age, education, and basic RAVLT scores (T1–T8)

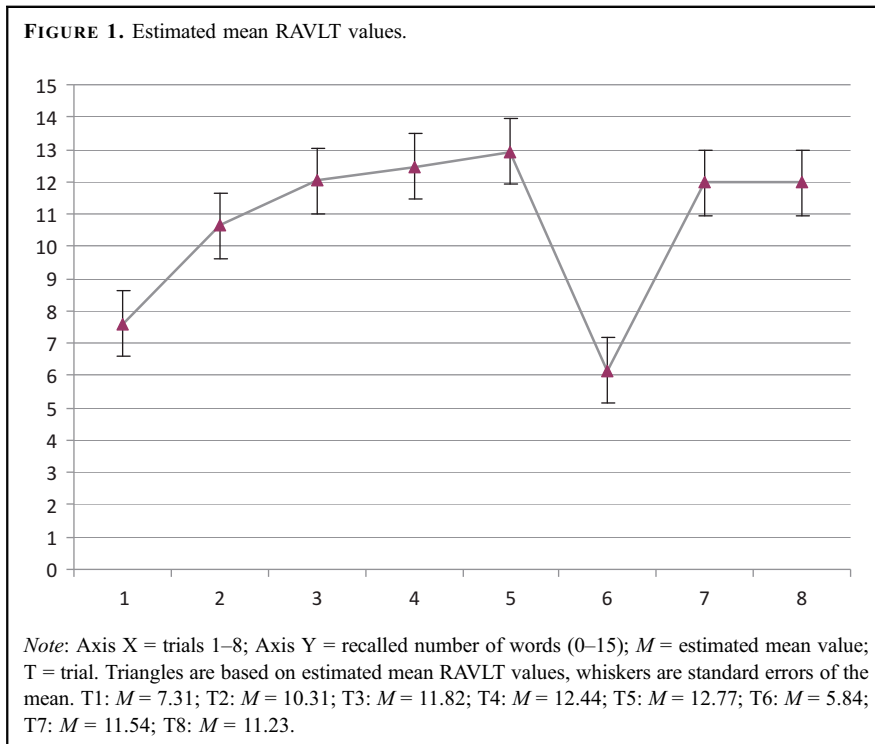
Variables	20–34 years			35–49 years			50–64 years			65–85 years			Total		
	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Age															
Education ≤12 years	28	29.07	3.84	41	42.71	4.64	32	57.41	4.20	24	69.92	4.93	125	48.64	14.99
Education ≥13 years	61	27.20	3.75	44	41.89	4.47	39	56.77	4.39	37	69.97	4.95	181	45.88	16.90
Total	89	27.79	3.86	85	42.28	4.54	71	57.06	4.29	61	69.95	4.90	306	47.01	16.18
Education															
Education ≤12 years	28	11.29	1.12	41	11.07	1.31	32	10.72	1.44	24	10.62	1.28	125	10.94	1.31
Education ≥13 years	61	17.00	2.92	44	15.59	2.20	39	15.64	2.27	37	15.73	2.63	181	16.10	2.62
Total	89	15.20	3.65	85	13.41	2.91	71	13.42	3.13	61	13.72	3.33	306	14.00	3.35
T1															
Education ≤12 years	28	7.39	2.32	41	7.12	1.79	32	6.66	1.72	24	5.79	2.04	125	6.81	2.01
Education ≥13 years	61	8.25	2.51	44	7.95	2.05	39	6.95	1.91	37	7.08	1.98	181	7.66	2.23
Total	89	7.98	2.47	85	7.55	1.96	71	6.82	1.82	61	6.57	2.09	306	7.31	2.18
T2															
Education ≤12 years	28	10.25	2.46	41	9.88	2.41	32	9.50	2.13	24	8.67	2.10	125	9.63	2.33
Education ≥13 years	61	11.64	2.47	44	11.18	2.05	39	9.69	1.92	37	10.05	2.19	181	10.78	2.33
Total	89	11.20	2.54	85	10.55	2.31	71	9.61	2.00	61	9.51	2.24	306	10.31	2.39
T3															
Education ≤12 years	28	11.86	2.12	41	11.34	2.67	32	11.25	2.05	24	10.58	2.28	125	11.29	2.34
Education ≥13 years	61	12.64	2.03	44	12.75	1.91	39	11.62	2.23	37	11.41	1.92	181	12.19	2.09
Total	89	12.39	2.08	85	12.07	2.40	71	11.45	2.14	61	11.08	2.09	306	11.82	2.24
T4															
Education ≤12 years	28	12.79	1.81	41	11.98	2.53	32	11.81	2.22	24	11.21	2.72	125	11.97	2.38
Education ≥13 years	61	13.28	2.11	44	12.93	1.78	39	12.49	1.99	37	12.00	2.15	181	12.76	2.06
Total	89	13.12	2.03	85	12.47	2.21	71	12.18	2.11	61	11.69	2.40	306	12.44	2.23

(continued)

TABLE 2. (Continued)

Variables	20–34 years			35–49 years			50–64 years			65–85 years			Total		
	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
T5															
Education ≤12 years	28	12.86	2.26	41	12.54	1.93	32	12.53	2.02	24	11.83	2.48	125	12.47	2.14
Education ≥13 years	61	13.46	1.79	44	13.16	2.01	39	12.64	1.93	37	12.32	2.72	181	12.98	2.12
Total	89	13.27	1.96	85	12.86	1.98	71	12.59	1.95	61	12.13	2.62	306	12.77	2.14
T6															
Education ≤12 years	28	5.82	1.77	41	5.56	1.99	32	5.47	1.72	24	5.08	1.32	125	5.50	1.75
Education ≥13 years	61	6.62	2.29	44	6.14	1.92	39	5.38	1.25	37	5.78	1.99	181	6.07	1.99
Total	89	6.37	2.16	85	5.86	1.97	71	5.42	1.47	61	5.51	1.78	306	5.84	1.92
T7															
Education ≤12 years	28	11.82	2.68	41	11.22	2.56	32	10.88	2.92	24	10.21	2.32	125	11.07	2.67
Education ≥13 years	61	12.89	2.32	44	11.98	2.48	39	11.03	2.47	37	10.89	2.99	181	11.86	2.65
Total	89	12.55	2.48	85	11.61	2.54	71	10.96	2.66	61	10.62	2.75	306	11.54	2.68
T8															
Education ≤12 years	28	11.89	2.64	41	11.00	2.87	32	10.41	2.80	24	9.29	3.13	125	10.72	2.95
Education ≥13 years	61	12.57	2.75	44	11.91	3.07	39	10.62	2.41	37	10.54	3.00	181	11.57	2.93
Total	89	12.36	2.72	85	11.47	2.99	71	10.52	2.58	61	10.05	3.09	306	11.23	2.96

Note: *n* = number; *M* = arithmetic mean; *SD* = standard deviation; T = trial, i.e., T1–T5 (learning trials), T6 (list B), T7 (list A recall trial), T8 (delayed recall of list A after 30 min).



Derived scores

As for the derived scores, several of them were not correlated with any of demographical variables, namely IRS-R, VL, LoT, and LI (all $ps > .10$). However, the others did correlate reliably, mainly with age and education, the shared variance ranging from 4% to 9% (all $rs > .20$, $ps < .05$) and from 3% to 8% (all $rs > .17$, $ps < .01$), respectively. The gender was weakly correlated with both IRS and DR ($rs = .17$ and $.14$, $ps < .05$), but again, given that the shared variance was of only 2–3%, the gender was not considered in further analyses. Age (all $Fs \geq 3.97$, $ps < .01$) as well as education (all $Fs \geq 3.78$, $ps < .05$) impacted mainly IRS, IRS-R, DR, VF, and PF (Table 3). There was no effect of Age \times Education interaction (all $Fs \leq 1.80$). Regression-based norms for IRS, IRS-R, DR, VF, and PF are indicated in Appendix A.

Other derived scores were included: PrimeE, RecE, and GA, LA. As for the Prim-E–RecE, the number of correctly recalled words was reliably correlated with age (significant $rs \geq .17$, $ps < .01$, the shared variance ranging from 3% to 8%), with education ($rs \geq .17$, $ps < .01$, the shared variance ranging from 3% to 7%), and slightly also with gender ($rs \geq .12$, $ps < .05$, the shared variance ranging from 2% to 3%).

TABLE 3. Means and standard deviations for RAVLT derived scores

Variables	20–34 years		35–49 years		50–64 years		65–85 years		Total	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
IRS										
Education ≤12 years	<i>a</i>	9.20	<i>a, b</i>	9.22	<i>b, c</i>	8.29	<i>c</i>	10.00	52.17	9.33
Education ≥13 years	55.14	52.85	57.98	8.17	53.38	8.29	52.86	8.96	56.38	9.15
Total	57.97	9.48	55.51	9.01	52.65	8.27	50.98	9.59	54.66	9.44
IRS-P	<i>a</i>		<i>a</i>		<i>a</i>		<i>a</i>			
Education ≤12 years	1.34	0.44	1.43	0.68	1.31	0.55	1.17	0.35	1.33	0.55
Education ≥13 years	1.33	0.48	1.39	0.47	1.35	0.46	1.32	0.53	1.35	0.48
Total	1.33	0.47	1.41	0.58	1.33	0.50	1.26	0.47	1.34	0.51
IRS-R	<i>a</i>		<i>a, b</i>		<i>b</i>		<i>b</i>			
Education ≤12 years	1.10	0.18	1.19	0.27	1.28	0.37	1.47	0.80	1.25	0.44
Education ≥13 years	1.11	0.22	1.16	0.29	1.24	0.28	1.22	0.30	1.17	0.27
Total	1.11	0.21	1.18	0.27	1.26	0.32	1.32	0.56	1.20	0.35
VL	<i>a</i>		<i>a</i>		<i>a</i>		<i>a</i>			
Education ≤12 years	5.46	2.52	5.41	1.90	5.87	2.14	6.04	2.29	5.66	2.17
Education ≥13 years	5.21	2.11	5.20	2.27	5.69	1.92	5.24	2.89	5.32	2.28
Total	5.29	2.24	5.31	2.09	5.77	2.01	5.56	2.68	5.46	2.24
DR	<i>a</i>		<i>a, b</i>		<i>b, c</i>		<i>c</i>			
Education ≤12 years	11.89	2.64	11.00	2.87	10.41	2.80	9.29	3.13	10.72	2.95
Education ≥13 years	12.57	2.75	11.91	3.07	10.62	2.41	10.54	3.00	11.57	2.93
Total	12.36	2.72	11.47	2.99	10.52	2.58	10.05	3.09	11.23	2.96

(continued)

TABLE 3. (Continued)

Variables	20–34 years		35–49 years		50–64 years		65–85 years		Total	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
VF										
Education ≤12 years	<i>a</i>	1.73	<i>a, b</i>	1.68	<i>b</i>	1.62	<i>b</i>	2.00	1.75	1.81
Education ≥13 years	0.96	1.54	1.25	1.81	2.03	1.98	2.54	1.97	1.40	1.86
Total	0.89	1.60	1.39	1.74	2.07	1.82	2.08	2.00	1.55	1.84
LoT										
Education ≤12 years	<i>a</i>	8.14	<i>a</i>	8.02	<i>a</i>	7.42	<i>a</i>	6.80	18.13	7.62
Education ≥13 years	18.18	17.24	18.20	7.02	18.64	6.69	17.46	7.31	18.09	7.17
Total	18.03	7.63	17.74	7.49	18.56	6.98	18.11	7.10	18.10	7.35
PF										
Education ≤12 years	<i>a</i>	7.36	<i>a, b</i>	13.71	<i>b</i>	16.72	<i>b</i>	16.92	11.24	15.94
Education ≥13 years	4.59	17.19	10.88	11.37	12.46	16.52	11.81	12.13	8.89	12.57
Total	5.46	12.33	10.04	12.51	13.31	16.52	11.98	14.08	9.85	14.07
LI										
Education ≤12 years	0.45	0.38	0.43	0.35	0.47	0.34	0.60	0.51	0.48	0.39
Education ≥13 years	0.47	0.29	0.45	0.29	0.46	0.37	0.48	0.34	0.46	0.32
Total	0.46	0.32	0.44	0.32	0.47	0.35	0.53	0.41	0.47	0.35

Note: *n* = number; *M* = arithmetic mean; *SD* = standard deviation; IRS = immediate recall score; INRS-P = interference recall score/proactive interference; INRS-R = interference recall score/retroactive interference VL = verbal learning; DR = delayed recall; VF = verbal forgetting; LoT = Learning over Trials; PF = percentage of forgetting; LI = learning increment.

As for the GA and LA scores, these were reliably correlated with age (significant $r_s \geq .12$, $p_s < .05$, the shared variance ranging from 2% to 4%), more with education ($r_s \geq -.13$, $p_s < .05$, the shared variance ranging from 2% up to 7%), very slightly with gender ($r_s \geq -.12$, $p_s < .05$, the shared variance ranging from 1% to 2%), and also with handedness ($r = -.14$, $p < .05$, 2% of shared variance).

A Trial (within-subject) \times Age (between-subject) \times Education (between-subject) ANOVA was performed on all these scores. The most noteworthy are Trial \times Age interactions for both PrimE and RecE scores, and Trial \times Education interaction for GA scores. The detailed analyses regarding these scores are set out in Appendix B, Tables 4–6 contain relating normative data.

Error scores

Both the number of confabulations as well as the number of perseverations was almost unrelated to demographic variables (all $\rho_s .07$, $p_s \geq .10$), except age which was negatively linked to the number of confabulations ($\rho = -.12$, $p < .05$, 2% of shared variance). A 4 (age group) \times 2 (education) ANOVA performed on both dependent variables only detected a marginal effect of age regarding the confabulations ($F = 2.39$, $p = .08$), indicating that the number of confabulations tended to be greater in the 35–49 years age groups than in the 50–64 years age group (Table 7).

DISCUSSION

The primary goal of this study was to provide the first broad normative data on the Czech version of one of the most used neuropsychological instruments for memory assessment. We wanted to promote the use of these normative values in clinical practice and improve the accuracy of clinical judgments based on culturally appropriate normative data for RAVLT performance. After demonstrating semantic equivalence of the Czech Lists A and B in comparison to the original English version, we have demonstrated a significant relationship between RAVLT performance and several demographic variables, such as age, education, and, to a lesser extent, gender.

Age was the strongest demographic predictor of performance, accounting for up to 10% of shared variance, and its influence was persistent in every recall trial (T1–T8). This finding is consistent with those of numerous studies that reveal age-related declines in verbal memory performance (Bolla-Wilson & Bleecker, 1986; Crossen & Wiens, 1994; Geffen, Moar, O'Hanlon, Clark, & Geffen, 1990; Ivnik, Malec, Smith, Tangalos, & Kurland, 1992; Ivnik et al., 1990; McMinn, Wiens, & Crossen, 1988;

TABLE 4. Means and standard deviations for RAVLT derived scores: primacy effect

Variables	20–34 years			35–49 years			50–64 years			65–85 years			Total		
	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
PrimE 1	89	3.18	1.17	85	3.04	1.10	71	2.55	1.27	61	2.36	1.30	306	2.83	1.24
PrimE 2	89	4.04	0.95	85	3.84	1.10	71	3.80	1.10	61	3.61	1.17	306	3.84	1.08
PrimE 3	89	4.28	0.98	85	4.40	0.76	71	4.17	0.85	61	4.05	0.88	306	4.24	0.88
PrimE 4	89	4.54	0.77	85	4.40	0.82	71	4.35	0.78	61	4.30	0.78	306	4.41	0.79
PrimE 5	89	4.49	0.94	85	4.36	0.86	71	4.49	0.75	61	4.33	0.75	306	4.42	0.84

Note: *n* = number; *M* = arithmetic mean; *SD* = standard deviation; PrimE = primacy effects from trials 1 to 5.

Uchiyama et al., 1995; Vakil & Blachstein, 1997; Van der Elst, Van Boxtel, Van Breukelen, & Jolles, 2005).

Number of years of formal education was the second strongest demographic predictor of RAVLT performance in our study, and its influence was comparable to that of age. The present data are again in accordance with numerous studies emphasizing the substantial influence of education on RAVLT performance (Lannoo & Vingerhoets, 1997; Miatton, Wolters, Lannoo, & Vingerhoets, 2004; Van der Elst et al., 2005).

Patterns of gender differences in our study are noteworthy. Czech women outperformed men on all of the basic RAVLT scores, with the exception of the distracter list (List B), corroborating the findings that women are superior to men in verbal abilities (Rideout & Winchester, 1990; Yonker, Eriksson, Nilsson, & Herlitz, 2003). However, the overall contribution of this variable was rather weak and was consistent with the results in other studies on RAVLT (Geffen et al., 1990; Lannoo & Vingerhoets, 1997; Messinis et al., 2007; Van der Elst et al., 2005).

Basic scores and learning curve

The current study describes the average performance on all traditional RAVLT recall scores (T1–T8) and the learning slope, adjusting for age and education. Our data support the logarithmic characteristic of the RAVLT learning slope and thus support its notion as a psychophysical phenomenon that conforms to Weber–Fechner’s law and is invariant across cultures (Jones et al., 2005; Poreh, 2005). The learning curve may be considered to be a pure measure of hippocampal integrity and the ability to lay down new memories. T1 and, to some degree, T2 are measures of focused/divided attention. Moreover, T1 and delayed recall are both affected by multiple variables, particularly frontal lobe functioning (Jones et al., 2005; Poreh, Sultan, & Levin, 2012) that should be investigated in further clinical studies, where both deficits are present, e.g., Parkinson’s disease.

TABLE 5. Means and standard deviations for RAVLT derived scores: recency effect

Variables	20–34 years			35–49 years			50–64 years			65–85 years			Total		
	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
RecE 1	28	2.32	1.47	41	2.44	0.95	32	2.38	1.10	24	2.38	1.24	125	2.38	1.16
Education ≤12 years	61	2.89	1.45	44	2.70	1.15	39	2.59	1.02	37	2.78	1.13	181	2.76	1.23
Education ≥13 years	89	2.71	1.47	85	2.58	1.06	71	2.49	1.05	61	2.62	1.19	306	2.60	1.21
Total	28	3.25	1.29	41	3.24	1.32	32	2.66	1.15	24	2.83	1.20	125	3.02	1.26
RecE 2	61	4.03	0.97	44	3.84	0.99	39	3.26	1.25	37	3.62	1.21	181	3.73	1.12
Education ≤12 years	89	3.79	1.13	85	3.55	1.19	71	2.99	1.24	61	3.31	1.26	306	3.44	1.23
Education ≥13 years	28	3.86	1.15	41	3.9512	1.22	32	3.53	1.08	24	3.375	1.31	125	3.71	1.20
Total	61	4.48	0.72	44	4.20	0.93	39	4.03	1.09	37	4.11	0.84	181	4.24	0.90
RecE 3	89	4.28	0.92	85	4.08	1.08	71	3.80	1.10	61	3.82	1.10	306	4.02	1.06
Education ≤12 years	28	4.32	1.06	41	4.22	0.96	32	3.75	1.16	24	3.50	1.62	125	3.98	1.21
Education ≥13 years	61	4.51	0.81	44	4.43	0.85	39	4.33	0.84	37	4.11	0.91	181	4.37	0.85
Total	89	4.45	0.89	85	4.33	0.91	71	4.07	1.03	61	3.87	1.26	306	4.21	1.03
RecE 4	28	4.43	0.96	41	4.17	0.97	32	4.06	0.98	24	3.83	1.37	125	4.14	1.07
Education ≤12 years	61	4.61	0.56	44	4.52	0.85	39	4.46	0.68	37	4.24	0.93	181	4.48	0.75
Education ≥13 years	89	4.55	0.71	85	4.35	0.92	71	4.28	0.85	61	4.08	1.13	306	4.34	0.91
Total															

Note: *n* = number; *M* = arithmetic mean; *SD* = standard deviation; RecE = recency effects from trials 1 to 5.

TABLE 6. Means and standard deviations for gained and lost access scores

Variables	20–34 years		35–49 years		50–64 years		65–85 years		Total	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
GA 2										
Education ≤12 years	4.11	1.73	3.93	1.72	4.16	1.71	4.17	1.34	4.07	1.64
Education ≥13 years	4.25	1.68	4.30	1.52	3.87	1.51	4.24	1.40	4.18	1.55
Total	4.20	1.69	4.12	1.62	4.00	1.60	4.21	1.37	4.13	1.58
GA 3	<i>a</i>		<i>b</i>		<i>b</i>		<i>b</i>			
Education ≤12 years	2.86	1.24	2.98	1.33	3.19	1.42	3.33	1.31	3.07	1.33
Education ≥13 years	1.95	1.47	2.70	1.36	2.90	1.54	2.51	1.22	2.45	1.45
Total	2.24	1.45	2.84	1.34	3.03	1.48	2.84	1.31	2.71	1.43
GA 4	<i>a</i>		<i>a, b</i>		<i>a, b</i>		<i>b</i>			
Education ≤12 years	1.82	1.44	2.00	1.10	2.16	1.17	2.17	1.17	2.03	1.20
Education ≥13 years	1.44	1.26	1.36	1.22	2.15	1.39	1.78	1.18	1.65	1.29
Total	1.56	1.32	1.67	1.20	2.15	1.28	1.93	1.18	1.80	1.27
GA 5	<i>a</i>		<i>a, b</i>		<i>a, b</i>		<i>b</i>			
Education ≤12 years	1.21	0.83	1.41	1.12	1.84	1.39	1.96	1.57	1.58	1.26
Education ≥13 years	0.98	1.31	1.18	0.95	1.18	1.17	1.68	1.20	1.22	1.19
Total	1.06	1.18	1.29	1.03	1.48	1.31	1.79	1.36	1.37	1.23
LA 2										
Education ≤12 years	1.25	0.93	1.17	1.00	1.31	1.06	1.29	0.86	1.25	0.96
Education ≥13 years	0.85	1.00	1.07	1.00	1.13	1.17	1.19	1.05	1.03	1.05
Total	0.98	0.99	1.12	0.99	1.21	1.12	1.23	0.97	1.12	1.02
LA 3										
Education ≤12 years	1.25	0.93	1.27	1.03	1.44	0.95	1.42	0.93	1.34	0.96
Education ≥13 years	0.95	1.07	1.14	1.13	0.97	1.04	1.16	0.83	1.04	1.03
Total	1.04	1.03	1.20	1.08	1.18	1.02	1.26	0.87	1.16	1.01

(continued)

TABLE 6. (Continued)

Variables	20–34 years		35–49 years		50–64 years		65–85 years		Total	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
LA 4										
Education ≤12 years	0.89	0.83	1.37	1.09	1.59	1.04	1.54	1.32	1.35	1.09
Education ≥13 years	0.80	1.20	1.18	1.17	1.28	1.17	1.19	1.05	1.08	1.16
Total	0.83	1.09	1.27	1.13	1.42	1.12	1.33	1.17	1.19	1.14
LA 5										
Education ≤12 years	1.14	1.04	1.10	1.22	1.13	1.13	1.33	1.05	1.16	1.12
Education ≥13 years	0.80	0.96	0.95	1.10	1.13	1.20	1.19	1.08	0.99	1.08
Total	0.91	1.00	1.02	1.15	1.13	1.16	1.25	1.06	1.06	1.09

Note: *n* = number; *M* = mean; *SD* = standard deviation; GA 2 to 5 = gained access from trial 2 to trial 5; LA 2 to 5 = lost access from trial 2 to trial 5. Different superscripts indicate significantly different means ($p \leq .05$).

TABLE 7. Means and standard deviations statistics for error scores (confabulations, perseverations)

Variables	20–34 years			35–49 years			50–64 years			65–85 years			Total		
	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Confabulations	89	0.99	1.32	85	1.31	2.07	71	0.72	1.14	61	0.77	1.32	306	0.97	1.54
Perseverations	89	2.49	3.83	85	2.80	3.68	71	2.86	3.66	61	2.18	3.75	306	2.60	3.73

Note: *n* = number; *M* = mean; *SD* = standard deviation.

Derived and error scores

The utility of the derived scores used in this study has been demonstrated for: GA and LA in Alzheimer's disease (Woodard et al., 1999) and serial position effects in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease (Carlesimo, Fadda, Sabbadini, & Caltagirone, 1996; Howieson et al., 2011) or amnesia (Carlesimo, Marfia, Loasses, & Caltagirone, 1996). Importantly, our study is the first to provide a comprehensive integration of normative data for basic traditional learning scores and a variety of derived scores. This information will contribute to the development of reliable comparison standards in future clinical studies with RAVLT.

Error score analysis is also a substantial part of clinical decision-making, as advocated by the Boston Process Approach (Kaplan, 1992). Our normative study identified a relationship consistent with other studies (Ivnik et al., 1990): More confabulations are seen with older adults, and more confabulations are related to more perseverations across learning trials. Our data provide a large comparison standard of plenty of derived and error indices, nevertheless their usefulness for differential reasoning is awaiting further validation (regarding the etiology and pathophysiology of memory impairment) on different clinical populations.

Our study has several limitations that need to be addressed. We did not use random sampling techniques to collect a more representative sample of the Czech population, and this issue clearly limits the generalizability of our normative data. However, convenience sampling is common in such studies (Fichman et al., 2010; Lee et al., 2002; Malloy-Diniz, Cruz, Torres & Cosenza, 2000; Messinis et al., 2007; Vakil et al., 2010; Vakil & Blachstein, 1997). We did not administer the Delayed Recognition trial, and normative values regarding the process of recognition memory are not available in our version. Further, we did not estimate the contribution of intelligence to RAVLT performance. Fourth, only 24 subjects were included in the sample with less than 12 years of formal education in age band 65–86. This limitation may reduce the statistical power of our normative data. However, techniques already exist that allow reliable comparisons also with smaller samples (Crawford & Howell, 1998). Fifth, recall performance

for T6 (List B) appears to be lower than that for T1, even though they are both initial exposures to new words. Paired-sample *t*-tests corroborated our suspicion that the words from List B might be more difficult, even though an interpretation regarding the robust influence of proactive interference of learning trials (T1–T5) on List B may also provide an explanation of this finding. Finally, we did not control for the level of motivation or effort (e.g., with forced choice recognition trial; Barrash, Suhr, & Manzel, 2004) during testing.

It needs to be pointed out that our system of division of groups in relation to education (12 or less vs. 13 or more years of education) is valid for people aged 33 years and older (that is, born before 1981). The purpose was to distinguish those with some degree of university education (at least 13 years) from those with lower education. However, this education-related limit should be of 13 or less and 14 or more years for people born since 1981 on, given that the Czech educational system have recently passed through changes resulting in 9 years of compulsory education instead of 8. It is therefore suggested that in the first age group (20–34 years) and, more broadly, for people born from 1981 on, clinicians should take into account rather the highest achieved degree than a simple count of education-related years.

In conclusion, the present study provides the first broad-spectrum analysis of RAVLT performance in the Czech population. Our study shows the significant influence of demographic variables on this neuropsychological measure and provides the practicing psychologist with normative values based on both (1) conventional (tabular) normative data with specific age bands, and (2) what Zachary and Gorsuch (1985) have coined “continuous norms” based on a regression approach. It combines a rigorous analysis of traditional basic learning scores and, for the first time, normative values for a number of derived indices (e.g., GA and LA, serial position effects, and others) and error scores that may be of benefit to clinicians. This research emphasized standardized administration and a nomothetic analysis of data allowing for the replicability of findings, and hence can be taken as a concrete example of Quantified Process Approach (Kaplan, 1992; Poreh, 2000). Our future work will concentrate on establishing the clinical utility and the discriminative validity of these normative data.

Original manuscript received 30 July 2013

Revised manuscript accepted 11 November 2013

First published online 17 December 2013

REFERENCES

- Amthauer, R., Brocke, B., Liepmann, D., & Beauducel, A. (2005). *Intelligence structure test I-S-T 2000 R*. [Test struktury inteligence I-S-T 2000 R]. Praha: Testcentrum.

- Antonelli-Incalzi, R., Capparella, O., Gemma, A., Marra, C., & Carbonin, P. U. (1995). Effects of aging and of Alzheimer's disease on verbal memory. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *17*, 580–589. doi:10.1080/01688639508405147
- Barrash, J., Suhr, J., & Manzel, K. (2004). Detecting poor effort and malingering with an expanded version of the auditory verbal learning test (AVLTX): Validation with clinical samples. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology (Neuropsychology, Development and Cognition: Section A)*, *26(1)*, 125–140. doi:10.1076/jcen.26.1.125.23928
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Beck depression inventory-II*. San Antonio, TX: Harcourt Brace.
- Bezdicek, O., Motak, L., Axelrod, B. N., Preiss, M., Nikolai, T., Vyhnalek, M., ... Ruzicka, E. (2012). Czech version of the trail making test: Normative data and clinical utility. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *27*, 906–914. doi:10.1093/arclin/acs084
- Bolla-Wilson, K., & Bleecker, M. L. (1986). Influence of verbal intelligence, sex, age, and education on the Rey auditory verbal learning test. *Developmental Neuropsychology*, *2*, 203–211. doi:10.1080/87565648609540342
- Carlesimo, G. A., Fadda, L., Sabbadini, M., & Caltagirone, C. (1996a). Recency effect in Alzheimer's disease: A Reappraisal. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *49A*, 315–325. doi:10.1080/027249896392658
- Carlesimo, G. A., Marfia, G. A., Loasses, A., & Caltagirone, C. (1996b). Recency effect in anterograde amnesia: Evidence for distinct memory stores underlying enhanced retrieval of terminal items in immediate and delayed recall paradigms. *Neuropsychologia*, *34*, 177–184. doi:10.1016/0028-3932(95)00100-X
- Claparède, E. (1919). Percentilages de quelques tests d'aptitude [Norms for certain aptitude tests]. *Archives De Psychologie*, *17*, 313–324.
- Corpus SYN2000. *Czech National Corpus – SYN2000*. Praha: Institute of the Czech National Corpus. Retrieved from <http://www.korpus.cz>
- Crawford, J. R., & Howell, D. C. (1998). Regression equations in clinical neuropsychology: An evaluation of statistical methods for comparing predicted and obtained scores. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology (Neuropsychology, Development and Cognition: Section A)*, *20*, 755–762. doi:10.1076/jcen.20.5.755.1132
- Crossen, J. R., & Wiens, A. N. (1994). Comparison of the auditory-verbal learning test (AVLT) and California verbal learning test (CVLT) in a sample of normal subjects. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *16*, 190–194. doi:10.1080/01688639408402630
- Estévez-González, A., Kulisevsky, J., Boltes, A., Otermán, P., & García-Sánchez, C. (2003). Rey verbal learning test is a useful tool for differential diagnosis in the preclinical phase of Alzheimer's disease: Comparison with mild cognitive impairment and normal aging. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *18*, 1021–1028. doi:10.1002/gps.1010
- Fichman, H. C., Brooking, L. B. T., Fernandes, C. S., Lourenço, R., Caramelli, P., & Nitrini, R. (2010). Normative data and construct validity of the Rey auditory verbal learning test in a Brazilian elderly population. *Psychology & Neuroscience*, *3(1)*, 79–84. doi:10.3922/j.psns.2010.1.010
- Gainotti, G., & Marra, C. (1994). Some aspects of memory disorders clearly distinguish dementia of the Alzheimer's type from depressive pseudo-dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *16*, 65–78. doi:10.1080/01688639408402617
- Geffen, G., Moar, K. J., O'Hanlon, A. P., Clark, C. R., & Geffen, L. N. (1990). Performance measures of 16- to 86-year-old males and females on the auditory verbal learning test. *The Clinical Neuropsychologist*, *4*, 45–63. doi:10.1080/13854049008401496

- Goldberg, D. P., & Hillier, V. F. (1979). A scaled version of the general health questionnaire. *Psychological Medicine*, *9*, 139–145. doi:10.1017/S0033291700021644
- Golden, C. J., & Freshwater, S. M. (2002). *The Stroop color and word test: A manual for clinical and experimental uses*. Chicago, IL: Stoelting Co.
- Greenfield, P. M. (1997). You can't take it with you: Why ability assessments don't cross cultures. *American Psychologist*, *52*, 1115–1124. doi:10.1037/0003-066X.52.10.1115
- Howieson, D. B., Mattek, N., Seeyle, A. M., Dodge, H. H., Wasserman, D., Zitzelberger, T., & Jeffrey, K. (2011). Serial position effects in mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *33*, 292–299. doi:10.1080/13803395.2010.516742
- Ivnik, R., Malec, J., Smith, G., Tangalos, E., Petersen, R., Kokmen, E., & Kurland, L. (1992). Mayo's older Americans normative studies: Updated AVLT norms for ages 56 to 97. *The Clinical Neuropsychologist*, *6*(sup001), 83–104. doi:10.1080/13854049208401880
- Ivnik, R. J., Malec, J. F., Tangalos, E. G., Petersen, R. C., Kokmen, E., & Kurland, L. T. (1990). The Auditory-Verbal Learning Test (AVLT): Norms for ages 55 years and older. *Psychological Assessment: A Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *2*(3), 304–312. doi:10.1037/1040-3590.2.3.304
- Jones, R. N., Rosenberg, A. L., Morris, J. N., Allaire, J. C., McCoy, K. J. M., Marsiske, M., ... Malloy, P. F. (2005). A growth curve model of learning acquisition among cognitively normal older adults. *Experimental Aging Research*, *31*, 291–312. doi:10.1080/03610730590948195
- Kaplan, E. (1992). A process approach to neuropsychological assessment. In T. Boll, & B. K. Bryant (Eds.), *Clinical neuropsychology and brain function: Research, measurement, and practice* (pp. 125–168). Washington, DC: American Psychological Association.
- Lannoo, E., & Vingerhoets, G. (1997). Flemish normative data on common neuropsychological tests: Influence of age, education, and gender. *Psychologica Belgica*, *37*, 141–155.
- Lee, T. M. C., Chan, C. C., & Yuen, K. S. (2002). Normative data for neuropsychological measures of fluency, attention, and memory measures for Hong Kong Chinese. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology (Neuropsychology, Development and Cognition: Section A)*, *24*, 615–632. doi:10.1076/jcen.24.5.615.1001
- Lezak, M. D. (1983). *Neuropsychological assessment* (2nd ed.). New York, NY: Oxford University Press.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological assessment* (4th ed.). New York, NY: Oxford University Press.
- Malloy-Diniz, L. F. M., Cruz, M. F., Torres, V. M., & Cosenza, R. M. (2000). O teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey: Normas para uma população Brasileira. *Revista Brasileira De Neurologia*, *36*, 79–83. ISSN:0101-8469.
- Manly, J. (2008). Critical issues in cultural neuropsychology: Profit from diversity. *Neuropsychology Review*, *18*, 179–183. doi:10.1007/s11065-008-9068-8
- McMinn, M. R., Wiens, A. N., & Crossen, J. R. (1988). Rey auditory-verbal learning test: Development of norms for healthy young adults. *The Clinical Neuropsychologist*, *2*, 67–87. doi:10.1080/13854048808520087
- Messinis, L., Tsakona, I., Malefaki, S., & Papatathanasopoulos, P. (2007). Normative data and discriminant validity of Rey's verbal learning test for the Greek adult population. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *22*, 739–752.
- Meyers, J. E., & Meyers, K. R. (1995). *Rey complex figure test and recognition trial: Professional manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Miatton, M., Wolters, M., Lannoo, E., & Vingerhoets, G. (2004). Updated and extended normative data of commonly used neuropsychological tests. *Psychologica Belgica*, *44*, 189–216.

- Mitrushina, M., Boone, K. B., Razani, J., & D'Elia, L. F. (2005). *Handbook of normative data for neuropsychological assessment* (2nd ed.). New York, NY: Oxford University Press.
- Poreh, A. (2000). Forum the quantified process approach: An emerging methodology to neuropsychological assessment. *The Clinical Neuropsychologist (Neuropsychology, Development and Cognition: Section D)*, *14*(2), 212–222. doi:10.1076/1385-4046(200005)14:2;1-Z;FT212
- Poreh, A. (2005). Analysis of mean learning of normal participants on the Rey auditory-verbal learning test. *Psychological Assessment*, *17*, 191–199. doi:10.1037/1040-3590.17.2.191
- Poreh, A., & Bezdicek, O. (2010). *Rey auditory verbal learning test software—Czech version*. Cleveland, OH: Quantified Process Scoring Systems.
- Poreh, A., Sultan, A., & Levin, J. (2012). The Rey auditory verbal learning test: Normative data for the Arabic-speaking population and analysis of the differential influence of demographic variables. *Psychology & Neuroscience*, *5*(1), 57–61. doi:10.3922/j.psns.2012.1.08
- Preiss, M. (1999). *Paměťový test učení*. [Auditory verbal learning test. manual.]. Brno: Psychodiagnostika.
- Preiss, M., Rodríguez, M., Kawaciukowa, R., & Laing, H. (2007). *Neuropsychologická baterie psychiatrického centra Praha* [Neuropsychological battery of Prague psychiatric center. Clinical assessment of basic cognitive functions] (2nd ed.). Praha: Psychiatrické centrum Praha.
- Rabin, L. A., Barr, W. B., & Burton, L. A. (2005). Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: A survey of INS, NAN, and APA Division 40 members. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *20*(1), 33–65. doi:10.1016/j.acn.2004.02.005
- Reitan, R. M., & Wolfson, D. (1985). *The halstead-reitan neuropsychological test battery: Theory and interpretation*. Tucson, AZ: Neuropsychology Press.
- Rey, A. (1958). *L'examen clinique en psychologie* [The psychological examination]. Paris: Presses Universitaires de France.
- Rideout, B. E., & Winchester, L. (1990). Effects on verbal fluency associated with sex, practice, and stimulus letter. *Perceptual and Motor Skills*, *71*, 656–658.
- Ruff, R. (1988). *Ruff figural fluency test*. San Diego, CA: Neuropsychological Resources.
- Schmidt, M. (1996). *Rey auditory verbal learning test: A handbook*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of The Royal Society B: Biological Sciences*, *298*, 199–209. doi:10.1098/rstb.1982.0082
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). *A Compendium of neuropsychological tests. Administration, norms and commentary* (3rd ed.). New York, NY: Oxford University Press.
- Taylor, E. M. (1959). *Psychological appraisal of children with cerebral defects*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Testa, S. M., Winicki, J. M., Pearlson, G. D., Gordon, B., & Schretlen, D. J. (2009). Accounting for estimated IQ in neuropsychological test performance with regression-based techniques. *Journal of The International Neuropsychological Society*, *15*(06), 1012–1022. doi:10.1017/S1355617709990713
- Tulving, E. (1964). Intratrial and intertrial retention: Notes towards a theory of free recall verbal learning. *Psychological Review*, *71*, 219–237. doi:10.1037/h0043186
- Uchiyama, C. L., D'Elia, L. F., Dellinger, A. M., Becker, J. T., Selnes, O. A., Welsch, J. E., & Miller, E. N. (1995). Alternate forms of the auditory-verbal learning test: Issues of test

- comparability, longitudinal reliability, and moderating demographic variables. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *10*, 133–145.
- Vakil, E., & Blachstein, H. (1997). Rey AVLT: Developmental norms for adults and the sensitivity of different memory measures to age. *The Clinical Neuropsychologist*, *11*, 356–369. doi:10.1080/13854049708400464
- Vakil, E., Greenstein, Y., & Blachstein, H. (2010). Normative data for composite scores for children and adults derived from the Rey auditory verbal learning test. *The Clinical Neuropsychologist*, *24*(4), 662–677. doi:10.1080/13854040903493522
- Van der Elst, W., Van Boxtel, M. P. J., Van Breukelen, G. J. P., & Jolles, J. (2005). Rey's verbal learning test: Normative data for 1855 healthy participants aged 24–81 years and the influence of age, sex, education, and mode of presentation. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *11*, 290–302. doi:10.1017/S1355617705050344
- van de Vijver, F. J. R., & Tanzer, N. K. (2004). Bias and equivalence in cross-cultural assessment: An overview. *Revue Européenne De Psychologie Appliquée/European Review of Applied Psychology*, *54*, 119–135. doi:10.1016/j.erap.2003.12.004
- Wechsler, D. (2010). *Wechslerova inteligenční škála pro dospělé* [Wechsler adult intelligence scale—III]. Praha: Testcentrum.
- Woodard, J. L. (2006). Memory performance indexes for the Rey auditory verbal learning test. In A. Poreh (Ed.), *The Quantified process approach to neuropsychological assessment* (pp. 105–142). New York, NY: Taylor & Francis.
- Woodard, J. L., Dunlosky, J., & Salthouse, T. A. (1999). Task decomposition analysis of intertrial free recall performance on the Rey auditory verbal learning test in normal aging and Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology (Neuropsychology, Development and Cognition: Section A)*, *21*(5), 666–676. doi:10.1076/jcen.21.5.666.872
- Yonker, J. E., Eriksson, E., Nilsson, L., & Herlitz, A. (2003). Sex differences in episodic memory: Minimal influence of estradiol. *Brain and Cognition*, *52*, 231–238. doi:10.1016/S0278-2626(03)00074-5
- Zachary, R. A., & Gorsuch, R. L. (1985). Continuous norming: Implications for the WAIS-R. *Journal of Clinical Psychology*, *41*, 86–94. doi:10.1002/1097-4679(198501)41:1<86::AID-JCLP2270410115>3.0.CO;2-W

APPENDIX A

TABLE A1. Coefficients of correlation and determination between demographic variables and basic (T1T8) scores

Variables	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
Age								
<i>r</i>	-.285**	-.316***	-.228***	-.234***	-.207***	-.212***	-.287***	-.306***
<i>r</i> ²	.081	.100	.052	.055	.043	.045	.082	.094
Education								
<i>r</i>	.226***	.298***	.231***	.263***	.196***	.133*	.266***	.287***
<i>r</i> ²	.051	.089	.056	.069	.038	.018	.071	.082
Gender								
ρ	.115*	.166**	.131*	.158**	.163**	.034	.130*	.138*
ρ^2	.013	.028	.017	.025	.027	.001	.017	.019
Handedness								
ρ	-.019	-.025	.002	.015	.023	.045	.049	.021
ρ^2	.000	.001	.000	.000	.001	.002	.002	.001

Note: *r* = Pearson's *r*; ρ = Spearman's rho; **p* < .05; ***p* < .01; ****p* < .001; T = trial, i.e., T1–T5 (learning trials), T6 (list B), T7 (list A recall trial), T8 (delayed recall of list A after 30 min).

TABLE A2. Coefficients of correlation and determination between demographic variables and derived scores

Variables	IRS	IRS-R	IRS-P	VL	DR	VF	LOT	PF	LI
Age									
<i>R</i>	-.302***	-.058	.271***	.079	-.306***	.252***	.035	.204***	.078
<i>r</i> ²	.091	.003	.073	.006	.094	.064	.001	.042	.006
Education									
<i>R</i>	.289**	.068	-.237***	-.033	.287***	-.233***	.036	-.179**	.007
<i>r</i> ²	.084	.005	.056	.001	.082	.054	.001	.032	.000
Gender									
<i>P</i>	.171**	.082	-.092	.050	.138*	-.069	.058	-.013	.016
ρ^2	.029	.007	.008	.003	.019	.005	.003	.000	.000
Handedness									
<i>P</i>	.001	-.070	-.013	.062	.021	-.008	.058	-.053	.020
ρ^2	.000	.005	.000	.004	.000	.000	.003	.003	.000

Note: *r* = Pearson's *r*; ρ = Spearman's rho; IRS = immediate recall score; IRS-P = proactive interference recall scores; IRS-R = retroactive interference recall scores; VL = verbal learning; DR = delayed recall; VF = verbal forgetting; LoT = Learning over Trial; PF = percentage of forgetting; LI = learning increment; **p* < .05; ***p* < .01; ****p* < .001.

TABLE A3. Coefficients of correlation and determination between demographic variables and primary and recency effect scores

Variables	PrimE 1	PrimE 2	PrimE 3	PrimE 4	PrimE 5	RecE 1	RecE 2	RecE 3	RecE 4	RecE 5
Age	r -.283***	r -.171**	r -.111	r -.147**	r -.079	r -.041	r -.189***	r -.179**	r -.186***	r -.180**
	r^2 .080	r^2 .029	r^2 .012	r^2 .022	r^2 .006	r^2 .002	r^2 .036	r^2 .032	r^2 .035	r^2 .032
Education	r .078	r .192***	r .045	r .171**	r .109	r .199***	r .246***	r .243***	r .264***	r .210***
	r^2 .006	r^2 .037	r^2 .002	r^2 .029	r^2 .012	r^2 .040	r^2 .061	r^2 .059	r^2 .070	r^2 .044
Gender	ρ .106	ρ .134*	ρ .126*	ρ .185***	ρ .118*	ρ .034	ρ .048	ρ .013	ρ .030	ρ .129*
	ρ^2 .011	ρ^2 .018	ρ^2 .016	ρ^2 .034	ρ^2 .014	ρ^2 .001	ρ^2 .002	ρ^2 .000	ρ^2 .001	ρ^2 .017
Handedness	ρ .010	ρ -.047	ρ .006	ρ .059	ρ .005	ρ -.013	ρ -.015	ρ .000	ρ -.054	ρ .073
	ρ^2 .000	ρ^2 .002	ρ^2 .000	ρ^2 .003	ρ^2 .000	ρ^2 .000	ρ^2 .000	ρ^2 .000	ρ^2 .003	ρ^2 .005

Note: r = Pearson's r ; ρ = Spearman's rho; PrimE 1 to 5 = primary effects from T1 to T5; RecE 1 to 5 = recency effects from T1 to T5; # $p < .10$; * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$.

TABLE A4. Coefficients of correlation and determination between demographic variables and gained and lost access scores

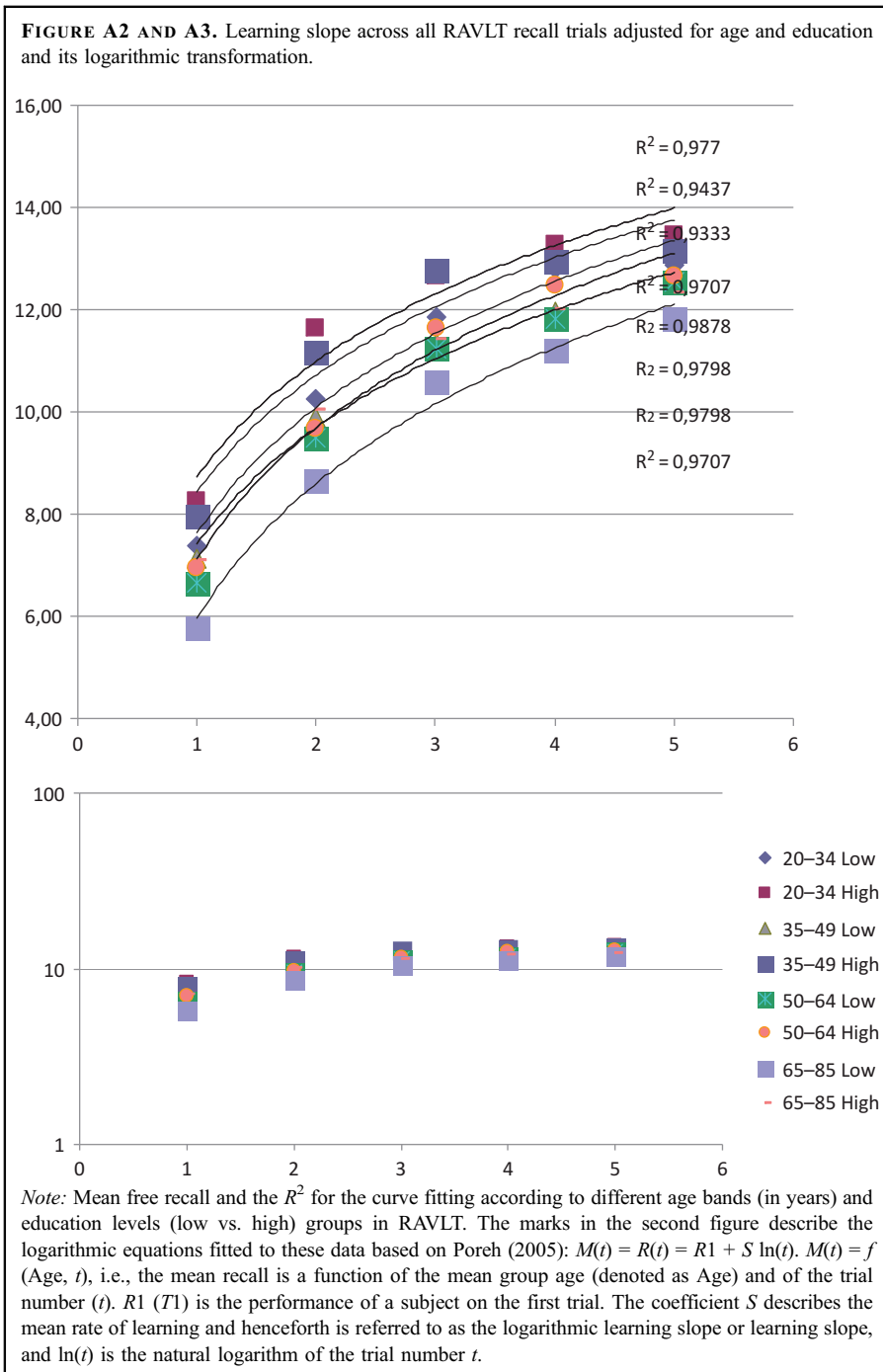
Variables	GA 2	GA 3	GA 4	GA 5	LA 2	LA 3	LA 4	LA 5
Age								
r	-.013	.184***	.151**	.191***	.108	.069	.192***	.127*
r^2	.000	.034	.023	.036	.012	.005	.037	.016
Education								
r	.083	-.259***	-.142*	-.214***	-.139*	-.160**	-.202***	-.133*
r^2	.007	.067	.020	.046	.019	.026	.041	.018
Gender								
ρ	.072	-.033	-.046	-.127*	-.006	-.018	-.119*	-.120*
ρ^2	.005	.001	.002	.016	.000	.000	.014	.014
Handedness								
ρ	-.047	.026	-.028	.001	-.138*	-.014	-.016	-.026
ρ^2	.002	.001	.001	.000	.019	.000	.000	.001

Note: r = Pearson's r ; ρ = Spearman's rho; GA 2 to 5 = gained access from T2 to T5; LA 2 to 5 = lost access from T2 to T5; * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$.

TABLE A5. Coefficients of correlation and determination between demographic variables and error scores (confabulations, perseverations)

Variables		Confabulations	Perseverations
Age			
	R	-.121*	-.024
	r^2	.015	.001
Education			
	R	.030	.061
	r^2	.001	.004
Gender			
	P	-.021	-.027
	ρ^2	.000	.004
Handedness			
	P	.006	.046
	ρ^2	.000	.002

Note: ρ = Spearman's rho; * $p < .05$. Both confabulations and perseverations were correlated with age and education using Spearman's rho due to their non-normally distributed values.



The following prediction equations include both (age and education), as both were shown to have some effect on RAVLT performance in every measure (with the only exception of education in T6). These equations can be used to determine the expected score of an individual with the assumption that we can determine his/her age and education. The corresponding standard error of estimate (SEE), a measure similar to the standard deviation, can be used to determine how far an individual score is from the expected value.

T1	$7.235 - 0.034 \times \text{Age} + 0.121 \times \text{Education}$	SEE = 2.056
T2	$9.687 - 0.041 \times \text{Age} + 0.182 \times \text{Education}$	SEE = 2.198
T3	$11.228 - 0.027 \times \text{Age} + 0.134 \times \text{Education}$	SEE = 2.140
T4	$11.549 - 0.027 \times \text{Age} + 0.154 \times \text{Education}$	SEE = 2.109
T5	$12.392 - 0.024 \times \text{Age} + 0.107 \times \text{Education}$	SEE = 2.070
T6	$6.112 - 0.023 \times \text{Age}$	SEE = 1.876
T7	$10.961 - 0.042 \times \text{Age} + 0.181 \times \text{Education}$	SEE = 2.506
T8	$10.502 - 0.049 \times \text{Age} + 0.216 \times \text{Education}$	SEE = 2.739
IRS	$52.092 - 0.153 \times \text{Age} + 0.698 \times \text{Education}$	SEE = 8.728
IRS_R	$1.249 + 0.004 \times \text{Age} - 0.018 \times \text{Education}$	SEE = 0.339
DR	$10.502 - 0.049 \times \text{Age} + 0.216 \times \text{Education}$	SEE = 2.739
VF	$1.890 + 0.025 \times \text{Age} - 0.109 \times \text{Education}$	SEE = 1.752
PF	$11.345 + 0.180 \times \text{Age} - 0.151 \times \text{Education}$	SEE = 4.389

APPENDIX B

Primacy and recency effects (PrimE, RecE), and gained and lost access (GA, LA) were computed. A 5 (trial, within-subject) \times 4 (age group, between-subject) \times 2 (education level, between-subject) ANOVA performed on PrimE scores detected effects of trial, age, and Trial \times Age interaction. While the primacy words were more and more numerous from T1 to T4, all $ps < .01$ (the fourth and the fifth trials yielding the same value), the age-related differences were observed only in T1 such that the older were the participants, the lower was the number of words in positions 1–5 to be recalled correctly (Table 4). A Trial \times Age \times Education ANOVA performed on RecE scores detected effects of age, education, trial, and a marginal Trial \times Age interaction. Participants with higher education recalled correctly more words in positions 10–15 (mean difference = .47 word). The recency words were more and more numerous from T1 to T5, all $ps \leq .01$, but there were substantial age-related differences in T2–T5. In general, the older were the participants, the lower was the number of words in positions 10–15 to be recalled correctly (Table 4).

A Trial \times Age \times Education ANOVA performed on GA scores detected effects of all three variables and also A Trial \times Education interaction (Table 5). The youngest participants had fewer words to gain than the participants of age-groups 50–64 and 65–85 years, all $ps \leq .001$. As for the Trial \times Education interaction, while number of the to-be-gained words diminished progressively from trial 2 to trial 5, participants with lower education had still more words to gain in trial 3, 4 and 5, all $ps \leq .01$, mean difference being of .45 word. A Trial \times Age \times Education ANOVA performed on LA scores detected only effects of age and education (Table 5). The youngest participants lost fewer words than the participants of age-groups 50–64 and 65–85 years, all $ps \leq .02$. Moreover, the participants with higher education lost fewer words than participants with lower education, mean difference being of .22 word.

Validizační studie české verze dotazníku FAQ

Functional Activities Questionnaire, Czech Version – a Validation Study

Souhrn

Cíl: Ověření vlastností české verze Pfefferova Dotazníku funkčního stavu (FAQ) pro měření aktivit denního života u starších osob bez kognitivního deficitu. **Metodika:** Škálu FAQ a neuropsychologickou baterii jsme v prvním měření (test) administrovali celkem u 136 osob vyššího věku (sebeuposouzení), v druhém měření 82 osobám (retest) pouze FAQ a nechali jsme tyto osoby posoudit pečovatelem (objektivní posouzení). **Výsledky:** Vztah FAQ s neuropsychologickou baterií byl statisticky významný, výše korelací je vždy nízká. Mezi prvním měřením FAQ a retestem po šesti měsících nebyl statisticky významný rozdíl [$t(81) = -1,356$; $p = 0,18$]. Věk (sebeuposouzení: $r = 0,06$; $p = 0,50$ a objektivní: $r = 0,07$; $p = 0,57$) ani vzdělání (sebeuposouzení: $r = 0,12$; $p = 0,18$ a objektivní: $r = -0,09$; $p = 0,49$) nemají významný vliv na výsledky v FAQ. Pohlaví má statisticky významný vliv (sebeuposouzení: $t(35,33) = 2,848$; $p < 0,01$; objektivní posouzení: $t(18,13) = 2,332$; $p < 0,05$). Vztah FAQ s celkovou kognitivní výkonností (MMSE) byl statisticky nevýznamný. Rozdíl mezi sebeuposouzením (druhé měření) a posouzením pečující osobou byl statisticky významný [$t(63) = 3,274$; $p < 0,01$]. Test-retestová reliabilita škály FAQ mezi prvním a druhým měřením po šesti měsících byla $r = 0,56$; $p < 0,001$. Vnitřní konzistence škály v prvním měření, druhém měření a posouzení pečovatelem byla na základě Cronbachova koeficientu $\alpha = 0,62$; $\alpha = 0,79$; $\alpha = 0,46$. **Závěr:** Škála FAQ je platný a spolehlivý nástroj hodnocení ADL u osob vyššího věku a je vhodnou volbou pro hodnocení funkční nezávislosti.

Abstract

Objective: This article describes the psychometric properties of Pfeffer's Functional Activities Questionnaire (FAQ), in its Czech version, for measurement of the activities of daily living (ADL) in older persons without cognitive impairment. **Methods:** Pfeffer's Functional Activities Questionnaire and the neuropsychological battery were administered to 136 older persons (test) at baseline (self-report). Eighty-two of these older persons were followed at 6-month intervals (retest) and they were also evaluated by their caregivers (informant report). **Results:** Neither age (self-report: $r = 0.06$; $p = 0.50$; informant report: $r = 0.07$; $p = 0.57$) nor education (self-report: $r = 0.12$; $p = 0.18$; informant report: $r = -0.09$; $p = 0.49$) had a significant influence on the FAQ results. Gender was statistically significant (self-report): $t(35.33) = 2.848$; $p < 0.01$; informant report: $t(18.13) = 2.332$; $p < 0.05$. The relation of FAQ to performance in the Mini-Mental State Exam (MMSE) was not significant. There is a statistically significant relation between FAQ and the neuropsychological battery (particularly auditory verbal learning test (AVLT) and shopping list, but with low correlations). Between FAQ test and retest after a 6-month interval, a statistically significant difference ($t(81) = -1.356$; $p = 0.18$) emerged. The difference between self report and informant report was also statistically significant ($t(63) = 3.274$; $p < 0.01$). Test-retest reliability of the FAQ scale between the first measurement and 6-month retest was $r = 0.56$, $p < 0.001$. Correlation between self-report and informant report was $r = 0.64$, $p < 0.001$. Internal consistency in test-retest and informant report was 0.62; 0.79; 0.46 (based on Cronbach's α). **Conclusions:** These findings indicate that FAQ is a valid and reliable instrument for the measurement of ADL in older persons without cognitive impairment. It is appropriate for the evaluation of functional deficit in older persons at possible risk of developing neurodegenerative disease.

O. Bezdíček¹, J. Lukavský^{2,3},
M. Preiss³

¹ Centrum klinických neurověd,
Neurologická klinika 1. LF UK
a VFN v Praze

² Psychologický ústav AV ČR, Praha

³ Psychiatrické centrum Praha



Mgr. Ondřej Bezdíček
Centrum klinických neurověd,
Neurologická klinika
1. LF UK a VFN v Praze
Kateřinská 30
128 21 Praha 2
e-mail: ondrej@yaho.com

Přijato k recenzi: 18. 1. 2010

Přijato do tisku: 30. 7. 2010

Klíčová slova

dotazník – validita – aktivity denního života – Alzheimerova choroba

Key words

questionnaire – validity – activities of daily living – Alzheimer's disease

Podpořeno: MŠMT 2D06013 „Trénink kognitivních funkcí u stárnoucí populace – efektivita a využití“ a projektem MZČR MZOPCP2005

Úvod

Dotazník funkčního stavu FAQ (Functional Activities Questionnaire) je krátká škála k posouzení funkční nezávislosti jedince. Validizační studie FAQ v české verzi, která by poskytla základ pro srovnání výkonu soběstačného, samostatně žijícího jedince vyššího věku s jedincem trpícím Alzheimerovou nemocí (AN), dosud chybí. Tato studie proto navazuje na převod české verze škály a její pilotní studii na pacientech s AN [1] a rozšiřuje možnosti jejího hodnocení i využití.

Pojem aktivity denního života (activities of daily living, ADL) slouží k posouzení funkční nezávislosti jedince na svém okolí [2]. Přínos měření ADL je významný především u neurodegenerativních onemocnění: paralelně se snížením kognitivní výkonnosti probíhá zejména u Alzheimerovy nemoci (AN) i snížení schopnosti vykonávat úkoly nezbytné pro samostatný život (ADL). Běžně užívané nástroje celkové kognitivní výkonnosti, jako je MMSE [3,4], nestačí, je třeba je doplnit o vyšetření aspektů sociálních. Jedná se proto o jedno z jádrových kritérií MKN-10, DSM-IV i NINCS-ADRDA [5–7] pro diagnostiku Alzheimerovy nemoci. ADL se dělí na základní a instrumentální. Základní ADL zahrnují: koupání, oblékání, jedení a pití, hygienu atd. Mají hierarchickou strukturu: komplexní aktivity, např. hygiena a oblékání, bývají narušeny dříve než základní, např. pití a jedení [8]. Jsou z velké části procedurálně naučené a neovlivnitelné kulturními či výchovnými vlivy. Oproti tomu instrumentální aktivity denního života (IADL) jsou komplexní a sociálně modulované, umožňují jedinci samostatný, soběstačný život. Zahrnují: nakupování, vaření, zacházení s penězi, používání veřejné dopravy, telefonu atd. Při nemoci bývají postiženy jako první, vedou ke ztrátě funkční nezávislosti a potřebě péče od druhých, s postupem onemocnění se postižení rozšiřuje i na základní ADL [9,10]. Výkon v ADL předpovídá úpadek kognitivních funkcí a riziko smrti [11] i dobu do institucionalizace jedince s AN [12]. Deficity v ADL jsou jednou z příčin negativní zátěže pečovatele [13] a existuje významný vztah mezi ADL, zátěží pečovatele a depresí [14–16], výkon v IADL významně koreluje se sebeposouzením míry deprese u pacientů s AN [17]. Posouzení ADL je podstatnou součástí

vyhodnocení úspěchů v léčbě zejména u inhibitorů cholinesterázy [18–20].

Tvorba a adaptace metod citlivých na změnu ADL je proto v českém prostředí velmi potřebná pro kvalitní diagnostiku AN. Abychom však mohli takových měření využít, potřebujeme vědět, jak vypadá průměrný výkon soběstačného jedince srovnatelného věku. Vytvoření tabulky s percentilovými normami, stanovení reliability a validity škály FAQ na souboru soběstačných osob vyššího věku z české populace proto byl základní záměr naší studie.

Pfefferův dotazník funkčního stavu FAQ (1982) byl původně vyvinut pro rozlišení funkční nezávislosti u normálně a abnormálně stárnoucích osob [21,22]. FAQ se ukázal být citlivý nejen u osob se syndromem demence, ale rovněž u osob s mírnou kognitivní poruchou (MCI). Disponoval vysokým prediktivním potenciálem pro rozvoj AN [23,24]. FAQ byl rovněž nejcitlivější (rozdíly však byly minimální) při srovnání s jinými škálami funkčního stavu [25]. Oproti jiným kvalitním, novějším škálám funkčního stavu, jako jsou DAD (The Disability Assessment for Dementia) [26,27] a BADLS (Bristol Activities of Daily Living Scale) [22,28–30], je FAQ časově méně náročný (má nižší počet položek), a proto i těžce postiženého jedince relativně málo psychicky zatěžuje.

FAQ se osvědčil v různých jazykových verzích, např. španělské [31], portugalské [32], chilské [33], a je doporučován pro diagnostiku pravděpodobné AN na brazilské populaci [34].

Používá se rovněž při skríningu funkčního postižení a demence v populaci osob vyššího věku [35] i v epidemiologických studiích [36]. Taktéž významně koreluje u pacientů s AN s velmi robustně ověřenými psychologickými konstrukty, jako je pracovní paměť [37], celkový kognitivní stav [1] či neuropsychiatrické symptomy u AN [38]. Možná využitelnost škály FAQ po provedení validizační studie je širší: funkční nezávislost lze aplikovat i na jiná onemocnění, jako demence s Lewyho tělisky [39] a infarkt mozku [40], kde byla pro měření ADL s úspěchem využita škála BADLS. Evaluace míry funkčního postižení může být rovněž v návaznosti využito pro neuropsychologickou a ergoterapeutickou rehabilitaci pacientů.

Soubor a metodika

Soubor

Dotazník byl administrován jako součást baterie v rámci projektu zaměřeného na sledování efektu tréninku kognitivních funkcí. Do souboru bylo zařazeno celkem 136 samostatně žijících osob vyššího věku. Nábor byl prováděn na jaře roku 2007 prostřednictvím médií a univerzitou volného času. Všechny vyšetřované osoby podstoupily vyšetření dobrovolně s informovaným souhlasem, který byl schválen Etickou komisí 3. LF UK v Praze. Účast v projektu byla motivována tréninkem paměti zdarma a malou finanční odměnou za poslední testování.

Sběr dat FAQ probíhal ve dvou měřeních. Při prvním měření proběhlo anamnestické vyšetření a byl administrován dotazník FAQ (sebeposouzení vlastních aktivit denního života). Po šesti měsících proběhlo druhé měření, kdy byl znovu administrován dotazník FAQ (retest sebeposouzení). Dotazník FAQ byl součástí neuropsychologické baterie popsané dále. Po druhém vyšetření byly rozeslány dotazníky FAQ pečovateltům, rodinným příslušníkům za účelem „objektivního“ posouzení. Mezi oběma vlnami vyšetření u zkoumaných osob neproběhla další psychologická či léčebná intervence.

Metodika

Škála funkčního stavu: FAQ sestává z deseti položek zaměřených na aktivity denního života (ADL). Může ji administrovat zaškolený zdravotní personál a vyplnit zkoumaná osoba (subjektivní posouzení ADL) nebo její pečovatel (objektivní posouzení ADL). Obsahuje položky týkající se většinou tzv. instrumentálních aktivit denního života (IADL, položka 1–4), např. nakupování, zacházení s penězi atd., dále tři položky na základní aktivity denního života (položka 5, 6 a 10) a tři položky na aktivity spojené s komplexními sociálními funkcemi a kognitivní výkonností (položka 7–9). Každé z úrovní pro určitou aktivitu denního života je přiřazen bodový skór: 0 znamená „Vykonává normálně“, 1 – „Provádí sám s potížemi“, 2 – „Potřebuje pomoc“, 3 – „Je zcela závislý“. „Nikdy nevykonával, ale byl by nyní schopen“ je přiřazena hodnota 0 a „Nikdy nevykonával a měl by nyní potíže“ hodnota 1. Má rozsah 0–30 bodů, skór 0 znamená, že ADL je-

dince jsou nepostiženy a je zcela soběstačný; skór 30 indikuje vysoké postižení ADL a vysokou míru závislosti jedince na pečovateli (nesoběstačnost). Dotazník FAQ v české verzi je pro veřejnost volně přístupný přes internet i ve verzi tužka-papír [41].

Neuropsychologická baterie obsahovala následující testy: Mini-Mental State Examination (MMSE), Paměťový test učení (AVLT), Logickou paměť z WMS-III, Test cesty (TMT), Test telefonních čísel a Test nákupního seznamu. Poslední dva testy byly spolu s paralelními verzemi vytvořeny speciálně pro tuto studii [42–44]. V testu telefonních čísel je úkolem subjektu naučit se 13 telefonních čísel a propojit je s odpovídajícími jmény oddělení, kterým přísluší. Doba učení je 120 vteřin. Měří schopnost kódovat páry čísel a názvů oddělení, jejich uchování a vybavení z paměti. Telefonní čísla jsou trojmístná a vždy se k nim pojí příslušné oddělení např. požárníci. Celkový skór je suma správných odpovědí (telefonní číslo a správně přiřazené oddělení). V Testu nákupního seznamu je úkolem subjektu naučit se za 3 min 30 položek z psaného nákupního seznamu, který tvoří běžné potraviny a zboží. Výsledek je počet správně vybavených položek ve volném vybavení. Konstrukce testů odpovídá základním paradigmatům výzkumu paměti: párovým asociacím (Test telefonních čísel), paměti na seznam (Nákupní seznam). Dále byla administrována škála SOS, což je krátká, 10položková škála vyvinutá pro měření kvality života, psychické spokojenosti a efektivity léčby, která byla validizována na české populaci [45].

Zpracování dat

Pro zjištění základních psychometrických charakteristik dotazníku FAQ jsme použili vzhledem k velikosti zkoumané skupiny parametrických metod: v případě re-

liability a validity korelační analýzy, pro srovnání rozdílů mezi posouzeními (párového t-testu). Za hladinu statistické významnosti jsme zvolili $\alpha = 0,05$. Pro zpracování bylo použito statistických programů SPSS 16 a R [46,47].

Výsledky

Škála FAQ byla administrována zdravým, nezávislým osobám vyššího věku. Teoreticky lze proto očekávat vzhledem k povaze škály (čím méně je jedinec postižen v aktivitách denního života, tím nižší hrubý skór na škále o rozsahu 0–30 bodů získá) nesymetrickou, silně zešikmenou distribuci, kdy medián bude blízko nuly. Data ve všech třech měřeních tyto předpoklady potvrdila (tab. 1). Pro analýzu jsme se přesto rozhodli použít parametrických metod, protože rozsah výběru byl velký ($N > 50$) a protože případné použití neparametrických metod by značně ztěžoval velký počet lidí se stejnými skóry.

Zařazení byli zdraví jedinci bez demence (dle MMSE) a bez kognitivního deficitu dle použité testové baterie. Zkoumaná skupina zahrnovala starší jedince, kteří žili samostatně a nacházeli se v dobrém kognitivním stavu (u všech osob MMSE > 26). Velikost zkoumaného souboru činila při retestu $N = 82$; tj. 60 %, objektivní posouzení pečovatelem bylo dostupné pro $N = 67$; tj. 78 % účastníků retestu (tj. 47 % původního souboru).

Věk účastníků se pohyboval v rozmezí 50–92 let (průměr 68,4; SD = 7,9; medián 68 let). Většinu souboru tvořily ženy (78 %). Úroveň vzdělání v souboru byla vyšší než v obecné populaci (průměrný počet let vzdělání 14,8; SD = 2,9; rozsah 7–23). Podskupiny analyzované při druhém měření a objektivním posouzení se věkem, vzděláním a pohlavím statisticky významně nelišily od účastníků, kteří ve výzkumu nepokračovali.

FAQ a demografické charakteristiky

Vztah výsledků FAQ a demografických charakteristik byl testován na údajích z prvního sebesouzení a z objektivního posouzení pečovatelem.

Věk

Věk nemá statisticky významný vliv na výsledky v FAQ u samostatně žijících osob vyššího věku (Pearsonův koeficient korelace $r = 0,06$; $p = 0,50$). Ani u objektivního posouzení nebyl vliv signifikantní ($r = 0,07$; $p = 0,57$).

Vzdělání

Vzdělání, měřené v letech, nemá statisticky významný vliv na výsledky v FAQ u samostatně žijících osob vyššího věku (Pearsonův koeficient korelace $r = 0,12$; $p = 0,18$), ani na výsledky objektivního posouzení ($r = -0,09$; $p = 0,49$).

Pohlaví

V případě sebesouzení i objektivního posouzení byl zjištěn statisticky významný vztah FAQ a pohlaví. V obou případech skórovali muži výše (sebesouzení: $t(35,33) = 2,848$; $p < 0,01$; objektivní posouzení: $t(18,13) = 2,332$; $p < 0,05$). Rozdíl průměrů mužů a žen činil 1,04; resp. 1,00 bodu. Předpokládáme, že k tomuto rozdílu jsme došli proto, že žen je ve zkoumaném souboru podstatně více nebo některé položky, např. vaření, jsou citlivé na rozdíly mezi pohlavími.

Rozdíly mezi jednotlivými měřeními

Abychom zjistili případný posun v hodnocení v jednotlivých měřeních, výsledky FAQ byly srovnány párovým t-testem. Mezi prvním měřením FAQ a retestem po šesti měsících nebyl statisticky významný rozdíl [$t(81) = -1,356$; $p = 0,18$].

Tab. 1. Popisná statistika výsledků FAQ.

FAQ	N	Průměr	Medián	SD	Rozpětí
sebesouzení	136	0,92	0	1,42	0–7
sebesouzení – retest	82	1,01	0	2,16	0–15
posouzení pečovatelem	67	0,50	0	1,15	0–6

Popisná statistika souborů při prvním a druhém měření (sebesouzení) a následném posouzení pečovatelem (osobou blízkou), tzv. objektivní posouzení. SD – směrodatná odchylka

Rozdíl mezi sebezposouzením (druhé měření) a posouzením pečující osobou byl statisticky významný [$t(63) = 3,274$; $p < 0,01$]. Použili jsme data z druhého sebezposouzení, protože časově lépe odpovídají objektivnímu posouzení.

Protože rozdíl mezi subjektivním a objektivním hodnocením může být zajímavý pro další studie (tzv. diskrepanční index) [23], spočítali jsme jeho hodnoty jako rozdíl druhého subjektivního posouzení a posouzení pečující osobou (diskrepanční index: průměr 0,52; medián 0,0; rozsah -3 až +5; SD = 1,26). Při tomto způsobu výpočtu záporné hodnoty indexu znamenají, že pokusná osoba vidí vlastní stav jako lepší, tj. objektivní posouzení je přísnější. Z výsledků je patrné, že zkoumané osoby jsou k vlastním schopnostem kritičtější než pečující osoby.

FAQ a kognitivní stav

V rámci neuropsychologické baterie (tab. 2) bylo možné sledovat vztah FAQ k ostatním použitým metodám (tab. 3). Použité metody měřily paměťový výkon (AVLT, WMS-III, Nákupní seznam a Telefonní seznam), pozornost (TMT-A) a exekutivní funkce „set shifting“ (TMT-B). Dále byl srovnáván výsledek FAQ s celkovým stavem (MMSE) a s úrovní psychické spokojenosti „well-being“ (SOS-10 [47]).

Při korelační analýze byl zjištěn statisticky významný vztah sebezposouzení v FAQ s některými paměťovými testy (AVLT, Nákupní seznam), výše korelací je ale ve všech případech nízká. V případě MMSE jsou vzájemné korelace rovněž nízké a jsou statisticky nevýznamné.

Psychometrické charakteristiky FAQ

Reliabilita FAQ

Test-retestová reliabilita škály FAQ mezi prvním a druhým měřením po šesti měsících byla $r = 0,56$; $p < 0,001$. Korelace mezi subjektivním a objektivním posouzením pečovatelem byla $r = 0,64$; $p < 0,001$.

Vnitřní konzistence škály (tj. jak dobře položky měří tutéž vlastnost) v prvním, druhém měření a posouzení pečovatelem byla na základě Cronbachova koeficientu $\alpha = 0,62$; $\alpha = 0,79$; $\alpha = 0,46$. Spearman-Brownův koeficient pro korelaci mezi oběma polovinami škály (split-half reliabilita) činil v prvním, druhém a posouzení pečovatelem $r = 0,62$;

$r = 0,89$; $r = 0,67$. I přes nízký počet položek škály je vnitřní konzistence škály FAQ při opakovaných měřeních dobrá až vysoká.

Validita FAQ

Bližší údaje o jednotlivých položkách a jejich obtížnosti byly zjišťovány pomocí položkové analýzy (tab. 4). Za nejobtížnější je považováno zapamatování termínů

schůzek, léků a vyplňování formulářů. Korelace jednotlivých položek se zbytkem škály se pohybuje v rozsahu 0,108–0,369. Nejnížší korelace je zjištěna u otázky 4 (hry a koníčky), což svědčí o tom, že položka se obsahem odlišuje od zbytku škály. Hodnoty korelací jsou celkově nízké, což přisuzujeme efektu podlahy v našem souboru (většina respondentů problémy neměla).

Tab. 2. Přehled výkonů v neuropsychologické baterii.

	Průměr	SD
AVLT (1–5)	49,99	9,95
AVLT po 30 minutách	9,88	3,50
TMT A	35,51	12,19
TMT B	81,78	30,38
WMS-III bezprostřední paměť	45,47	9,43
WMS-III po 30 minutách	29,10	7,34
Telefonní seznam	5,27	2,79
Nákupní seznam	17,46	3,97
MMSE	29,46	0,72
SOS	43,87	9,38

První sloupec poskytuje přehled o metodách použitých v neuropsychologické baterii a popisuje testované psychické procesy: AVLT (1–5): kapacita učení, AVLT po 30 minutách: oddálené vybavení verbálního materiálu, TMT A: psychomotorická rychlost a zaměřená vizuální pozornost, TMT B: změna setu a rozdělení vizuální pozornost, WMS-III Logická paměť: bezprostřední volné vybavení verbálního materiálu, WMS po 30 minutách: oddálené vybavení verbálního materiálu (epizodická paměť), Telefonní seznam: test párových asociací, Nákupní seznam: test paměti na seznam, MMSE: celková kognitivní kapacita, SOS: škála kvality života. Druhý sloupec uvádí průměrné hodnoty hrubého skóru v testu a třetí jejich směrodatnou odchylku (SD).

AVLT – Paměťový test učení (Rey Auditory Verbal Learning Test), TMT – Test cesty (Trail Making Test), WMS-III – Wechslerova paměťová škála – 3. vydání, subtest Logická paměť (Wechsler Memory Scale – 3rd revision), MMSE – Mini-Mental State Examination, SOS – Schwartzova škála (Schwartz Outcome Scale-10)

Tab. 3. Vztah FAQ a dalších metod.

	FAQ subj.	FAQ obj.
AVLT (1–5)	-0,189	-0,064
AVLT po 30 minutách	-0,203	-0,110
TMT A	0,097	0,138
TMT B	0,108	0,108
WMS okamžitá paměť	-0,025	0,123
WMS po 30 minutách	-0,112	0,016
Telefonní seznam	-0,071	0,002
Nákupní seznam	-0,183	-0,134
MMSE	0,094	0,057
SOS	-0,146	-0,024

Tabulka uvádí Pearsonovy koeficienty korelace (hodnoty významné na hladině $p < 0,05$ jsou zvýrazněny).

Tab. 4. Položková analýza FAQ.

	Sebeposouzení		Posouzení pečovatelem	
	obtížnost	korelace se škálou	obtížnost	korelace se škálou
1. Psát složenky nebo platit účty, ukládat si finanční doklady.	0,103	0,290	0,033	0,001
2. Vyplňovat různé úřední dokumenty nebo formuláře.	0,206	0,301	0,066	0,263
3. Nakupovat běžné domácí potřeby, oblečení nebo potraviny.	0,037	0,284	0,049	0,370
4. Hrát společenské hry, věnovat se koníčkům.	0,029	0,108	0,016	0,169
5. Ohřát vodu, udělat si kávu nebo čaj, vypnout sporák.	0,007	0,315	0,000	--
6. Uvařit celé jídlo.	0,044	0,222	0,180	0,254
7. Sledovat současné události.	0,029	0,369	0,016	-0,056
8. Udržet pozornost, porozumět a diskutovat o televizním pořadu, knize nebo časopisu.	0,140	0,320	0,033	0,615
9. Pamatovat si termíny schůzek, rodinných událostí, svátků, léky a jejich užívání.	0,265	0,342	0,098	0,176
10. Cestovat do nejbližšího okolí, řídit auto, použít autobus.	0,059	0,329	0,033	0,250

Obtížnost je průměrný bodový skóre v dané položce, druhý sloupec udává Pearsonův koeficient korelace s celkovým skóre FAQ při vyloučení dané položky.

Normativní interpretace FAQ

Použitý soubor není reprezentativní, pro klinické účely jsme se pokusili sestavit percentilové normy pro FAQ u zdravých osob vyššího věku (N = 136) (tab. 5). Tyto hodnoty mohou sloužit jako orientační nor-

mativní údaj při srovnávání výkonů v FAQ u pacientů.

Diskuze

Použili jsme Dotazník funkčního stavu (FAQ) u soběstačných osob vyššího věku

a ověřili jeho psychometrické vlastnosti. Cílem výzkumu bylo vytvořit orientační percentilové normy FAQ na skupině osob bez funkčního deficitu pro možnost normativního srovnání výkonů v ADL se skupinou osob s podezřením na syndrom demence (pro tzv. normativní interpretaci FAQ).

Výsledky ukazují, že FAQ v české verzi disponuje dobrou test-retestovou reliabilitou (stabilitou škály v čase) při opakovaném měření u téže skupiny. Vnitřní konzistence je dobrá až vysoká jak při subjektivním posouzení, tak při posouzení pečovatelem. Při malém počtu položek FAQ (negativní vliv náhodného seskupení položek) považujeme tyto výsledky z hlediska vnitřní konzistence za velmi dobré [48].

Jednotlivé položky FAQ mají na první pohled vysokou face validitu pro ADL i IADL. Ani u testujících, ani u testovaných osob jsme se nesečkali s vážnými výhradami vzhledem k jednotlivým položkám FAQ. Je třeba však mít na vědomí, že se jedná o dotazníkovou metodu, tzv. nepřímé měření ADL [49]. Závažným zjištěním pro interpretaci a použití FAQ u osob bez kognitivního deficitu je statisticky nevýznamná a nízká korelace mezi měřítky globálního kognitivního výkonu MMSE a FAQ. To je protikladné zjištění vzhledem ke vztahu významné závislosti výsledků MMSE a FAQ u osob s pravděpo-

Tab. 5. Orientační percentilové normy odvozené ze sledovaného vzorku (N = 136).

HS	Percentil – sebeposouzení	Percentil – posouzení pečovatelem
0	100	100
1	43	23
2	23	13
3	13	6
4	7	5
5	3	2
6	1	2
7	1	0
8	0	0
9	0	0
10	0	0

HS je hrubý skóre v FAQ (rozpětí 0–30 bodů, vzhledem k nulovým hodnotám percentilu jsme uvedli pouze rozsah 0–10 bodů). HS = 0 znamená funkční nezávislost, HS = 30 celkovou funkční závislost v ADL. Čím vyššího percentilu subjekt dosáhne, tím je funkčně nezávislejší. Rozsah mezi -1 SD a -2 SD odpovídá 2,3–15,9 percentilu, tj. zhruba hrubému skóre 3–5 v sebeposouzení a 2–6 v objektivním posouzení. Hodnoty hrubého skóre > 4 bodů v sebeposouzení a > 3 bodů (v obou případech $> -1,5$ SD) v objektivním posouzení na škále FAQ lze brát jako cut-off pro možný deficit v ADL vzhledem k referenční skupině.

dobnou AN i MCI [1,23]. Nezávislost ADL na kognitivním výkonu potvrzují dále i významné, ale velmi nízké korelace FAQ s neuropsychologickou baterií: kognitivní výkon a úroveň ADL u soběstačných osob statisticky významně nesouvisí. Tato zjištění je třeba brát opatrně, protože rozsah skóre FAQ u zdravých osob je velmi malý, což může výsledky zkreslovat.

Percentilové normy pro subjektivní posouzení i posouzení pečovatelem jsou orientačním měřítkem pro normativní interpretaci FAQ na české populaci. Slouží jako základ pro srovnání výkonu v FAQ u osoby s podezřením na syndrom demence vzhledem k dané referenční skupině (funkčně nezávislé osoby vyššího věku a vzdělání). Tento krok představuje přesnější vyhodnocení získaných výsledků oproti dřívějším možnostem hodnocení úrovně ADL v FAQ. Poskytují vedle celkového bodového skóre (0–30), který nabízí Bartošova pilotní studie [1], možnost orientačně popsat, jak daleko od průměru se úroveň ADL u konkrétní osoby nachází. Tyto orientační normy jsou k dispozici nejen pro posouzení subjektivní, ale i pro posouzení pečovatelem. Rozdíl mezi těmito dvěma posouzeními, který se označuje jako „diskrepanční index“, může sloužit jako základ srovnání při diagnostice MCI s potenciálem pro budoucí rozvoj AN [23].

Rovněž je důležité vzít v úvahu, že při diagnostice MCI informace od pečovatele v nejnovějších výzkumech vychází jako objektivnější vzhledem k vývoji onemocnění než informace od pacienta [50]. I proto je vhodné disponovat percentilovými normami pro objektivní posouzení v FAQ. V této souvislosti je zajímavé zjištění, že jsme v našem případě našli malý, ale statisticky významný rozdíl mezi subjektivním a objektivním posouzením. U skupiny pacientů s MCI a potenciálem pro rozvoj AN [23] například existuje v tomto posouzení rozdíl velmi významný. Rozdíl těchto údajů tedy může mít diagnostickou hodnotu, a proto by lékaři měli rutinně získávat jak subjektivní, tak objektivní posouzení ADL v FAQ. Naše studie přináší popis míry rozdílu objektivního a subjektivního posouzení v FAQ na souboru soběstačných osob, který může sloužit jako referenční hodnota pro sledování tohoto rozdílu u pacientů.

Samotný rozdíl u funkčně nezávislé populace může být způsoben například ne-

presností metody nebo trochu odlišnou přesností posuzování u osoby samotné a pečovatele. V našem případě mohlo hrát roli i vyšší vzdělání sledovaných osob a s tím možná spojené vyšší nároky na vlastní výkon (vyšší míra sebekritičnosti).

Pro praktické využití výsledků této studie uvedme interpretační vodítka při hodnocení výkonu v FAQ pro ADL u osob vyššího věku a vzdělání: čím nižší hrubý skóre v FAQ jedinec získá, tím vyšší dostane percentil (0–100). Vysoké percentilové hodnoty označují normální úroveň ADL u osob vyššího věku. Pokud jedinec XY má při vyšetření v FAQ hrubý skóre 5 v subjektivním a 4 body v objektivním posouzení, přísluší mu vážený skóre = 3 a 5 percentil, což v obou případech zhruba = $-1,66$ SD od průměru našeho souboru. Takový jedinec má v ADL výkon typický pro skupinu osob s významně sníženým ADL a možným funkčním deficitem (výsledek nutno hodnotit v rámci dalších vyšetření dle doporučených postupů pro diagnostiku AN) [51,52]. Rovněž velká diskrepance mezi objektivním a subjektivním posouzením značí nízký náhled na vlastní funkční nezávislost a možné obtíže v ADL. Disponujeme-li pouze subjektivním posouzením, pak lze využít cut-off skóre založeného na $> -1,5$ SD vzdálenosti od průměru našeho souboru (standardní vzdálenost od průměru příslušné referenční skupiny [53]). Skóre 4 dosahuje jen 7 % samostatně žijících starších osob v našem souboru, proto hranice > 4 body může sloužit jako orientační cut-off pro stanovení deficitu v ADL (u objektivního posouzení > 3 body).

Naše studie má několik omezení: soubor byl tvořen převážně ženami a zkoumané osoby měly v průměru vyšší vzdělání. Výběrový soubor není vzhledem k české populaci reprezentativní a složení souboru mohlo mít vliv na percentilové normy FAQ. Je možné, že při zahrnutí adekvátního počtu lidí s nižším vzděláním by byl rozsah hodnot FAQ širší. Určitým omezením bylo provádění parametrických výpočtů nad škálou, která byla nerovnoměrná, a zkoumané osoby dosahovaly jen malého počtu hodnot. Proto jsme provedli i paralelní analýzu za použití Wilcoxonova testu pro párová srovnání a Spearmanova koeficientu korelace, se kterou jsme dospěli ke stejným výsledkům. Tyto výsledky zde v zájmu stručnosti neuvádíme.

Naše studie neobsahuje srovnání FAQ s dalšími škálami nepřímého měření ADL (např. DAD, BADLS) [30,54], a nejsme tak schopni popsat obsahovou (zda pokrývá přiměřeně oblast ADL) a konvergentní validitu (zda se tyto metody shodují) FAQ.

Podle našich zkušeností se některé položky ukazují jako problematické, což dokládají např. časté dotazy pečovatelů (především žen), jak mají posoudit položku 6 („uvařit si celé jídlo“ a další položky týkající se správy domácnosti). Pečovatelé se často dotazovali, jak mají posoudit tuto věc nyní, jestliže to manžel/partner nikdy nedělal. Tuto souvislost rovněž naznačuje statisticky významný rozdíl v posuzování FAQ mezi muži a ženami. V rámci tohoto výzkumu tato zjištění však nelze analyzovat hlouběji. Rovněž index objektivního posouzení postrádá údaj o inter-rater reliabilitě mezi dvěma posouzeními různých pečovatelů, která by byla zajímavým doplněním. Je možné, že různí pečovatelé posuzují ADL téhož svěřence do značné míry odlišně.

Autoři studie přesto věří, že se podařilo poskytnout praktickým neurologům a psychiatrům spolehlivý a rychlý skríninový nástroj pro diagnostiku ADL u starších osob, kde toto měření má význam pro diagnostiku pravděpodobné AN i MCI. Rozšíření FAQ o percentilové normy subjektivního i objektivního posouzení a diskrepanční index představují základní krok ve zpřesnění měření ADL na české populaci u osob s podezřením na rozvoj neurodegenerativních onemocnění.

Literatura

1. Bartoš A, Martinek P, Bezdíček O, Buček A, Řipová D. Dotazník funkčního stavu FAQ-CZ – česká verze pro zhodnocení každodenních aktivit pacientů s Alzheimerovou nemocí. *Psychiat pro Praxi* 2008; 9(1): 31–34.
2. Gauthier L, Gauthier S. Assessment of functional changes in Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 1990; 9(4): 183–188.
3. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. „Mini-Mental State“. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975; 12(3): 189–198.
4. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental® State Examination (MMSE™). Lutz, FL: Psychological Assessment Resources 2000.
5. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva: World Health Organization 1995.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (IV-TR), 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association 2000.

VALIDIZAČNÍ STUDIE ČESKÉ VERZE DOTAZNÍKU FAQ

7. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34(7): 939–944.
8. Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *J Am Geriatr Soc* 1983; 31(12): 721–727.
9. Gauthier S, Gélinas I, Gauthier L. Functional disability in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 1997; 9 (Suppl 1): 163–165.
10. Stern Y, Hesdorffer D, Sano M, Mayeux R. Measurement and prediction of functional capacity in Alzheimer's disease. *Neurology* 1990; 40(1): 8–14.
11. Agüero-Torres H, Fratiglioni L, Guo Z, Viitanen M, Winblad B. Prognostic factors in very old demented adults: a seven-year follow-up from a population-based survey in Stockholm. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46(4): 444–452.
12. Heyman A, Peterson B, Fillenbaum G, Pieper C. Predictors of time to institutionalization of patients with Alzheimer's disease: the CERAD experience, part XVII. *Neurology* 1997; 48(5): 1304–1309.
13. Harwood DG, Barker WW, Ownby RL, Bravo M, Agüero H, Duara R. Predictors of positive and negative appraisal among Cuban American caregivers of Alzheimer's disease patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15(6): 481–487.
14. Cullen JS, Grayson DA, Jorm AF. Clinical diagnoses and disability of cognitively impaired older persons as predictors of stress in their carers. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12(10): 1019–1028.
15. Teri L, Truax P. Assessment of depression in dementia patients: association of caregiver mood with depression ratings. *Gerontologist* 1994; 34(2): 231–234.
16. Zank S, Frank S. Family and professional caregivers' ratings of dementia symptoms and activities of daily living of day care patients: do differences change over time? *Aging Ment Health* 2002; 6(2): 161–165.
17. Espiritu DA, Rashid H, Mast BT, Fitzgerald J, Steinberg J, Lichtenberg PA. Depression, cognitive impairment and function in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16(11): 1098–1103.
18. Winblad B. Maintaining functional and behavioral abilities in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001; 15 (Suppl 1): S34–S40.
19. Gélinas I, Gauthier S, Cyrus PA. Metrifonate enhances the ability of Alzheimer's disease patients to initiate, organize, and execute instrumental and basic activities of daily living. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000; 13(1): 9–16.
20. Blesa R. Galantamine: therapeutic effects beyond cognition. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11 (Suppl 1): 28–34.
21. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol* 1982; 37(3): 323–329.
22. Bucks RS, Haworth J. Bristol Activities of Daily Living: a critical evaluation. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2002; 2(5): 669–676.
23. Tabert MH, Albert SM, Borukhova-Milov L, Camacho Y, Pelton G, Liu X et al. Functional deficits in patients with mild cognitive impairment: prediction of AD. *Neurology* 2002; 58(5): 758–764.
24. Devanand DP, Liu X, Tabert MH, Pradhaban G, Cuasay K, Bell K et al. Combining early markers strongly predicts conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2008; 64(10): 871–879.
25. Juva K, Mäkelä M, Erkinjuntti T, Sulkava R, Ylikoski R, Valvanne J et al. Functional assessment scales in detecting dementia. *Age Aging* 1997; 26(5): 393–400.
26. Gélinas I, Gauthier L, McIntyre M, Gauthier S. Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the disability assessment for dementia. *Am J Occup Ther* 1999; 53(5): 471–481.
27. Feldman H, Sauter A, Donald A, Gélinas I, Gauthier S, Torfs K et al. The disability assessment for dementia scale: a 12-month study of functional ability in mild to moderate severity Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001; 15(2): 89–95.
28. Bucks RS, Ashworth DL, Wilcock GK, Siegfried K. Assessment of activities of daily living in dementia: development of the Bristol Activities of Daily Living Scale. *Age Ageing* 1996; 25(2): 113–120.
29. Byrne LM, Wilson PM, Bucks RS, Hughes AO, Wilcock GK. The sensitivity to change over time of the Bristol Activities of Daily Living Scale in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15(7): 656–661.
30. Bartoš A, Martínek P, Buček A, Řípková D. Dotazník soběstačnosti DAD-CZ – česká verze pro hodnocení každodenních aktivit pacientů s Alzheimerovou nemocí. *Neurol pro praxi* 2009; 10(5): 320–323.
31. Mejia S, Gutiérrez LM, Villa AR, Ostrosky-Solis F. Cognition, functional status, education, and the diagnosis of dementia and mild cognitive impairment in Spanish-speaking elderly. *Appl Neuropsychol* 2004; 11(4): 196–203.
32. Nitrini R, Caramelli P, Herrera E jr, Bahia VS, Caieta LF, Radanovic M et al. Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004; 18(4): 241–246.
33. Quiroga P, Albala C, Klaasen G. Validation of a screening test for age associated cognitive impairment, in Chile. *Rev Med Chil* 2004; 132(4): 467–478.
34. Nitrini R, Caramelli P, Bottino CM, Damasceno BP, Brucki SM, Anghinah R. Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: cognitive and functional evaluation. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63(3A): 720–727.
35. Laks J, Batista EM, Guilherme ER, Contino AL, Faria ME, Rodrigues CS et al. Prevalence of cognitive and functional impairment in community-dwelling elderly: importance of evaluating activities of daily living. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63(2A): 207–212.
36. Herrera E jr, Caramelli P, Silveira AS, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002; 16(2): 103–108.
37. Ríos C, Pascual LF, Santos S, López E, Fernández T, Navas I et al. Working memory and complex activities of everyday life in the initial stages of Alzheimer's disease. *Rev Neurol* 2001; 33(8): 719–722.
38. Tekin S, Fairbanks LA, O'Connor S, Rosenberg S, Cummings JL. Activities of daily living in Alzheimer's disease: neuropsychiatric, cognitive, and medical illness influences. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9(1): 81–86.
39. McKeith IG, Rowan E, Askew K, Naidu A, Allan L, Barnett N et al. More severe functional impairment in dementia with Lewy bodies than Alzheimer disease is related to extrapyramidal motor dysfunction. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14(7): 582–588.
40. Stephens S, Kenny RA, Rowan E, Kalaria RN, Bradbury M, Pearce R et al. Association between mild vascular cognitive impairment and impaired activities of daily living in older stroke survivors without dementia. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(1): 103–107.
41. Bartoš A, Martínek P. Dotazník funkčního stavu FAQ-CZ. Dostupné z: http://www.pcp.lf3.cuni.cz/adcentrum/klinicka_cast/prolekare.html
42. Preiss M. Paměťový test učení. Bratislava: Psychodiagnostika 1999.
43. WMS-III. Technická příručka. Bratislava: Psychodiagnostika 1999.
44. Preiss M. Trail making test pro děti a dospělé. Manuál. Bratislava: Psychodiagnostika 1997.
45. Dragomirecka E, Lenderking WR, Motlova L, Goppoldova E, Seleпова P. A brief mental health outcomes measure: Translation and validation of the Czech version of the Schwartz Outcomes Scale-10. *Qual Life Res* 2006; 15(2): 307–312.
46. Statistical Package for the Social Sciences 16.0. Chicago (Illinois): SPSS Inc. 2007.
47. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing 2009. Dostupné z URL: <http://www.R-project.org>.
48. Anastasi A, Urbina S. Psychological Testing. 7th ed. New York: Prentice Hall 1997.
49. Karagiozis H, Gray S, Sacco J, Shapiro M, Kawas C. The Direct Assessment of Functional Abilities (DAFA): a comparison to an indirect measure of instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1998; 38(1): 113–121.
50. Ringman JM, Medina LD, Rodriguez-Agudelo Y, Chavez M, Lu P, Cummings JL. Current concepts of mild cognitive impairment and their applicability to persons at risk for familial Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2009; 6(4): 341–346.
51. Sheardová K, Hort J, Rusina R, Bartoš A, Líněk V, Ressler P et al. Doporučené postupy pro léčbu Alzheimerovy nemoci a dalších onemocnění spojených s demencí. *Cesk Slov Neurol N* 2007; 70/103(5): 589–594.
52. Ressler P, Hort J, Rektorová I, Bartoš A, Rusina R, Líněk V. Doporučené postupy pro diagnostiku Alzheimerovy nemoci a ostatních demencí. *Neurol pro praxi* 2009; 10(4): 237–241.
53. Petersen RC. Early diagnosis of Alzheimer's disease: is MCI too late? *Curr Alzheimer Res* 2009; 6(4): 324–330.
54. Bartoš A, Martínek P, Řípková D. Dotazník Bristolská škála aktivit denního života BADLS-CZ pro hodnocení pacientů s demencí. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106(6): 673–677.

Československá psychologie 2009 / ročník LIII / číslo 6

Metodické studie

KALIFORNSKÝ TEST VERBÁLNÍHO UČENÍ – DRUHÉ VYDÁNÍ: PSYCHOMETRICKÁ ANALÝZA ČESKÉHO PŘEVODU

ONDŘEJ BEZDÍČEK

Neurologická klinika, 1. LF UK a VFN, Praha 2

MAREK PREISS

Psychiatrické centrum Praha

ABSTRACT

California Verbal Learning Test – Second Edition: A Psychometric Analysis of the Czech Version

O. Bezděck, M. Preiss

The California Verbal Learning Test – Second Edition (CVLT-II) is one of the most widely used neuropsychological tests in North America. We performed a study of an experimental Czech version of CVLT-II and adapted the test in the Czech Republic. Following the translation and back translation the test material was analyzed with respect to five psycholinguistic effects: word length (via phonemic and syllabic analysis), word frequency (via Frequency rank in the Czech National Corpus), speed of articulation (via chronometrically homogenous presentation), prototypicality and cultural adequacy (via intuitive analysis) in order to mimic the original. A psychometric analysis of the adapted test material followed. The presented study evaluated 1-month test-retest reliability associated with Standard and Alternate forms of the CVLT-II in a sample of 43 healthy adults. All participants underwent repeated assessment using the Standard form at baseline and Alternate form at follow-up. Consistent with prior research, results revealed generally high test-retest correlation coefficients for the Short-delay free and Long-delay free recall measures in Standard/Alternate form (range r

= 0,81–0,84). Split-half reliability – internal consistency for Standard/Alternate form was in both cases $r = 0,95$ ($p < 0,001$). Criterion-related validity Standard/Alternate of the Short-delay free recall measure with Logical Memory Short-delay was $r = 0,65$ and $0,66$ ($p < 0,001$) and Long-delay free recall measure $r = 0,59$ and $0,66$ ($p < 0,001$). The performance in CVLT-II Short-delay free recall in Standard/Alternate form was in our sample largely dependent on age $r = -0,66$ and $-0,61$ ($p < 0,001$), independent of both the education $r = 0,23$ ($p = 0,138$) and $0,22$ ($p = 0,158$) respectively, and gender (independent-samples t-test) $p = 0,263$ and $0,907$ respectively. Both versions Standard/Alternate were homogenous ($p = 0,097$). The psychometric analysis of the CVLT-II Czech version replicated results of previous studies in healthy adults using the original version and may thus allow the usage of this test for research interest in the Czech Republic.

key words:

episodic memory,
verbal learning,
validity and reliability

klíčová slova:

epizodická paměť,
verbální učení,
reliabilita a validita

Došlo: 28. 3. 2008; O. B., Neurologická klinika, 1. LF UK a VFN, Kateřinská 30, 128 21 Praha 2; e-mail: ondrejeb@yahoo.com; M. P., Psychiatrické centrum, Ústavní 91, 181 03 Praha 8

Tento článek byl podpořen projektem MZČR MZ0PCP2005.

PROBLÉM

Kalifornský test verbálního učení (CVLT; Delis et al., 1987) a Kalifornský test verbálního učení – druhé vydání (CVLT-II; Delis et al., 2000) patří na základě reprezentativního výzkumu členů APA ad. v Severní Americe mezi pět nejpožívanějších neuropsychologických testů. Aktuálně mu náleží čtvrtá pozice za WAIS-R/WAIS-III, WMS-R/WMS-III a TMT; v oblasti paměťových testů je druhý za WMS-R/WMS-III (Rabin et al., 2005)¹. Jejich rozšíření lze vysvětlit zejména vynikajícími psychometrickými vlastnostmi a reprezentativními normami pro americkou populaci dle věku, pohlaví a etnického původu v druhém vydání CVLT-II. Též relativně krátkou dobou administrace (ca 20–25 min bez intervalů na oddálení), v intervalech oddálení lze provádět nepaměťové metody. Činí z nich nepostradatelný nástroj v diferenciální diagnostice syndromu demence, mírné kognitivní poruchy, amnesie a při popisu struktury verbálního paměťového výkonu jedince (včetně účelů forenzních). V ČR navazuje na zkušenosti s původní předlohou pro CVLT, Paměťovým testem učení (v původní verzi Auditory Verbal Learning Test), publikovaným v Psychodiagnostice (Preiss, 1999). Paměťový test učení byl využit v řadě domácích studií, zkušenosti s ním je možno shrnout jako velmi dobré, avšak nedosahují kvalit CVLT-II.

Z těchto důvodů jsme se rozhodli pro adaptaci testu a ověření jeho psychometrických vlastností na české populaci, jež umožní další využití tohoto paměťového testu pro výzkumné či klinické účely i rozsáhlejší validizaci. Základním cílem této práce je převod testového materiálu CVLT-II a jeho pilotní ověření na souboru české populace.² V následujících částech se budeme zabývat rozbořením podnětového materiálu, jeho psychometrickou analýzou a teoretickým popisem struktury testu CVLT-II.

K analýze testového materiálu jsme použili zejména sylabickou a frekvenční analýzu. Z takto popsanych jednotek jsme odvodili české seznamy slov, které jsme ověřili na malém, nereprezentativním výběrovém souboru české populace. Základní proměnné – psychometrické indexy testu CVLT-II (Celkový výkon Pokus 1–5, Oddálené vybavení) jsme v případě kritériální validity, ekvivalenční reliability, vlivu věku, vzdělání na výsledky v testu zkoumali korelační analýzou. Při srovnání obtížnosti standardní a alternativní formy jsme použili párového t-testu. Pro srovnání s originální verzí americkou jsme použili dvoustranný výběrový t-test. Základem pro srovnání výkonů v CVLT-II v souvislosti s ostatními testy bylo srovnání s normativními standardy a korelační analýza.

METODA

Původní verze testového materiálu CVLT-II byla prvním autorem článku přeložena z angličtiny do češtiny. Jiným odborníkem³ byl vytvořen zpětný překlad do angličti-

¹ APA – American Psychological Association, CVLT – California Verbal Learning Test, CVLT-II – California Verbal Learning Test – Second Edition, INS – International Neuropsychological Society, NAN – National Academy of Neuropsychology, TMT – Trail Making Test, WAIS-R/WAIS-III – Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised/Wechsler Adult Intelligence Scale – Third Edition, WMS-R/WMS-III – Wechsler Memory Scale-Revised/Wechsler Memory Scale – Third Edition.

² Česká verze seznamů byla schválena pro výzkumné účely majitelem licence k CVLT-II® nakladatelstvím Pearson.

³ Zpětný překlad provedla R. Kawaciuková z Psychiatrického centra Praha.

ny (zaměřený na přesnost převodu položek z jazyka výchozího do jazyka cílového). Ten prošel znovu obsahovou revizí: Bylo třeba minimalizovat pět experimentálně ověřených efektů, které z hlediska psychologie řeči (Harley, 2004) verbální materiál vyvolává při zpracování informace pokusnou osobu. Takto zvolené efekty mají z teoretického hlediska významný vliv na psychometrické vlastnosti jakéhokoliv paměťového testu, který je založen na zpracování jazykového materiálu. Proto je třeba je maximálně kontrolovat pro dosažení obsahové shody obou forem testu. Jejich kvantifikaci lze vidět v psychometrické analýze (viz níže), zejména při analýze konzistence položek testu. Podáváme přehled a vysvětlení všech sledovaných efektů při převodu testového materiálu české verze CVLT-II:

1. *Efekt slovní délky*: paměťový rozsah pro slova krátká (jednoslabičná) je větší než pro slova dlouhá (tří- a víceslabičná). Seznam víceslabičných slov si pokusné osoby vybavují hůře než seznam slov jednoslabičných, přestože si jsou seznamy počtem slov rovný (Baddeley et al., 1975). Tento efekt v české verzi CVLT-II, který lze zahrnout pod skupinu efektů ovlivňujících variabilitu mezi seznamy slov, jsme minimalizovali součtem počtu slabik i fonémů ve všech slovech z obou seznamů (2 × 16 slov v Seznamu A, stejný počet v Seznamu B). Fonemická i slabická analýza anglické verze byla provedena a revidována odborníkem⁴ na základě standardního výslovnostního slovníku pro angličtinu (Wells, 1990). Počty fonémů se lišily: přes větší počet slabik v českém převodu v něm bylo v každém seznamu méně fonémů (Bezdiček, 2007). Z psycholingvistického hlediska zůstává nedořešenou otázkou, zda pro paměťové procesy má vyšší význam jednotka slabiky či fonému, pro jejíž rozbor není v této práci prostor. Předpokládáme, že inverzní poměr těchto jednotek analýzy v obou verzích (méně fonémů, ale více slabik v české verzi, a naopak ve verzi anglické) má vyrovnávací efekt (trade-off) na variabilitu mezi seznamy slov. Provedli jsme nahrazení tak, aby se oba seznamy (anglický i český) rovnaly s odchylkou maximálně ± 2 slabik (tj. v průměru 1 slova) a ± 4 fonémů. Pokud byl vyšší počet slabik v českém seznamu, byl v tomtéž seznamu vždy nižší počet fonémů, aby docházelo k vyrovnání variability slovní délky mezi seznamy (pro tabelární přehled srov. Bezdiček, 2007).

2. *Efekt rychlosti artikulace*: Při efektu slovní délky není dále pravděpodobně kritickou proměnnou počet slabik, ale spíše skutečná doba, za jakou jsou slova artikulována. Rozsah echoické paměti je zhruba roven počtu slov, které je jedinec schopen přečíst nahlas během 2 s (Baddeley et al., 1999). Variabilitu mezi seznamy slov, vznikající v důsledku artikulace rychlosti administrátora (různí administrátoři mohou vyslovovat různě rychle), jsme anulovali nahráním seznamů slov na diktafon. Doba artikulace seznamu má být dle autorů testu (Delis et al., 2000) mezi 18–20 s. Takto standardizovaný verbální materiál jsme použili při každé prezentaci české verze. Mezi standardní a alternativní formou CVLT-II proto nebyly významné rozdíly v rychlosti artikulace a každá prezentace téže formy byla akusticky homogenní.

3. *Efekt slovní frekvence*: rozpoznání slova v dlouhodobé paměti a rychlost jeho aktivace v mentálním lexikonu je řízena do značné míry, jak vyplývá z experimentů s reakčními časy a chronometrických analýz (Harley, 2004), frekvencí slova v systému jazyka. Na běžně užívaná slova (vysokofrekvenční, zpravidla představují základní slovní zásobu) reagujeme zpravidla rychleji než na slova okrajová (nizkofrekvenční). Pořadí frekvence jednotlivých slov psané formy ja-

⁴ Fonemickou analýzu provedla M. Malá z Katedry anglistiky a amerikanistiky FF UK.

zyka v seznamech CVLT-II jsme porovnali na základě databáze českého korpusu FSC2000⁵ s British National Corpus (BNC).⁶ Pokud podnětová slova v českém převodu překročila v FSC2000 hranici 50 000. pořadí, byla nahrazena za frekventovanější. Tato hranice je totiž korpusovými lingvisty považována za „bod zlomu“ (Cermák, Křen, 2007). Za ní se nacházejí slova, jež z hlediska pořadí slov dosahují velmi nízké frekvence, fungují na periferii jazykového systému a nejsou proto vhodná jako testový materiál pro CVLT-II. Jak dokládá tabelární přehled (Bezdiček, 2007), jsou standardní i alternativní forma českého převodu z pohledu pořadí slov homogennější (vykazuje menší variační rozpětí) než forma původní. V obou formách se nevyskytují žádná slova nad hranicí 50 000. pořadí na základě pořadí slov z korpusu FSC2000.⁷ Takto jsme dosáhli relativní frekvenční homogenity převáděných seznamů slov.

4. *Efekt prototypičnosti*: Prototyp lze v analýze významu slov vymezit jako nejlepší příklad dané kategorie/skupiny. Některé příklady jsou více prototypické, např. kategorii pták lépe vystihuje „kos“ než „tučňák“, má tedy blíže k „prototypickému“ ptákovu. Zpravidla se prototypičnost zakládá na průměrných charakteristikách předmětu: má průměrnou velikost, má křídla, umí létat ad. Oproti tomu tučňák se vzdaluje od atributů „prototypického ptáka“ a identifikace jeho příslušnosti do ptačí říše nám trvá při úkolu lexikálního rozhodnutí (potvrzení či zamítnutí dané věty) déle (Harley, 2004). Efekt prototypičnosti byl jediným v původní verzi systematicky ověřeným efektem testového materiálu (ověření předchozích efektů je v originální verzi zbytné). Delis et al. (2000, 71) provedli pilotní studii prototypičnosti slov na souboru $n = 154$, kdy vyřadili vždy první čtyři vysoce prototypická slova (v seznamu slov nejvýše postavená, např. v kategorii *nábytek* by to byla „stůl“, „židle“ ad.) u 36 kategorií. Efekt prototypičnosti byl v CVLT-II ověřován na základě výsledků studie Cermaka a Stiasné (1982), kteří zjistili, že pacienti s Korsakovým syndromem dělají zpravidla nadprůměrně mnoho prototypických chyb v testech mnestických funkcí. Předpokládají, že si položky nepamatují, nýbrž je hádají na základě jejich asociačních či logických vazeb (např. „stůl“ a „...“?). Tím dochází u této klinické skupiny k měření namísto paměťových procesů asociačních a myšlenkových procesů, a v důsledku toho může docházet ke snížení konstruktové a diskriminační validity první verze CVLT. V české verzi jsme vycházeli z intuitivní analýzy prototypičnosti především u vyměněných položek (pro efekt slovní délky či slovní frekvence), neboť předpokládáme, že prototypičnost se v seznamech CVLT-II příliš neliší. Jedná se o apelativa, která jsou v češtině i angličtině s výjimkou kulturně specifických slov jako např. „tuřín“, který neprošel již frekvenční analýzou, v euroamerickém kulturním okruhu chápána velmi podobně či stejně, např. špenát, knihovna, lampa apod. Ověření efektu prototypičnosti u lidí s Korsakovým syndromem v české verzi CVLT-II, protože právě tato klinická skupina má tendenci vytvářet vysoce prototypické konfabulace, zůstává úkolem budoucí diskriminační validizace.

⁵ Vytvoření na základě korpusu SYN2000 (vyhledáno v prosinci 2006 na adrese: [www: http://ucln.ff.cuni.cz](http://ucln.ff.cuni.cz)) z Českého národního korpusu (ČNK).

⁶ Za vytvoření databáze pořadí v BNC a za konzultace ohledně korpusu ČNK a BNC děkujeme pracovníkům ČNK a PLK V. Cvrčkovu a F. Čermákovi.

⁷ Frekvenční údaje v manuálu k CVLT-II (Delis et al., 2000: 71) pochází z publikace z roku 1971, což lze z hlediska dnešního stavu korpusové lingvistiky považovat za obsoletní a méně objektivní zdroj, protože angličtina se jako systém vyvíjí a korpus je ze statistického hlediska o mnoho vyváženější, přesnější databází. To vysvětluje, proč byl k porovnání použit korpus BNC pro standardní angličtinu, na rozdíl od postupů autorů testu.

5. *Kulturní adaptace*: podobně jako u subtestu Slovník ve WAIS-R/WAIS-III existuje i hledisko známé z teorie překladu o kulturní adaptaci (přenositelnosti) daného pojmu z kultury výchozí do kultury cílové (Mounin, 1971). V případě psychodiagnostických metod se jedná zejména o konceptuální vhodnost/adekvátnost daného pojmu vzhledem ke kultuře cílové, která vyvolá ekvivalentní psychickou reakci jak u probanda z kultury americké, tak české. V CVLT-II uvedme jako příklad nezbytnosti takového přístupu 5. slovo v pořadí ze Seznamu B ve Standardní formě: „turnip“ (tuřín) je v ČR nejen z hlediska frekvenčního, ale i kulturního relativně nezvyklý druh zeleniny a je třeba ho nahradit, aby byl všem pokusným osobám pojmově srozumitelný, přestože by výborně splňoval podmínku nízké prototypičnosti. V rámci tohoto přístupu však existují značné rozdíly, dané rozdílným cílem metod, např. v subtestu Slovník ve WAIS-R se jedná především o míru abstrakce a správného pochopení významu daného pojmu (jak ji D. Wechsler převzal z původní práce o Slovníku od R. M. Yerkes, 1921), nejen o jeho kulturní adaptaci či slovní frekvenci.

Předchozí studie (Bezdiček, 2007) podává tabelární přehled a detailní popis 6 z celkem 64 slov, tj. ca 9 % (ve čtyřech paralelních seznamech 16 slov – Seznam A i B v obou formách CVLT-II) vyměněných slov z důvodů všech výše uvedených experimentálních efektů (efekt slovní délky, efekt rychlosti artikulace, efekt slovní frekvence, efekt prototypičnosti a kulturní adaptace) vzhledem k původním seznamům CVLT-II. Minimalizoval se tím vliv nežádoucích charakteristik verbálního materiálu na kódování/retenci/reprodukcii informace z paměti a vytvořil předpoklad pro ověření psychometrických charakteristik testového materiálu na české populaci.

SOUBOR

Psychometrické vlastnosti české verze CVLT-II jsme ověřili na výběrovém souboru z české populace $N = 43$ pro formu standardní a $N = 42$ pro formu alternativní. Pokusné osoby nebyly vyšetřeny pro psychiatrickou nebo neurologickou poruchu.

Na základě anamnestického rozhovoru jsme vyřadili všechny osoby, které byly nedoslýchavé či měly sluchové pomůcky, nekorigovanou oční vadu, prodělaly v průběhu života zranění hlavy (zlomeninu lebky a páteře, bezvědomí, otřes mozku), psychiatrické obtíže (depresivní epizodu, fobické stavy ad.), neurologické onemocnění (epilepsie, zánět mozkových blan aj.), další choroby s vlivem na psychický výkon (diabetes mellitus, infarkt myokardu) či dlouhodobě užívaly léky ovlivňující psychický výkon (dopaminergní preparáty, anticholinergika, psychostimulancia apod.). Celkem byly vyřazeny 4 osoby staršího věku pro interní onemocnění a depresivní epizodu a jedna osoba se nedostavila k retestu.

Ke statistické analýze jsme použili standardní balíček SPSS 10. Statistické a výkonové charakteristiky výběrového souboru zachycuje tab. 1 – první měření a tab. 2 – druhé měření. Lateralita: 92 % probandů udávalo, že jsou praváci, 4 % leváci a 4 % ambidextři. Pohlaví: 63 % tvořily ženy, 37 % muži.

Sběr dat probíhal ve Východočeském kraji a v Praze. Všechna vyšetření probíhala za standardních testových podmínek (ticho, klid, dobré osvětlení ad.). Medián intervalu mezi administracemi činil 39 dní (oproti 21 dním ve verzi americké). Všichni obdrželi formu standardní jako první a posléze při druhém měření formu alternativní jako první. Interval oddálení byly při prvním měření využity pro administraci testů na psychomotorické tempo, pozornost, krátkodobou a pracovní paměť – subtesty Symboly a Opakování čísel z WAIS-R (Wechsler, 1983) a test na selektivní vizuální pozornost d2 (Brickenkamp, Zillmer, 2000). Při druhém měření se administrovala alternativní forma CVLT-II a intervaly oddálení byly využity

Tab. 1 Statistické a výkonové charakteristiky výběrového souboru CVLT-II, první měření, N = 43

CVLT-II standardní forma	průměr	medián	SD	min	max
Věk	36,6	27	21,7	18	86
Vzdělání	15,7	14	3,5	12	26
Pokus 1 volné vybavení	7	7	2,2	3	12
Pokus 1-5 volné vybavení	54,3	57	12,2	29	71
Seznam B volné vybavení	6,9	7	2,7	2	13
Volné vybavení po krátké latenci	11,9	13	3,8	3	16
Kategoriální vybavení po krátké latenci	12,6	13	2,8	6	16
Volné vybavení po dlouhé latenci	12	13	3,8	2	16
Kategoriální vybavení po dlouhé latenci	12,6	13	3,2	5	16
Celkový počet konfabulací	3,1	1	4,9	0	20
Celkový počet opakování	3,7	3	3	0	12
Ano/Ne rekognice po dlouhé latenci	14,7	15	2	6	16
Ano/Ne rekog. po dlouhé latenci (falešně pozitivní)	1,6	0	3,3	0	16
Přesnost rekog. s nuceným výběrem po dlouhé lat.	16	16	0,2	15	16
WAIS-R Opakování čísel popředu	8,7	8,5	2,5	5	14
WAIS-R Opakování čísel pozadu	8	8	2,6	4	12
WAIS-R Symboly	65,3	67	14	30	93
d2 Celkový výkon	461,3	479	84	231	630

pro retest subtestu Symboly z WAIS-R a standardní formu subtestu Logická paměť z WMS-III (Wechsler, 1999; Preiss, 2007).

Řazení probandů k vyšetření nebylo znáhodněno: nechali se vyšetřovat podle své volby a časových možností. Všichni se přihlásili samovýběrem a vyšetření podstoupili dobrovolně spolu s informovaným souhlasem. Pokud nepocházeli ze středoškolských institucí či zdravotnických zařízení, byla všem při testování vyplacena odměna 50 Kč za každé vyšetření.

VÝSLEDKY

Psychometrické vlastnosti testu CVLT-II

Objektivitu metody jsme zajistili obdobnou testovou situací (klid, ticho, běžná pokojová teplota a kontrolou psychického stavu probanda – bolesti, psychického onemocnění, motivace aj.), empiricky doložitelným a kontrolovaným převodem testového materiálu, založeném na původních testových pomůckách – záznamovém listu, manuálu k CVLT-II, přesném překladu administrace, skórování a vyhodnocení výkonu v CVLT-II (srov. Bezdíček, 2007).

V případě reliability jsme nepoužili test-retestovou metodu, ale metodu paralelních měření i metodu split-half doplněnou o výpočet vnitřní konzistence.

Ekvivalenční reliability: reliability paralelních měření na základě standardní

Tab. 2 Statistické a výkonové charakteristiky výběrového souboru CVLT-II, druhé měření, N = 42

CVLT-II alternativní forma	průměr	medián	SD	min	max
Věk	36,3	27	21,8	18	86
Vzdělání	15,7	14,5	3,5	12	26
Pokus 1 volné vybavení	7,1	7	2,1	3	11
Pokus 1-5 volné vybavení	56,7	60,5	13,7	23	74
Seznam B volné vybavení	6,9	7	2,3	2	11
Volné vybavení po krátké latenci	12,6	14	4	2	16
Kategoriální vybavení po krátké latenci	13	14	3,4	5	16
Volné vybavení po dlouhé latenci	12,9	14	4	0	16
Kategoriální vybavení po dlouhé latenci	13,1	14	3,4	5	16
Celkový počet konfabulací	0,5	0	1,1	0	4
Celkový počet opakování	1,8	1	2,1	0	9
Ano/Ne rekognice po dlouhé latenci	15,1	16	1,5	10	16
Ano/Ne rekog. po dlouhé latenci (falešně pozitivní)	1,2	0	2,6	0	9
Přesnost rekog. s nuceným výběrem po dlouhé lat.	16	16	0,2	15	16
WAIS-R Logická paměť bezprostřední vybavení	46	46,5	11,8	20	71
WAIS-R Logická paměť oddálené vybavení	28,7	30	7,8	12	45
WAIS-R Symboly retest	65,1	65,5	16,6	33	93

a alternativní formy CVLT-II v české verzi dosáhla ve všech indexech srovnatelných hodnot ekvivalenční reliability jako verze americká. V hlavním paměťovém indexu – Bezprostřední volné vybavení Pokus 1–5 činila hodnota Pearsonova koeficientu korelace 0,81 ($p < 0,001$) oproti 0,79 ve verzi americké. V druhém hlavním paměťovém indexu – Bezprostřední volné vybavení po dlouhé latenci (oddálení) vyšlo toto srovnání 0,82 ($p < 0,001$) oproti 0,76. V dalších hlavních paměťových indexech (průměr indexů: Pokus 1, 2, 3, 4, 5, Seznam B, Rekognice po dlouhé latenci) činil 0,70 oproti 0,67 ve verzi americké ($p < 0,001$). Zahraniční studie uvádí obdobné hodnoty koeficientů korelace (rozsah = 0,61–0,73) v pořadí standardní/alternativní forma (Woods et al., 2006).

Split-half reliability – vnitřní konzistence: Konzistence položek v české verzi CVLT-II dosáhla 0,95 ($p < 0,001$) oproti 0,94 ve verzi americké (k detailnímu statistickému popisu srov. Bezdíček, 2007).⁸ Velmi vysokou konzistenci u CVLT-II bylo možné předpokládat a priori, protože položky v obou seznamech slov jsou si

⁸ Tyto hodnoty byly vypočítány tak, že jsme v české verzi sečetli HS v Pokusech 1 + 3 + 5 a v Pokusech 2 + 4 a upravili dle Spearman-Browna vzorce s prodlužujícím faktorem 2. Tato metoda pro výpočet vnitřní konzistence byla navržena R. Bahbouhem. Ve verzi americké byl použit postup 1 + 3 versus 2 + 4 a 2 + 4 versus 3 + 5, a byla rovněž aplikována úprava dle Spearman-Browna vzorce s prodlužujícím faktorem 2,5. Výsledky jsou vzhledem k matematické ekvivalenci obou metod srovnatelné a obě verze CVLT-II mají dle těchto postupů vysokou a kongruentní konzistenci při značné rozdílnosti výběrových souborů.

velmi podobné (Říčan, 1977) a byly vyvažovány na základě na úvod zmíněných efektů: délky slov, frekvence, prototypičnosti a rychlosti artikulace. Zde vidíme uplatnění těchto efektů v testové situaci a jejich kvantitativní vyjádření pomocí psychometrických měřitek.

Kriteriální validita: Samotnou metodu CVLT-II lze již na základě předchozích zahraničních výzkumů považovat za dostatečně standardizovanou i validizovanou. Autoři testu provedli srovnávací studii původní verze CVLT a CVLT-II. Výsledky naznačují robustní korelace s prvními vydáním a průměrné rozdíly v hrubých skórech jsou velmi malé (pro detailní přehled indexů srov. Delis et al., 2000). Časový plán a možnosti testování probandů (nepřístupnost klinické populace) umožnily zjistit kriteriální validitu české verze CVLT-II oproti jinému paměťovému testu, WMS-III LM, který je již ověřený a je považován za „zlatý standard“ měření verbální paměti. Ve prospěch tohoto srovnání hovoří několik argumentů: Oba testy používají téměř stejného oddálení CVLT-II (20–25 min) a WMS-III LM (25–30 min); v testovém materiálu WMS-III LM i v CVLT-II lze najít logické (v CVLT-II zejména kategoriální) i asociační vazby; oba využívají materiál verbální povahy prezentovaný probandovi sluchově, takže se lze oprávněně domnívat, že měří podobné subsystémy paměti (bezprostřední a dlouhodobou verbální sluchovou paměť), jakož i podobné paměťové procesy (bezprostřední a oddálené vybavení, schopnost restrukturační paměťového obsahu). Pearsonův koeficient korelace standardní formy CVLT-II se standardní formou paměťového testu Logická paměť z experimentální české verze WMS-III (dle Rabinové, 2007 nejpoužívanějším neuropsychologickým paměťovým testem současnosti v klinické praxi) činil v Bezprostředním volném vybavení Pokus 1–5 (hlavním paměťovém indexu) 0,65 ($p < 0,001$), koeficient determinace činil 42 %, ve formě alternativní 0,66 ($p < 0,001$), koeficient determinace činil 43 %. Ve volném vybavení po oddálení (ca. 30 min) 0,59 ($p < 0,001$), koeficient determinace činil 34 % ve formě standardní a ve formě alternativní 0,67 ($p < 0,001$), koeficient determinace činil 44 %.⁹

Vztah české verze CVLT-II k demografickým charakteristikám nereprezentativního výběrového souboru

Zkoumali jsme vliv věku, vzdělání a pohlaví na výkon v testu CVLT-II. Provedli jsme rovněž analýzu, zda česká verze CVLT-II je stejně náročná jako verze původní, tj. zda má stejné normální rozdělení a zda paměťový výkon není u zkoumaných osob negativně ovlivněn pravděpodobným deficitem pozornosti, psychomotorickým tempem či nedostatečným úsilím při testování (nedostatkem motivace).

CVLT-II a věk: Mezi věkem a Bezprostředním volným vybavením Pokus 1–5 existuje dle Pearsonova korelačního koeficientu negativní středně silná vazba $-0,66$ ($p < 0,001$) v standardní formě a $-0,61$ ($p < 0,001$) ve formě alternativní. Tato robustní negativní vazba (čím vyšší věk, tím nižší výkon ve verbální paměti) je dobře prokazatelná na základě mnoha dalších výzkumů paměti (Lezaková et al., 2004).

CVLT-II a vzdělání: Existuje dle Pearsonova koeficientu korelace pozitivní slabá nesignifikantní vazba mezi vzděláním, které bylo počítáno jako počet let školní docházky, a Bezprostředním volným vybavením Pokus 1–5: $r = 0,23$ ($p = 0,138$) ve formě standardní a $r = 0,22$ ($p = 0,158$) ve formě alternativní. Vzhledem k povaze podnětového materiálu bylo možné tuto vazbu očekávat. Je nutné

⁹ Pro detailní popis dalších indexů paměťového výkonu mezi oběma testy (srov. Bezdíček, 2007).

ji vzít v úvahu zejména při analýze a diferenciální diagnostice osob s vyšším vzděláním, které dosahují hraničních skóreů při podezření na progresi neurodegenerativní choroby.

CVLT-II a pohlaví: t-testem pro dva nezávislé výběry jsme zjistili, že neexistuje statisticky signifikantní rozdíl ve výkonu v Bezprostředním volném vybavení Pokus 1–5 mezi pohlavími jak ve formě standardní na hladině $p = 0,263$, tak ve formě alternativní $p = 0,907$. Původní verze CVLT-II však disponuje normami pro obě pohlaví. Mezipohlavní rozdíly se pravděpodobně neprojevily pro nereprezentativní a nedostatečně veliký výběrový soubor.

Rozdíl mezi standardní a alternativní formou byl zkoumán párovým t-testem. Nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl mezi oběma verzemi ($t = -1,701$; $df = 41$; $p = 0,097$). Obě formy lze tak považovat za homogenní. Je pravděpodobné, že při vyšším počtu osob ve výběrovém souboru bychom našli signifikantní rozdíl. Výkony v obou formách by bylo zapotřebí doplnit výzkumem, kdy bychom alternativní formu administrovali jako první, což by omezilo vliv efektu učení na variabilitu proměnných formy alternativní, a zvyšovalo by tak homogenitu obou forem.

Obtížnost obou forem CVLT-II byla zkoumána vzhledem k verzím původním: předpokládáme, že výkonové charakteristiky hlavního paměťového indexu v původní americké verzi se blíží normálnímu rozdělení metriky T skóru s charakteristikami ($\mu = 50$, $\sigma = 10$). Protože výkonové charakteristiky původní americké verze byly zkoumány na reprezentativním výběru 1087 dospělých (565 žen a 522 mužů, věk 16–89 let) tříděném dle amerického censu (Delis et al., 2000), je tento předpoklad odůvodněný, přestože jej nemůžeme statisticky ověřit. Ve výběrovém souboru z české populace tvar rozdělení hrubých skóreů v hlavním paměťovém indexu splňoval podmínky normality: Distribuce hrubých skóreů ve formě standardní v pokusu 1–5 měla šikmost $-0,433$, a špičatost $-0,947$, jednovýběrový Kolmogorovův-Smirnovův test $p = 0,705$. Ve formě alternativní šikmost činila $-0,908$ a špičatost $0,108$, $p = 0,240$. Negativní zešikmení doprava ve formě standardní i alternativní lze vysvětlit vyšším vzděláním a nadprůměrnými premorbidními schopnostmi (delší, pozvolnější levá strana křivky s vyšší hustotou vpravo), negativní špičatost vysokým věkovým rozsahem souboru (18–86) a vyšší variabilitou výkonových charakteristik.

Další postup byl takový, že výkony českého výběrového souboru byly skórovány dle původních amerických norem CVLT-II. Předpokládali jsme na základě tvaru distribuce hrubých skóreů, že výkonové charakteristiky v obou českých formách se blíží normálnímu rozložení: $\mu = 50$ T. Užili jsme jednovýběrový t-test a nulovou hypotézu zamítli pro obě formy české verze CVLT-II ($t = 2,439$; $df = 41$; $p = 0,019$) ve formě standardní a ($t = 3,192$; $df = 41$; $p = 0,003$) ve formě alternativní. Rozdíl mezi průměrným výkonem ve formě standardní ($\bar{x} = 55$ T) činil 5 T a ve formě alternativní ($\bar{x} = 57$ T) činil 7 T oproti průměru normálního rozložení T skóru ve verzi originální. Vysvětlujeme si jej nereprezentativností a vyšším celkovým vzděláním výběrového souboru, dále silným vlivem věku (28 probandů ze 42 mělo věk 18–30 let) na paměťové procesy; ve formě alternativní vyšel o 2 T vyšší průměrný výkon než ve formě standardní pravděpodobně vlivem učení. Předpokládáme, že na reprezentativním výběrovém souboru při důsledné administraci v polovině případů formy standardní – alternativní a v druhé alternativní – standardní by se tento rozdíl neprokázal.¹⁰

¹⁰ V této souvislosti je třeba uvést, že výběrový soubor vykazoval nadprůměrné charakteristiky i v jiných kognitivních doménách, které souvisí s paměťovými procesy: průměrná hodnota

CVLT-II a psychomotorické tempo: Základním záměrem pro měření statistické vazby mezi paměťovým výkonem v CVLT-II a psychomotorickým tempem je odůvodněný předpoklad, že dva základní psychické procesy – sluchové vnímání a kódování informace do paměti – jsou velmi závislé na procesech pozornostních a celkovém psychomotorickém tempu probanda. Minimalizuje se tím riziko, že značná míra chyby měření ve výkonu v CVLT-II tedy mohla být způsobena pozornostním deficitem probanda či neodhalenou poruchou nálady. Záměrem administrace subtestu Symboly z WAIS-R bylo zachytit u probandů psychomotorické tempo a jeho vazbu na paměťový výkon. Na základě korelační analýzy jsme zjistili, že existuje statisticky signifikantní vazba mezi celkovým výkonem v CVLT-II (hlavní paměťový index pro pokus 1–5) a výkonem v subtestu Symboly. Pearsonův koeficient korelace činil 0,52 ($p = 0,001$) ve formě standardní, při retestu $r = 0,66$ ($p < 0,001$) ve formě alternativní. Na základě korelační analýzy jsme zjistili, že paměťový výkon v testu CVLT-II není v rámci našeho výběrového souboru pravděpodobně výrazně ovlivněn deficitem v psychomotorickém tempu.

Předpoklad, že psychomotorické tempo bylo přibližně na konstantní úrovni i při retestu ve formě alternativní lze odvodit z koeficientu determinace mezi oběma administracemi téže formy subtestu Symboly při prvním a druhém měření $r^2 = 0,81$ ($p < 0,001$).

CVLT-II a pozornost: Vhodným indexem pro zachycení schopnosti zaměřit pozornost je Celkový výkon (CV) v testu selektivní pozornosti d2 (Brickenkamp, Zillmer, 2000). Na základě korelační analýzy jsme zjistili, že existuje statisticky signifikantní vazba mezi celkovým výkonem v CVLT-II (hlavní paměťový index pro pokus 1–5) a výkonem v testu d2 (CV). Pearsonův koeficient korelace činil 0,45 ($p = 0,009$) ve formě standardní.

Vazbu mezi pozornostními a paměťovými procesy jsme dále zkoumali pomocí subtestu Opakování čísel popředu z WAIS-R. Na základě korelační analýzy jsme zjistili, že existuje statisticky signifikantní vazba mezi Opakováním čísel popředu a celkovým výkonem v CVLT-II $r = 0,40$ ($p = 0,049$) ve formě standardní. Opakování čísel popředu v této souvislosti bývá používáno k odhadu bezprostředního rozsahu krátkodobé paměti. Z CVLT-II slouží k tomuto odhadu Pokus 1 s tím rozdílem, že se jedná o slova a nezáleží na jejich pořadí (oproti Opakování čísel popředu). Vazba mezi Pokusem 1 a Opakováním čísel popředu není statisticky významná $r = 0,22$ ($p = 0,283$). To nás z hlediska diferenciální validity obou subtestů vede k závěru, že se pravděpodobně nejedná o procesuálně podobné úkoly (pořadí hraje velkou roli a podílí se na něm ještě exekutivní funkce), a nelze oba subtesty použít jako velmi podobný prediktor bezprostředního rozsahu krátkodobé paměti.

Na základě korelační analýzy jsme zjistili, že výkon v CVLT-II není v rámci naší psychometrické analýzy pravděpodobně významně ovlivněn deficitem v zaměření pozornosti, ani v rozsahu pozornosti.

CVLT-II a dostatečné úsilí v testu: Vychází ze srovnání dvou škál – z motivovanosti probanda před testem uváděné probandem (sebeuposouzení) a z procentu-

hrubého skóru v indexu Celkový výkon (CV) na základě norem upravených dle věku v testu selektivní pozornosti d2 byla na úrovni odpovídající 81 percentilu. Průměrný výkon v subtestu Symboly z WAIS-R při testu činil 13,5 váženého skóru a při retestu činil 14 bodů váženého skóru na Wechslerově škále inteligence (pohyboval se tedy stále za +1 SD). Tyto vážené skóry jsou poměrně konzistentní s průměrem vážených skóru v CVLT-II. V Symbolech je znatelný i posun ve výkonu (o 0,5 váženého skóru) způsobený nejspíše učením – podobně jako mezi testem a retestem v CVLT-II. Výběrový soubor lze charakterizovat jako celkově nadprůměrný ve všech měřených psychických procesech.

álního skóru Rekognice s nuceným výběrem po dlouhé latenci. Všichni probandi uváděli před testem v CVLT-II SF i AF dobrou úroveň motivace (1 – jsem motivován, 0 nejsem motivován). Procentuální skór úsilí v testu se vypočítal jako: Počet správných identifikací (v Rekognici)/16 × 100. Vysokou úroveň motivovanosti probandů (s jednou výjimkou v testu a retestu) potvrzuje i objektivnější měřítko: skór 100 % v Rekognici s nuceným výběrem po dlouhé latenci u všech probandů. V tomto subtestu se projevuje silný efekt stropu pro jeho snadnost – měří se jím proto úroveň úsilí, které proband vyvíjí při zvládnutí testu (pokud subtest nezvládá, není to pro jeho náročnost). Suspektní výkon začíná být při vyloučení poruchy paměti u výkonu s dvěma chybami a více (hraniční skór je dle Delise < 87,5 % v Rekognici s nuceným výběrem po dlouhé latenci). Na základě těchto srovnání lze pravděpodobně vyloučit, že by výsledky získané českou verzí CVLT-II byly zkresleny nedostatečnou motivovaností a úsilím probandů při testování. Index Rekognice s nuceným výběrem lze navíc prakticky použít pro forenzní účely pro zvýšení inkrementální validity při posouzení pravděpodobného/nepravděpodobného psychického výkonu jedince (Suhr, Barrash, 2007).

DISKUSE A HODNOCENÍ VÝSLEDKŮ

Převod testového materiálu CVLT-II do češtiny na základě malého výběrového souboru ukázal, že disponuje řádově stejnou mírou ekvivalenční reliability a vnitřní konzistence jako verze původní. Je zapotřebí doplnit tyto indexy o test-retestovou reliabilitu (forma standardní/standardní i alternativní/alternativní), nicméně zahraniční studie ukazují (Woods et al., 2006), že i ta je vysoká (rozsah primárních paměťových indexů činil 0,80 – 0,84). Výsledky této studie potvrzují test-retestovou reliabilitu standardní a alternativní formy na zdravých dospělých, a vytváří tak předpoklad pro jejich užití při longitudinálním neuropsychologickém výzkumu.

CVLT-II se ukázal být validním měřítkem verbální paměti vzhledem ke kritériu (WMS-III LM v české verzi). Na základě koeficientů determinace jsme zjistili značný překryv obou testů, což vede k předpokladu, že stačí pro odhad verbálního paměťového výkonu jedince použít pouze jednoho z nich. Index kritériální validity je sice přínosný pro poznání obsahové validity testu CVLT-II (oproti WMS-III LM), nicméně WMS-III LM není externím kritériem, jímž bychom se v ideálním případě rozhodli kritériálně validizovat. Do budoucna zbývá, vedle normativní studie dle věku a pohlaví na zdravé populaci, provést kritériální validizaci české verze CVLT-II na klinických subpopulacích pacientů s kortikálními demencemi – Alzheimerovou nemocí, frontotemporální a Lewy Body demencí; s dominujícím mnestickým deficitem – Korsakovým syndromem; se subkortikálními demencemi – Huntingtonovou choreou a Parkinsonovou nemocí (srov. Cermak, Kramer, 1991) s demencemi virového původu např. u HIV a u TBI – traumatu mozku (srov. Jacobs, Donders, 2007). V případě TBI zahraniční studie ukazují, že by se CVLT-II nemělo užívat izolovaně při diagnostice přítomnosti získané poruchy paměti, protože výsledky logistické regresní analýzy ukazují, že u mírného až těžkého traumatu mozku jsou indexy CVLT-II přesné pouze v 66–71 % případů (Jacobs, Donders, 2007).

Z teoretického hlediska je potřebné diskutovat výsledky studií prováděných s testem CVLT-II v souvislosti s teoriemi paměti. Autoři testu (Delis et al., 2000) používají striktně operacionální terminologii: bezprostřední volné vybavení, oddálené vybavení, verbální paměť (dle druhu podnětového materiálu) ad. a odmítají

se přiklonit k jedné z mnoha teoretických koncepcí paměti. Tutéž strategii přijali i jiní výzkumníci, kteří prováděli kriteriální validizaci původní verze (Jacobs, Donders, 2007; Woods et al., 2006). Ze struktury testu je zřejmé, že se jedná o test měřící *sémantickou* i *epizodickou verbální paměť*. Toto pojetí vychází z Tulvingova (1985) monohierarchického uspořádání paměti na systém paměti procedurální na nejnižší úrovni a do ní vnořených subsystémů paměti sémantické a do ní epizodické. Struktura paměťového výkonu v testu CVLT-II plně odpovídá Tulvingově definici epizodické paměti jako „repräsentace, která nese informaci o relacích mezi znázorněnými informacemi ve vztahu k osobní identitě jedince tak, jak tato identita existuje v subjektivním prostoru a času“ (1985, 388). Navíc je třeba vzít v úvahu, že proband během testu může položky třídit do kategorií (ovoce, zelenina ad.), takže dochází ke konceptuální restrukturaci mentální repräsentace (Lezaková et al., 2004), která je posléze přímo měřena v sekci Kategoriální vybavení (cued recall). Účast systému sémantické paměti je rovněž přímá (nikoliv pouze zprostředkovaná) a opět se pro ni hodí Tulvingův model paměti – epizodická paměť jako subsystém, jemuž je hierarchicky nadřazena paměť sémantická. Odpovídá tomu Tulvingova definice, že mentální „repräsentace v sémantickém i epizodickém systému jsou isomorfní s informací, již reprezentují“ (1985, 388, další rozvoj modelu epizodické paměti přináší Tulving, 2002; Baddeley, 2001). Tím se test CVLT-II zásadně odlišuje, přes mnohé shody, od Paměťového testu učení (Preiss, 1999), který záměrně nedisponuje asociačními a sémantickými vazbami mezi položkami testového materiálu a zcela postrádá Kategoriální vybavení (měřící schopnost probanda sémanticky shlukovat verbální materiál do příslušné kategorie). Zapojení sémantické paměti v CVLT-II vychází z předpokladu, že daná položka se při kategoriálním zpracování do paměti dostává hlouběji v „úrovni zpracování“ (Craik, Tulving, 1975) oproti AVLT, kde zpracovávaná informace podléhá pouze temporálnímu gradientu Ribotova zákona (Ribot, 1881), což nevyklučuje možné akcidentální asociační vazby mezi slovy testového materiálu AVLT či volný prostor pro učební strategii probanda.

Zásadní přínos testu CVLT-II pro českou diagnostiku spočívá v integraci klinického nálezu o paměťovém výkonu probanda do zjištění kognitivních neurověd: Na základě faktorové analýzy byly odhaleny nezávislé faktory, které zachycují (vedle indexů pro volné a kategoriální vybavení a rekognici) i učební strategii, efekt pořadí a interferenci retroaktivní i proaktivní (Delis et al., 1988), a nikoliv pouze jeden faktor učení, jak naznačovaly studie, které pracovaly pouze s celkovými skóry. Všechny tyto indexy je nyní možné měřit pomocí české verze CVLT-II a navázat tak interdisciplinární komunikaci při interpretaci klinického vyšetření probanda zejména s nálezy ze zobrazovacích metod a klasického neurologického vyšetření.

Do budoucna lze na základě zjištěných testových vlastností české verze CVLT-II doufat, že testový materiál studie, i přes uvedené rozdíly v demografických charakteristikách ohledně pohlaví a průměrného výkonu ve srovnání s původním testem, poslouží za základ validizační studie CVLT-II na náhodném reprezentativním výběrovém souboru české populace.

ZÁVĚR

Přes malý rozsah výběrového souboru se paměťový test CVLT-II jeví jako spolehlivý, konzistentní a validní nástroj pro zachycení verbálního paměťového výkonu jedince z neklinické populace. Pro jeho praktické užití je k dispozici testový ma-

teriál, jehož základní efekty byly kontrolovány a ověřeny na základě jazykovědné a psychometrické analýzy na malém nereprezentativním výběrovém souboru české populace.

PODĚKOVÁNÍ

Náš dík za pomoc při statistickém zpracování dat a konzultace patří na prvním místě J. Lukavskému. Za návrhy k postupu v psychometrické analýze bychom chtěli poděkovat R. Bahbouhovi a za úvod do SPSS P. Boschkovi. Zahraničním kolegům N. Cowanovi, M. Kleinové a A. Porehovi vděčíme za odborné konzultace při převodu testového materiálu a objevné teoretické články o psychologii a psychodiagnostice paměti. Za vytvoření pořadí slov v korpusu BNC děkujeme pracovníku Českého národního korpusu V. Cvrčkovi a M. Malé za revizi sylabifikace anglických slov. Za zpětný překlad seznamů slov děkujeme R. Kawaciukové z Psychiatrického centra Praha. Za část probandů do výběrového souboru bychom rádi vyjádřili poděkování učitelům A. Odehnalovi a H. Křížové ze středních škol v Ústí nad Orlicí.

LITERATURA

- Baddeley, A. D., Thomson, N., Buchanan, M. (1975): Word length and the structure of short-term memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 14, 575-589.
- Baddeley, A. D., Logie, R. H. (1999): Working memory. The multiple-component model. In: *Models of working memory*. Cambridge, Cambridge University Press, 28-62.
- Baddeley, A. D. (2001): The concept of episodic memory. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, 1345-1350.
- Bezdiček, O. (2007): Validizace Kalifornského testu verbálního učení: druhé vydání (California Verbal Learning Test: Second Edition) – pilotní studie na české populaci. Diplomová práce, Praha, FF UK.
- Brickenkamp, R., Zillmer, E. (2000): Test pozornosti d2. Přeložil a upravil K. Balcar. Praha, Testcentrum.
- Bühl, A., Zöfel, P. (2005): SPSS 12. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. 9. vyd. München, Pearson.
- Craik, F., Tulving, E. (1975): Depths of processing and the retention of words in episodic memory. *Journal of Experimental Psychology: General*, 104, 3, 268-294.
- Cermak, L. S., Stiassny, D. (1982): Recall failure following successful generation and recognition of responses by alcoholic Korsakoff patients. *Brain and Cognition*, 1, 165-176.
- Cermak, L. S., Kramer, J. H. (1991): Profiles of demented and amnesic patients on the California Verbal Learning Test: Implications for the assessment of memory disorders. *Psychological Assessment: A Journal of Consulting and Clinical Psychology* 3, 1, 19-26.
- Čermák, F., Křen, M. a kol. (2004): *Frekvenční slovník češtiny*. Praha, Nakladatelství Lidové noviny.
- Čermák, F., Křen, M. (2007): *New generation corpus-based frequency dictionaries: The case of Czech*. Prague, Charles University.
- Český národní korpus – SYN2005. Ústav Českého národního korpusu FF UK, Praha 2005. Dostupný na [www: <http://ucnk.ff.cuni.cz>](http://ucnk.ff.cuni.cz). Vyhledáno 20. 3. 2009.
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., Ober, B. A. (1987): *California Verbal Learning Test*. San Antonio, The Psychological Corporation. A Harcourt Assessment Company.
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Freeland, J., Kaplan, E. (1988): Integrating clinical assessment with cognitive neuroscience: Construct validation of the California Verbal Learning Test. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56, 1, 123-130.
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., Ober, B. A. (2000): *CVLT-II. California Verbal Learning Test. Second Edition. Adult Version. Manual*. San Antonio, The Psychological Corporation. A Harcourt Assessment Company.
- Eysenck, M. W., Keane, M. (2005): *Cognitive psychology*. Psychology Press, Hove.
- Harley, T. A. (2004): *The Psychology of language. From data to theory*. 2. Ed. Hove, Psychology Press.
- Jacobs, M. L., Donders, J. (2007): Criterion validity of the California Verbal Learning Test-Second Edition (CVLT-II) after traumatic brain injury. *Archives of Clinical Neuropsychology* 22, 143-149.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W. (2004): *Neuropsychological*

- assessment. 4. Ed. New York – Oxford, Oxford University Press.
- Mounin, G. (1971): Les problèmes théoriques de la traduction. Gallimard, Paris.
- Preiss, M. (1999): Paměťový test učení. Brno, Psychodiagnostika.
- Preiss, M., Kawaciuková, R., Rodriguezová, M., Laing, H. (2007): Neuropsychologická baterie psychiatrického centra Praha. Klinické vyšetření základních kognitivních funkcí. Praha, Psychiatrické centrum.
- Rabin, L. A., Barr, W. B., Burton, L. A. (2005): Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: A survey of INS, NAN, and APA division 40 members. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20, 33-65.
- Ribot, Th. (1881): Les maladies de la mémoire. Paris, Baillière.
- Říčan, P. (1977): Úvod do psychometrie. Bratislava, Psychodiagnostické a didaktické testy.
- Suhr, J., Barrash, J. (2007): Assessment of malingering with performance patterns on clinical tests of attention and memory. In: G. J. Larrabee (Ed.): Evaluation of malingering in the neuropsychological examination (131–170). New York, Oxford University Press.
- Tulving, E. (1985): How many memory systems are there? *American Psychologist*, 40, 4, 385-398.
- Tulving, E. (2002): Episodic memory: From mind to brain. *Annu. Rev. Psychol.*, 53, 1-25.
- Wechsler, D. (1983): WAIS-R. Wechslerův inteligenční test pro dospělé. Přeložili a upravili P. Říčan a M. Šebek. Bratislava, Psychodiagnostické a didaktické testy.
- Wechsler, D. (1999): WMS-III. Wechslerova škála paměti. Brno, Psychodiagnostika.
- Wells, J. Ch. (1990): Longman pronunciation dictionary. London, Longman.
- Woods, P. S., Delis, D. C., Scott, J. C., Kamer, J. H., Holdnack, J. A. (2006): The California Verbal Learning Test – second edition: Test-retest reliability, practice effects, and reliable change indices for the standard and alternate forms. *Archives of Clinical Neuropsychology* 21, 413-420.
- Yerkes, R. M. (Ed.) (1921): Psychological examining in the United States Army. *Memoirs of the National Academy of Sciences*, 15, 1-890.

SOUHRN

Kalifornský test verbálního učení (CVLT-II), druhé vydání, je jedním z nejpoužívanějších neuropsychologických testů v Severní Americe. Pro adaptaci testu bylo po překladu a zpětném překladu testového materiálu kontrolováno pět psycholingvistických efektů pro napodobení vlastností původní verze: slovní délka, slovní frekvence, rychlost artikulace, prototypičnost a kulturní adekvátnost. Psychometrická analýza takto kontrolovaného materiálu byla provedena na souboru 43 dospělých osob z běžné populace. Všem byla administrována nejdříve forma standardní, pak alternativní. V souladu se zahraničními výsledky byla zjištěna vysoká test-retestová reliabilita pro indexy Bezprostředního a Oddáleného volného vybavení (rozsah = 0,81–0,84). Split-half reliabilita byla u obou forem 0,95 ($p < 0,001$). Kriteriaální validita pro Bezprostřední volné vybavení CVLT-II a subtestu Logická paměť z WAIS-R byla 0,65 a 0,66 ($p < 0,001$) a pro Oddálené volné vybavení 0,59 a 0,66 ($p < 0,001$). Výkon v indexu Bezprostředního volného vybavení byl v obou formách signifikantně závislý na věku ($r = -0,66$ a $-0,61$; $p < 0,001$), nezávislý na vzdělání ($r = 0,23$; $p = 0,138$ a $0,22$; $p = 0,158$), nezávislý na pohlaví ($p = 0,263$) a ($p = 0,907$). Obě verze lze považovat za homogenní ($p = 0,097$). Psychometrická analýza testového materiálu CVLT-II v české verzi potvrdila značnou shodu s výsledky zahraničních studií a umožňuje použít takto adaptovaný testový materiál pro výzkumné účely v ČR.

Assessment of Prospective Memory – a Validity Study of Memory for Intentions Screening Test

Prospektivní paměť a její vyšetření – validace testu paměti pro záměry

Abstract

Objective: The goal of the present study was to validate the Czech version of the Memory for Intentions (Screening) Test (MIST, 2010). We included standardized testing material, translation of administration and scoring, and assessment of normative data for the MIST in the Czech population. **Introduction:** Prospective memory (PM), i.e., the ability to remember and implement intentions after a delay, is essential as a subsystem of episodic memory for the maintenance of independence and execution of activities of daily living. PM assessment thus plays an important role in the diagnosis of episodic memory disorders. However, there are currently no standardized and validated PM tools in Czech language. **Methods:** The Czech version of MIST was administered to 30 healthy persons. **Results:** The MIST Summary score correlated at a medium level with a range of neuropsychological measures including memory retention, mental flexibility, and resistance to interference (all $\rho = 0.37-0.42$; all $p < 0.05$). The reliability of MIST in terms of internal consistency was insufficient when analyzing the eight individual MIST trials ($\alpha = 0.50$), as was split-half reliability (split-half reliability = 0.56). In contrast, there was a high degree of reliability between six subscales classified by type (delay, cue and mode of response; $\alpha = 0.88$, split-half = 0.95). **Conclusion:** The reliability and validity of the Czech version of MIST is comparable to the original English version. The study opens access to standardized PM assessment in clinical populations in the Czech Republic.

Klíčová slova

Test paměti pro záměry – prospektivní paměť – deklarativní paměť – validita – reliabilita

Key words

Memory for Intentions (Screening) Test – prospective memory – declarative memory – validity – reliability – episodic memory

This research project was supported by the GAUK 251196 118410 grant, by the Alzheimer Foundation Fund and by the PRVOUK P26/1/4 project. The authors thank all participants for their willingness to take part in the present study, and Jiri Michalec, MA, for his assistance in data collection. We wish to thank Mr. Marek Nykl for his graphic design. The authors are grateful to Aaron Rulseh, MD, for language revision and to anonymous reviewers for their comments on the manuscript.

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.

**O. Bezdíček¹, S. A. Raskin²,
M. Altgassen^{3,4}, E. Ruzicka¹**

¹ Department of Neurology and Centre of Clinical Neurosciences, Charles University, 1st Medical Faculty and General Teaching Hospital in Prague, Czech Republic

² Trinity College, Department of Psychology and Neuroscience Program, Hartford, CT, USA

³ Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Centre for Cognition, Radboud University Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands

⁴ Department of Psychology, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany



Mgr. Ondrej Bezdíček
Department of Neurology and
Centre of Clinical Neurosciences
Charles University, 1st Medical
Faculty and General Teaching
Hospital in Prague
Katerinska 30
128 21 Prague 2
e-mail:
ondrej.bezdicek@gmail.com

Accepted for review: 17. 10. 2013

Accepted for print: 23. 1. 2014

Souhrn

Cíl: Převod Testu paměti pro záměry (Memory for Intentions (Screening) Test; MIST, 2010) do české verze zahrnoval standardizaci pomůcek, převod administrace a skórování, validační studii na české populaci, aby MIST bylo možné použít na české populaci. **Úvod:** Konstrukt prospektivní paměti (PP), tj. schopnosti si zapamatovat a realizovat záměry, je nezbytný pro uchování soběstačnosti, vykonávání aktivit denního života. V posledních letech hraje čím dál významnější roli pro diagnostiku poruch paměti. Standardizovaná a validovaná měřítka PP však v české diagnostice chybí. **Metodika:** Český převod MIST jsme administrovali 30 zdravým osobám. Soubor byl vyšetřen anamnesticky a musel splňovat výkonové charakteristiky pro zařazení v Mini Mental State Examination ≥ 26 bodů; v Beckově škále deprese < 13 bodů a v Dotazníku funkčního stavu < 5 bodů. Poté jsme administrovali komplexní neuropsychologickou baterii pro ověření konstruktové validity MIST. **Výsledky:** Celkový skóre PP v testu MIST koreloval na střední úrovni s měřítka z neuropsychologické baterie zejména s retencí v paměti, mentální flexibilitou, odolností k interferenci a premorbidní inteligenční úrovní (všechna $\rho = 0,37-0,42$, všechna $p < 0,05$). Reliabilita testu MIST ve smyslu vnitřní konzistence byla u základních osmi subškál nedostatečná ($\alpha = 0,50$) i ve smyslu reliability obou polovin testu (split-half reliability = 0,56), avšak reliabilita šesti subškál tříděných dle typu (oddálení, vodítka a modality odpovědi) byla vysoká ($\alpha = 0,88$; split-half = 0,95). **Závěr:** Výsledky validační studie naznačují, že český převod MIST je srovnatelný s verzí originální. Studie zpřístupňuje standardní vyšetření PP a umožňuje měření PP na klinických populacích.

Introduction

Prospective memory (PM) refers to the ability to carry out intentions after a delay; for instance, to phone someone at a particular time in the future. PM is a subsystem of declarative, and in particular, episodic memory [1–4]. It is theor-

ized to be comprised of a number of cognitive processes, in particular intention formation, intention retention, intention initiation and intention execution (Fig. 1) [5–7]. The interval between the formation and execution of an intention may last minutes, hours or days. On func-

tional imaging (fMRI), PM tasks have been shown to primarily activate the prefrontal cortex (Brodmann area 10) and the medial temporal cortex (hippocampal formation) [8,9]. The successful performance of PM tasks requires the ability to initiate and plan an action, inhibit ongoing activities and identify a cue for the task to be carried out in the future (Fig. 1) [10,11].

Early studies on PM explored common and distinctive characteristics with respect to retrospective memory [12]. Contemporary research has placed greater emphasis on the critical role of PM in the preservation of functional independence, including instrumental activities of daily living (IADL) such as adhering to medication regimes, managing finances, grocery shopping, housekeeping, and employment [13]. Considering that a patient without intact PM cannot be relied upon to take their medication at the right time and in the right quantity, the construct of PM and its assessment may have great clinical utility. Thus, the evaluation of PM may yield knowledge of immediate value in clinical practice [14].

Although the integration of PM testing into comprehensive memory testing would be beneficial, PM testing tools are rarely reviewed and their use in clinical practice remains limited [15]. A survey by Rabin et al (2005) determined that the Rivermead Behavioral Memory Test was the only validated tool among memory tests in use to include a specific index for PM [15,16]. As stated by Woods et al [17], this surprising fact may be due to the small number of tools for PM measurement that have been stan-

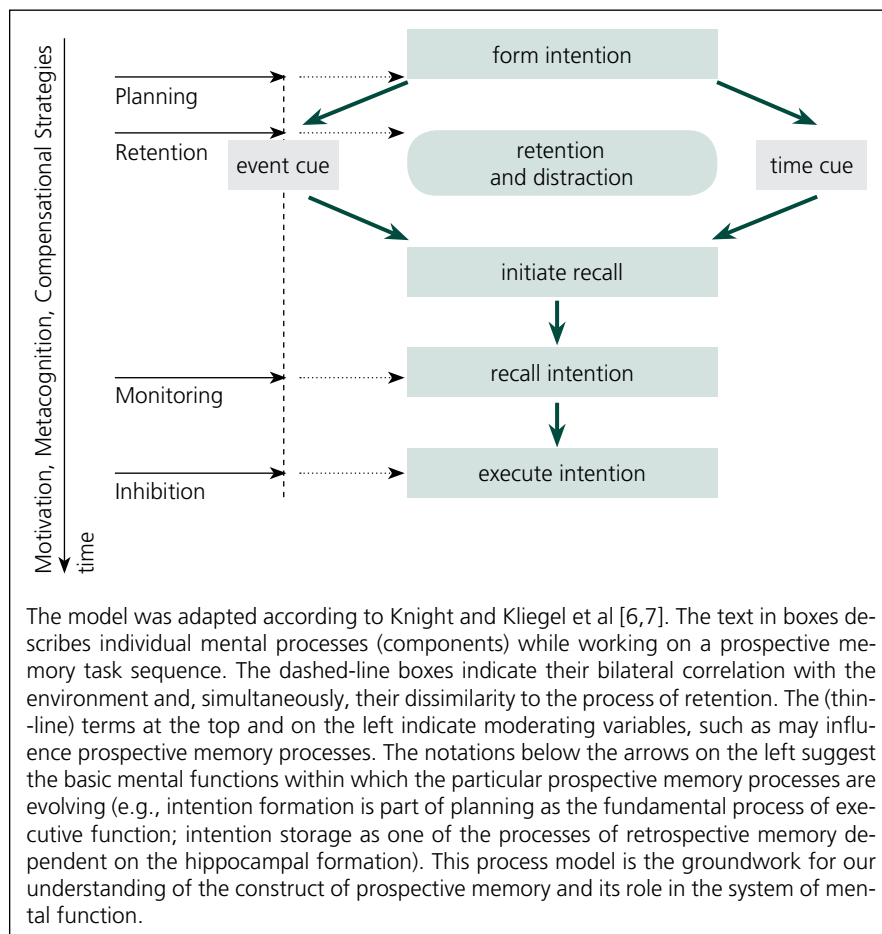


Fig. 1. Individual capacity and performance level.

standardized and have an analysis of psychometric characteristics and normative data. However, two standardized tools for PM measurement have recently been published: the Cambridge Prospective Memory Test (CAMPROMT; [18]), and the Memory for Intentions (Screening) Test (MIST; [19]). Currently, there are no practical, standardized tools for PM measurement available for use in the Czech Republic, only unvalidated experimental techniques [20]. Moreover, there are no comprehensive descriptions of PM in the Czech literature [21].

MIST was developed and introduced by Sarah Raskin and Carol Buckheit in 2004. A few years later, in 2010, an English version was standardized and validated on an American population [19]. Several studies have described the psychometric characteristics of MIST, such as reliability (internal consistency, inter-rater and test-retest reliability) and validity (content and convergent validity) [17,19,22,23]. These studies have shown that PM correlates with executive function, verbal working memory and retrospective memory. Regarding the relationship between executive function or working memory and PM, Schitzspahn et al (2013) reported that inhibition and shifting appeared to be essential aspects of cognitive control involved in PM performance in young and old adults, whereas working memory was not revealed to be a significant predictor of PM performance [13]. Various studies have documented discriminatory validity in clinical cohorts. For example, MIST has revealed evidence of impaired PM in patients with Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and brain injury [24–26]. Woods et al demonstrated the ecological validity of MIST in predicting IADL deficits in HIV-positive subjects [27], and MIST has been shown to predict medication adherence in individuals with schizophrenia [28]. An overview of all studies concerning MIST validity in clinical cohorts is available in the Raskin et al study [19].

MIST has proven to be a robust tool for the measurement of the PM construct in a number of studies [18,19,23,25–27,29,30], however, it is still unavailable to Czech psychologists. Hence, the primary objective of the present study was to develop a version of MIST for use in the Czech population. Specifically, we endeavored to convert

Tab. 1. Descriptive characteristics of subjects (n = 30).

	M	SD	Min.–max.
age (years)	65.5	8.8	(38–81)
education (years)	15.0	2.4	(11–19)
gender (women, %)	13 (43.3)	–	–
handedness (right-handed, %)	25 (83.3)	–	–
race (Caucasian, %)	100	–	–
MMSE (total score)	28.5	1.1	(26–30)
BDI-II	5.5	3.6	(0–12)
FAQ (self-rating)	0.5	1.2	(0–4)

M – arithmetic mean, SD – Standard Deviation, min.–max. – range of values, MMSE – Mini-Mental State Examination [28]; BDI-II = (Beck Depression Inventory – Second Edition) [31], FAQ (self-rating) – Functional Activities Questionnaire [32].

the test to a Czech version (translation and back-translation), standardize test materials, validate the basic psychometric characteristics (demographic factors, inner consistency and split-half reliability) on sample of the Czech population and describe its construct validity by correlation with established gold-standard tests.

Patients and methods

Participants were recruited through flyers and advertisements from the general community and afterwards using snowball sampling. We then obtained a brief medical history of each subject via telephone (OB). Subjects meeting the inclusion criteria were then tested (OB). A cohort of 30 healthy subjects were included in the study and met the following criteria for enrollment: interviews excluded all participants with a history of head trauma with loss of consciousness, cerebrovascular accident, abuse of alcohol or other psychoactive substances, and individuals with a history of neurological or psychiatric disease (e.g., epilepsy, multiple sclerosis, schizophrenia or ongoing delirium). We additionally excluded persons currently undergoing radio- or chemotherapy or with serious internal diseases, myocardial infarction, diabetes mellitus, etc.) or with sensory deficits. Participants meeting the above criteria were then tested for cognitive efficiency, manifestations of depression and activities of daily living (ADL). In order to prevent the inclusion of subjects at risk of developing neurodegenerative disease, limits for enrollment were

set on the Mini-Mental State Examination (MMSE; [31]) at a value of ≥ 26 points, the Beck Depression Inventory (BDI-II; [32]) at a score of < 13 , and the Functional Activities Questionnaire (FAQ; [33]) at ≥ 26 points. They underwent a comprehensive neuropsychological assessment as part of a research project supported by Charles University Grant Agency. Demographic characteristics of the cohort and their basic functional characteristics are presented in Tab. 1. With all conditions met, we administered a comprehensive neuropsychological battery including MIST (Tab. 2). The test battery was divided into several cognitive domains according to the classification of mental function. The study was approved by the local ethics committee and all participants provided signed, informed consent. All the tests were administered under standard neuropsychological laboratory conditions and were conducted by single, trained psychologist (OB). The author of the Czech translation (OB) had the permission of the license owner (Psychological Assessment Resources) to use the test in the Czech population and to translate the original to Czech. Back-translation was done by a translation agency, and comparison of the original and back-translation by the original author (SR) and the author of the translated version (OB) was performed (see Appendix 1).

MIST test construction

MIST contains a set of eight PM trials, the Czech administration of which is shown

Tab. 2. Performance characteristics of participants on neuropsychological battery and correlation with the MIST Summary score.

		M	SD	Min.–max.	Md	Rho
Premorbid intelligence:	Reading test (CART)	35.6	8.0	(16–48)	36.0	0.38*
General cognitive performance:	Mini-Mental State Examination (MMSE)	28.5	1.1	(26–30)	28.5	–0.05
1. Focused attention:	Trail Making Test, part A (TMT-A)	38.5	10.9	(20–73)	35.5	–0.06
	Digit span forward (WAIS-III)	9.3	2.2	(6–16)	9.0	0.09
2. Working memory:	Spatial span forward (WMS-III)	8.0	1.8	(4–12)	8.0	0.39*
	Digit span backward (WAIS-III)	6.9	1.8	(2–11)	7.0	0.00
	Spatial span backward (WMS-III)	7.7	1.8	(4–11)	8.0	0.35
3. Executive function:	Letter-Number Sequencing (WMS-III)	9.8	2.8	(4–15)	10.0	0.32
	Tower of London (TOL)	81.1	7.9	(68–94)	83.0	0.40*
	Verbal fluency (letters N + K + P)	49.6	12.3	(33–81)	48.0	0.09
	Trail Making Test, part B (TMT-B) (TMT-B)	92.0	41.4	(38–172)	82	–0.41*
3. Speech:	Wisconsin Card Sorting Test (WCST-64)	12.1	7.2	(4–16)	9.5	–0.07
	Victoria Stroop Test (VST)	30.0	7.9	(18–44)	30.0	–0.18
	Similarities (WAIS-R)	24.3	2.6	(19–28)	24.5	0.31
	Semantic fluency (animals + clothing + shopping)	67.5	12.7	(49–94)	66.5	0.27
4. Memory:	Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT 1–5)	46.8	7.5	(35–63)	46.5	–0.29
	RAVLT delayed recall (30 minutes)	9.4	2.7	(5–15)	9.5	0.42*
	IR Family picture test (WMS-III)	37.0	10.4	(18–54)	38.5	0.27
	DR Family picture test (WMS-III)	37.2	10.7	(14–54)	40.0	0.36
5. Visuospatial abilities:	Memory Capacity Test (MCT both lists)	28.1	2.6	(23–32)	28.0	0.37*
	Benton Judgment of Line Orientation (BJOL)	26.8	2.8	(22–30)	27	–0.16
Depressive manifestation:	Beck Depression Inventory (BDI-II)	5.5	3.6	(0–12)	5.5	0.27
Activities of Daily Living:	Functional Activities Questionnaire (FAQ)	0.5	1.2	(0–4)	0.0	0.05

The data represent the arithmetic mean of the given test, its Standard Deviation \pm SD, range (min.–max.) and Median (Md) relative to non-parametric analysis (Spearman rank order correlation coefficient; rho). For orientation, we present the score range or units of measurement for each scale: Czech National Adult Reading test (CART; 0–50 points), Mini-Mental State Examination (MMSE; 0–30 points), Trail Making Test (TMT–A and B, time in seconds; Digit and Spatial forward (0–16 points), Digit span backward (0–14), Spatial span backward (0–16 points), Letter–Number Sequencing (0–21 points), Tower of London task; TOL (0–108 points), Verbal and semantic fluency (N + K + P and animals + clothing + shopping = total word count); Wisconsin Card Sorting Test (WCST-64; 0–64 errors), Victoria Stroop Test (VST; time in seconds), Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS–R Similarities; 0–28 points), Rey auditory Verbal Learning Test (RAVLT; sum of words in trials 1–5, i.e., 0–75 words), RAVLT – delayed recall (0–15 words), Wechsler Memory Scale (WMS–III Family pictures IR; immediate recall 0–64 points), WMS–III (Family pictures DR; delayed recall 0–64 points), Memory Capacity Test (MCT; both lists 0–32 points), Benton Judgment of Line Orientation Test (BJOL; 0–30 points); Beck Depression Inventory (BDI–II, 0–64 points), Functional Activities Questionnaire (FAQ, 0–30 points). * – $\alpha < 0.05$.

in Appendix 1 and 2. The test was constructed to satisfy the accepted criteria of a PM task [3,6,34]:

- intentions are supposed to be realized after a delay,
- there is a separate ongoing activity (attention distraction task),
- the test provides a limited period of time after which the intention has

to be retrieved from memory and implemented.

The duration of the test was approximately 30 minutes, during which the subject was administered an ongoing, attention-distraction task (crossword puzzle). All of the MIST tasks were divided in a balanced way between:

- delay interval (either 2 or 15 minutes),
- cue type (either time-based, e.g., “tell me in 15 minutes time that we should have a break”, or event-based, e.g., “when I pass the red pen to you sign your real name on the paper”),
- mode of response (verbal, such as in the first example, or activity-related such as in the second example), which

Tab. 3. Performance characteristics on the Memory for Intentions (Screening) Test (MIST) correlated with demographic data (n = 30).

	MD	SD	Min.–max.	Age (rho)	Education (rho)	Gender (rho)	Handedness (rho)
MIST Summary score	40.4	6.1	(24–48)	–0.30	0.21	0.39*	0.01
time-based cue	6.0	1.5	(2–8)	–0.27	0.43*	0.43*	–0.04
event-based cue	7.5	1.0	(4–8)	–0.35	0.22	0.01	0.04
2 minutes delay	7.4	1.1	(3–8)	–0.08	–0.01	0.06	–0.22
15 minutes delay	6.1	1.6	(2–8)	–0.32	0.16	0.44*	0.06
verbal response	6.8	1.2	(4–8)	–0.19	0.20	0.38*	–0.01
action response	6.7	1.2	(4–8)	–0.35	0.13	0.27	–0.02
errors							
total number	2.0	1.4	(0–6)	0.32	–0.25	–0.42*	0.01
PM failure	0.4	0.7	(0–2)	0.14	–0.13	–0.25	–0.03
loss of content	1.0	0.8	(0–3)	0.25	–0.22	–0.18	–0.22
loss of time	0.4	0.7	(0–2)	0.35	–0.23	–0.22	0.00
task substitution	0.3	0.5	(0–2)	–0.03	0.27	–0.17	0.37*
place losing omission	0.0	0.0	(0)	–	–	–	–
random error	0.0	0.2	(0–1)	–0.23	0.00	0.00	0.12
recognition	7.7	0.5	(6–8)	–0.52‡	0.42*	0.09	0.27
Word Search Form	25.3	5.6	(15–35)	–0.35	0.09	0.24	0.03
intention retrieval after 24 hrs	2.0	0.2	(1–2)	–0.13	0.26	–0.21	0.08
retrieval index	1.0	1.0	(–0.5–4)	0.01	0.01	–0.24	0.15

M – arithmetic mean, min.–max. – range of values, MIST – Memory for Intentions (Screening) Test, rho – Spearman Rank Order Correlation Coefficient, SD – Standard Deviation, Retrieval index – number of correct responses in recognition – number of correct responses in free recall (time-related cue + event-related cue/2), i.e., higher scores – worse performance, * – $\alpha < 0.05$; ‡ – $\alpha < 0.01$.

may then be used in choosing a strategy for rehabilitation [23].

The Retrieval index was constructed according to Carey et al [27], (Tab. 3). A 24-hour delayed recall followed completion of the eight items in MIST to determine how many hours the subject had slept the day of testing (a task designed to simulate everyday life). The ongoing activity was a Word Search Form (range 0–40 words). Following completion of the eight recall tasks, recognition items consisting of three multiple choice items and were scored (right answer out of three; Appendix 2). All tasks were related to everyday activities so as to have as much ecological validity as possible [23,35]. MIST also allows for error analysis regarding the cause of PM failure [36], which was recorded with the aid of a qualitative scoring system designed to differentiate six types of errors:

1. failure to remember that there was an intention (to realize the intention),

2. loss of content error (substitution of the target activity by an alternative activity at the correct time, or failure to recall the content at all, e.g., remembering at the correct time that “something” should have been done),

3. loss of time error (executing the correct intention at the wrong time),

4. task substitution (e.g., mistaking a verbal response for an activity-based response or vice-versa),

5. place losing omission error (completing only part of the task or repeating the previous one),

6. random error (errors that did not fit into any of the previous categories).

Each of the tasks was related to the six subscales of MIST (time of delay; type of cue; mode of response; each was rated from 0 to 8 points), each containing four particular tasks for PM. Their sum was represented by a summary PM score (ranging from 0 to 48 points). Recogni-

tion was a forced-choice task between three alternatives (total 0–8 points). The 24-hour task (range 0–2) consisted in sending a text message to the administrator within a precisely defined interval (9–10 a.m.), with the subject allowed to use any strategy to initiate intent retrieval (e.g., diary) without being explicitly instructed to do so during testing.

A comprehensive neuropsychological battery was administered and consisted of tests for reading (National Adult Reading Test in the Czech version, NART [37]) as well as general cognitive performance (MMSE [31]; sustained attention: Trail Making Test, part A (TMT-A [38]), Digit span from WAIS-III [39], Spatial span from WMS-III [40]; Working memory: Digit span backwards from WAIS-III [39], Spatial span backwards from WMS-III [40], Letter-Number Sequencing from WMS-III [40]; executive function: Tower of London (TOL [41], verbal fluency (letters N + K + P [38]), Trail Making Test,

part B (TMT-B [38]), Wisconsin Card Sorting Test for the number of perseverative responses (WCST-64 [42]), Victoria Stroop Test, interference condition (VST [43]); speech: Similarities from WAIS-R [44], semantic fluency (animals + clothing + shopping [38]); memory: Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT [38]), Family Pictures from WMS-III [40] and Buschke's Memory Capacity Test (MCT [45]); visuospatial abilities: Benton Judgement of Line Orientation Test (BJOL [46]); manifestations of depression: Beck Depression Inventory (BDI-II [32]); activities of daily living (FAQ [33], see Tab. 2).

To assess normality, we examined Q-Q plots and performed the Kolmogorov-Smirnov test. Given that deviation from normality was detected, we used the Spearman Rank Correlation Coefficient (ρ) to evaluate correlation between MIST and the demographic variables age and years of education, as well as other cognitive measures. In accordance with convention, the strength of correlation was rated as low ($\rho = 0.10$ – 0.29), medium ($\rho = 0.30$ – 0.49) or high ($\rho = 0.50$ – 1) [47]. For demographic variables we used the nonparametric Mann-Whitney U test. To analyze reliability, the Cronbach α was determined in the case of internal consistency and the Spearman-Brown formula in the case of split-half reliability. The magnitude of effect in nonparametric tests (r) was estimated according to Cohen's effect sizes [48] as small (>0.1), medium (>0.3), or large (>0.5). The level of statistical significance was set at $\alpha = 0.05$. All presented analyses were performed using IBM SPSS Statistics software (Version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

Descriptive characteristics of the cohort are presented in Tab. 1. Descriptive characteristics of MIST performance are presented in Tab. 3. Deviation from normality was detected in the distributions of all MIST variables with the exception of Word Search Form ($p = 0.36$). To evaluate correlation between demographic variables and MIST performance, we therefore applied the nonparametric Spearman correlation coefficient (ρ), the results of which are shown in Tab. 3. With regard to several significant correlations between MIST indices and gender (Tab. 3),

we looked for any gender-related performance differences. The Mann-Whitney U test revealed significant gender differences for the MIST Summary score (men: Md = 38.8, $n = 17$; women: Md = 42.5, $n = 13$; $U = 62$, $z = -2.1$, $p = 0.038$, $r = 0.38$). Additionally, positive correlation was detected between MIST and demographic variables with respect to age (recognition $\rho = 0.52$) and education (time cue and recognition $\rho = 0.42$ – 0.43).

Analysis of inter-item consistency of the eight individual MIST trials revealed Cronbach $\alpha = 0.50$. Internal consistency of six of the MIST subscales classified according to response modality (delay, 2 versus 15 minutes; response type, verbal versus action; time-based versus event-based cue) resulted in Cronbach $\alpha = 0.88$. The split-half reliability of eight MIST trials adjusted according to the Spearman-Brown formula = 0.56; that of six subscales = 0.95.

Regarding construct validity, Tab. 2 shows the correlation between MIST and the items in the comprehensive neuropsychological battery. MIST correlated most highly with RAVLT delayed recall, then with TMT-B, TOL, Spatial span forward, CART and MCT. The effect sizes of correlations were determined as medium-large and the differences between particular correlation coefficients were small ($\rho = 0.37$ – 0.42).

Correlations between all the MIST indices are presented in Tab. 4. The MIST Summary score correlated with other MIST indices ($\rho = 0.58$ – 0.97), with the exception of the 24 hour delay item, recognition task and interfering task (Word Search Form). Overall, the error scores were highly correlated with the Summary score, although in some error subtypes no correlation was detected (task substitution, random error), in one case due to zero variability in all subjects (loss of cue).

Our study may serve as a source of normative PM performance in the Czech version of MIST. As the above correlation analyses suggest, the MIST Summary score is independent of age and education, though it is dependent on gender (as men and women differed from one another significantly). The distribution of that score cannot be regarded as meeting the demands for normality (see normality analysis). Hence, it is impossible to construct a regression equation for analyzing the

effect of gender on MIST performance. For tentative estimation of MIST performance in healthy persons (age range 38–81 and years of education 11–19) we recommend using Md (median) values (women Md = 45.0, men Md = 39.0), or descriptive characteristics separately for women (M (mean) = 42.5 ± 6.2 SD) and men (M = 38.8 ± 5.7 SD). The average duration of MIST administration was 24.2 ± 1.7 minutes, which is comparable to the original [23].

Discussion

In Czech neuropsychology and neurology, PM represents a new and unexplored topic [20,21]. The purpose of the present study was to introduce the concept of PM to a broader Czech neuroscience audience, and to make available the first measurement tool for PM assessment (MIST). PM assessment in clinical populations and different age groups requires data on PM performance in healthy populations on MIST [10]. Therefore created a standardized Czech version (supervised by the original author of MIST) with back translation of the administration, scoring and original-based record sheet [19]), validating the translated version of MIST on healthy Czech subjects.

We found performance on the MIST Summary score (which indicates general PM performance) to depend on certain demographic characteristics (Tab. 3). Unlike previous studies [17,19], neither age nor education correlated with the Summary score on MIST. That correlation was not detected may be due to the relatively homogeneous demographic characteristics of the sample under study and the small sample size. Given a larger sample and a greater range of ages, our results may have been more in agreement with those report previously in US studies [17,19,49], which found a significant relationship between age and gender. Regarding the influence of education, our results in adults with a higher level of education are surprisingly in agreement with a normative study published previously, where no differences were found between groups of college-educated persons (13–15 years of education) and those with a longer record of education ≥ 16 years [19]. Differences between groups of men and women were significant in the MIST Summary score, with a medium effect size.

Tab. 4. Correlation (rho) between MIST Summary score, subscales and error scores (n = 30).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1. MIST SS	–																	
2. time-based cue	0.95 [§]	–																
3. event-based cue	0.65 [§]	0.39*	–															
4. 2-min. delay	0.58 [†]	0.64 [§]	0.17	–														
5. 15-min. delay	0.88 [§]	0.79 [§]	0.17	0.17	–													
6. verbal response	0.79 [§]	0.82 [§]	0.72 [§]	0.72 [§]	0.57 [†]	–												
7. action response	0.84 [§]	0.73 [§]	0.26	0.26	0.87 [§]	0.36	–											
8. errors total	0.97 [§]	0.91 [§]	-0.58 [†]	-0.58 [†]	-0.83 [§]	-0.80 [§]	-0.78 [§]	–										
9. PM failure	-0.65 [§]	-0.75 [§]	-0.45*	-0.45*	-0.58 [†]	-0.54 [†]	-0.49 [†]	0.52 [†]	–									
10. loss of content	-0.39*	-0.29	-0.02	-0.02	-0.39*	-0.25	-0.41*	0.41*	-0.18	–								
11. loss of time	-0.52 [†]	-0.57 [§]	-0.65 [§]	-0.65 [§]	-0.25	-0.60 [§]	-0.27	0.62 [§]	0.27	0.01	–							
12. task substitution	-0.28	-0.14	-0.14	-0.14	-0.26	-0.17	-0.35	0.30	-0.13	-0.05	0.04	–						
13. PLO	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
14. random error	-0.25	-0.29	-0.31	-0.31	-0.17	-0.32	0.01	0.28	0.37*	-0.28	0.24	-0.10	–	–				
15. recognition	0.34	0.24	-0.09	0.09	0.39*	0.05	0.49 [†]	-0.39*	0.06	-0.40*	-0.27	-0.04	–	0.11	–			
16. WSF	0.31	0.23	-0.07	0.07	0.48 [†]	0.27	0.31	-0.35	-0.10	-0.23	-0.13	-0.01	–	-0.08	0.21	–		
17. after 24 hrs	0.30	0.29	0.37*	0.09	0.09	0.32	0.25	-0.32	0.11	-0.35	-0.36	-0.32	–	0.03	0.29	0.18	–	
18. retrieval index	0.80 [§]	0.68 [§]	0.32	0.32	0.82 [§]	0.54 [†]	0.78 [§]	-0.82 [§]	-0.26	-0.46*	-0.45*	-0.32	–	-0.15	0.66 [§]	0.45*	0.32	–

MIST – Memory for Intention Screening Test score, MIST SS – MIST Summary Score, 2-min. delay – delay after 2 minutes; 15-min. delay – delay after 15 minutes, PLO = Place Losing Omission, WSF – Word Search form, after 24 hrs – intention retrieval after 24 hours, rho = Spearman Rank Correlation Coefficient, * – $\alpha < 0.05$, † – $\alpha < 0.01$, § – $\alpha < 0.001$.

This finding concurs with previous studies [17,19]. As a result, we also present separate descriptive statistics for men and women for normative values on the MIST Summary score. However, considering group size in individual genders, our results should be interpreted cautiously.

Reliability is the rate up to which scores are devoid of errors of measurement [14]. In the present study, we tested the internal consistency of MIST, using Cronbach’s α and also split-half reliability. We showed that the inner consistency of the eight MIST trials was insufficiently low ($\alpha = 0.50$ – 0.56), which is consistent with the α values in the normative study [19]. However, comparing the internal consistency of six subscales (delay

of 2 versus 15 minutes, type of verbal versus action response, time-based versus event-based cue; each score ranging from 0 to 8 points), we obtained high internal consistency and split-half coefficients (0.88–0.95) comparable to the original normative study [19].

Validity generally means that the test measures the construct (presently, the construct of PM, compare with Fig. 1) that it is supposed to measure [50]. MIST content validity is shown in Appendix 2 and Fig. 1. The PM process model shows the basic processes that any test designed to measure PM should adhere to. A comparison between Appendix 2 and Fig. 1 shows MIST as a test covering the basic PM processes (intention for-

mation, intention retention, intention initiation, and intention execution relative to different lengths of delay (2 and 15 minutes, 24 hours), cue modality (time- and event-based) and the type of response (verbal and action)). Correlation between the MIST Summary score and all basic MIST subscales may be seen in Tab. 4. The only exception, the subscale of delay after 2 minutes (medium effect size), may be the result of the ceiling effect (see Tab. 3), in agreement with previous studies [17,19]. The construct validity of MIST has been proven in previous studies and surveys [17,19,23,29,51]. In the present study, we show the construct validity of MIST in connection with whether some of the MIST indices corre-

late with other well established measures of psychic efficiency and effectively delimit the construct of PM as measured by MIST in healthy individuals: the MIST Summary score is at the medium level of association with RAVLT delayed recall. This appears to represent a retrospective component of PM (see Fig. 1). Also with regard to TMT-B, a test generally viewed as an indicator of mental flexibility, divided attention and set shifting [52]. In our opinion, this is a component associated with intention execution, an act requiring considerable mental flexibility, and monitoring (executive processes; see Fig. 1). As follows from functional imaging studies, tasks for PM activate the rostral prefrontal cortex [8,53]. The MIST Summary score correlates to a slightly lower degree with the total score of TOL, which is a task regarded as a paradigm of executive functioning, implicit learning and planning in particular [40], thus lending support to previous findings. It also correlates significantly with the Spatial Span forward, a task significantly activating visual focused attention. This is also one of the aspects necessary for effective performance of MIST consisting of visual monitoring and awareness of time while simultaneously solving a parallel task (Word Search Form). Correlation with the Czech National Adult Reading Test (NART), i.e., a test of premorbid intelligence and semantic memory, is another interesting feature. Since the construct of intelligence is a general factor with significant impact on most of the tasks for mental efficiency [54], this correlation is not surprising. The last and lowest medium-level correlation is that between MCT and the MIST Summary score attributable to the relationship with memory processes in MCT (a verbal memory test based on an interference paradigm), where resistance to interference is probably one of the basic mechanisms essential for successful performance on MIST (with the particular tasks interfering with one another at the time of execution and in a sequence of event-based cues). Critically speaking, in all of the above mentioned coefficients of correlation (Tab. 2) their coefficient of determination (as a rate of the joint variability of both variables) was $r^2 = 0,14-0,18$, which is about one tenth to one fifth of their joint variance. Hence, it cannot be argued that any of the mentioned varia-

bles would share a higher proportion of joint variance with MIST.

The present validation study has some limitations. The size of the cohort and its members' average education and age (a relatively homogeneous group), both clearly restrict any generalization of the results to the Czech population as a whole, especially in individuals with a lower level of education or age. The results of reliability analyses may have differed considerably if we also had use of data from clinical groups (e.g., from Parkinson's disease with dementia). This would certainly lead to greater variability in the scores obtained and in the number of errors [55].

The main objective of the present study was to make a standardized tool for PM measurement available and to adapt the MIST Czech version to clinical practice. MIST enables analysis of the basic components and processes of PM (intention formation and retention (at different lengths of delay), intention retrieval and execution, recognition, time- and event-based PM differentiation and error analysis). PM is a significant component of our mental life, and its measurement may prove to be of major clinical consequence for the diagnosis and treatment of patients with memory disorders. We hope this tool will open the door in the Czech Republic to further research on PM; a construct close to our everyday functioning and potentially important and sensitive in neurodegenerative diseases causing memory disorders.

References

- Kožeň J. Theory, data and validity of construct measurement. *Ceskoslov psychol* 1998; 42(6): 481–502.
- Squire LR. Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiol Learn Mem* 2004; 82(3): 171–177.
- McDaniel MA, Einstein GO. *Prospective memory: An overview and synthesis of an emerging field*. Los Angeles: Sage Publications 2007.
- Kliegel M, McDaniel MA, Einstein GO (Eds). *Prospective memory: Cognitive, neuroscience, developmental, and applied perspectives*. Mahwah (NJ): Erlbaum 2008.
- Tulving E. Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol* 2002; 53: 1–25.
- Kliegel M, Altgassen M, Hering A, Rose NS. A process-model based approach to prospective memory impairment in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2011; 49(8): 2166–2177. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.01.024.
- Knight, RG. Prospective memory in aging and neurodegenerative disease. In Tröster, AI (Ed). *Memory*

in neurodegenerative disease: Biological, clinical, and cognitive perspectives. New York, NY: Cambridge University Press 1998: 172–183.

- Simons JS, Schölvinc ML, Gilbert SJ, Frith CD, Burgess PW. Differential components of prospective memory? Evidence from fMRI. *Neuropsychologia* 2006; 44(8): 1388–1397.
- Martin T, McDaniel MA, Guynn MJ, Houck JM, Woodruff CC, Bish JP et al. Brain regions and their dynamics in prospective memory retrieval: a MEG study. *Int J Psychophysiol* 2007; 64(3): 247–258.
- Cockburn J. Assessment and treatment of prospective memory deficits. In: Brandimonte M, Einstein G, McDaniel M (Eds). *Prospective memory: theory and applications*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates 1996: 327–350.
- Hicks JL, Marsh RL, Russell EJ. The properties of retention intervals and their effect on retaining prospective memories. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 2000; 26(5): 1160–1169.
- Einstein GO, McDaniel MA. Normal aging and prospective memory. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 1990; 16(4): 717–726.
- Schnitzspahn KM, Stahl C, Zeintl M, Kaller CP, Kliegel M. The role of shifting, updating, and inhibition in prospective memory performance in young and older adults. *Dev Psychol* 2013; 49(8): 1544–1553. doi: 10.1037/a0030579.
- Urbánek T, Denglerová D, Širůček J. *Psychometrics. Measurement in psychology*. Prague: Portál 2011.
- Rabin LA, Barr WB, Burton LA. Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: a survey of INS, NAN, and APA Division 40 members. *Arch Clin Neuropsychol* 2005; 20(1): 33–65.
- Wilson BA, Cockburn J, Baddeley AD. *The Rivermead Behavioral Memory. Test manual*. 2nd ed. Bury St. Edmunds (UK): Thames Valley Test Company 1991.
- Woods SP, Moran LM, Dawson MS, Carey CL, Grant I; HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. Psychometric characteristics of the memory for intentions screening test. *Clin Neuropsychol* 2008; 22(5): 864–878. doi: 10.1080/13854040701595999.
- Groot YC, Wilson BA, Evans J, Watson P. Prospective memory functioning in people with and without brain injury. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8(5): 645–654.
- Raskin S, Buckheit C, Sherrod Ch. *Memory for Intentions test*. Professional Manual. Lutz: Psychological Assessment Resources 2010.
- Szente V. The role of executive functions in prospective memory. A diploma thesis. Brno: Masaryk University 2012.
- Klenerová V, Hynie S. Is there any correlation between stress, memory and strong emotions such as apprehension and fear? *Ceskoslov fyziol* 2007; 56(3): 97–103.
- Raskin S. Memory for intentions screening test [abstract]. *J Intern Neuropsychol Soc* 2004; 10 (Suppl 1): 110.
- Raskin SA. Memory for intentions screening test: psychometric properties and clinical evidence. *Brain Imp* 2009; 10(1): 23–33.
- Pearce R, Raskin S. An examination of age, prospective memory, and memory errors: How are the elderly forgetting to remember future actions? (Unpublished honors thesis). Trinity College, Hartford, CT 2000.
- Raskin SA, Woods SP, Poquette AJ, McTaggart AB, Sethna J, Williams R et al. A differential deficit in time versus event-based prospective memory in

- Parkinson's disease. *Neuropsychology* 2011; 25(2): 201–209. doi: 10.1037/a0020999.
26. Raskin SA, Buckheit CA, Waxman A. Effect of type of cue, type of response, time delay and two different ongoing tasks on prospective memory functioning after acquired brain injury. *Neuropsychol Rehabil* 2012; 22(1): 40–64. doi: 10.1080/09602011.2011.632908.
 27. Woods SP, Ludicello JE, Moran LM, Carey CL, Dawson MS, Grant I; HIV Neurobehavioral Research Center Group. HIV-associated prospective memory impairment increases risk of dependence in everyday functioning. *Neuropsychology* 2008; 22(1): 110–117. doi: 10.1037/0894-4105.22.1.110.
 28. Raskin SA, Maye J, Rogers A, Correll D, Zamroziewicz M, Kurtz M. Prospective Memory in Schizophrenia: Relationship to Medication Management Skills, Neurocognition, and Symptoms in Individuals With Schizophrenia. *Neuropsychology* Nov 4. [Epub ahead of print].
 29. Carey CL, Woods SP, Rippeth JD, Heaton RK, Grant I; HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. Prospective memory in HIV-1 infection. *J Clin Exp Neuropsychol* 2006; 28(4): 536–548.
 30. Woods SP, Twamley EW, Dawson MS, Narvaez JM, Jeste DV. Deficits in cue detection and intention retrieval underlie prospective memory impairment in schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; 90(1–3): 344–350.
 31. Folstein MF, Folstein SE, Fanjiang G. Mini-Mental State Examination. *Clinical Guide*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources 2001.
 32. Beck AT, Steer RA, Brown GK. *Beck Depression Inventory*. 2nd ed. San Antonio, TX: Pearson 1996.
 33. Bezdíček O, Lukavský J, Preiss M. Validizační studie české verze dotazníku FAQ. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74/107(1): 36–42.
 34. Ellis J. Prospective memory or the realization of delayed intentions: A conceptual framework for research. In: Brandimonte M, Einstein G, McDaniel M (eds). *Prospective memory: Theory and applications*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates 1996: 1–22.
 35. Phillips L, Henry J, Martin M. Adult aging and prospective memory: the importance of ecological validity. In: Kliegel M, McDaniel MA, Einstein GO (Eds). *Prospective memory: cognitive, neuroscience, developmental, and applied perspectives*. Mahwah: Erlbaum 2008: 161–186.
 36. Cockburn J, Smith PT. Anxiety and errors of prospective memory among elderly people. *Br J Psychol* 1994; 85(2): 273–282.
 37. Nelson HE. *National Adult reading Test (NART): Test manual*. 2nd ed. Windsor, UK: NFER Nelson 1982.
 38. Preiss M, Rodriguez M, Kawaciuková R, Laing H. [Neuropsychological batteries of the Psychiatric Centre Prague. Clinical examination of basic cognitive functions]. 2nd ed. Praha: Psychiatrické centrum Praha 2007.
 39. Wechsler D. *Wechsler adult intelligence scale. Manual*. Prague: Hogrefe Testcentrum 2010.
 40. Wechsler D. *Wechsler memory scale. A technical manual*. Bratislava: Psychodiagnostika 1999.
 41. Shallice T. Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1982; 298(1089): 199–209.
 42. Kongs SK, Thompson LL, Iverson GL, Heaton RK. *Wisconsin Card Sorting Test-64 card computerized version*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources 2000.
 43. Troyer AK, Leach L, Strauss E. Aging and response inhibition: Normative data for the Victoria Stroop Test. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 2006; 13(1): 20–35.
 44. Wechsler D. *Wechsler adult intelligence test*. Bratislava: Psychodiagnostická a didaktická testy 1983.
 45. Buschke H. *Screening for pre-symptomatic AD. Lecture*. Charles University in Prague: Prague 2007.
 46. Benton AL, Sivan AB, Hamsner K, de Varney NR, Spreen O. *Contributions to neuropsychological assessment*. 2nd ed. Orlando, Fla: Psychological Assessment Resources 1994.
 47. Pallant J. *SPSS Survival Manual*. New York, NY: McGraw-Hill 2007.
 48. Cohen JW. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates 1988.
 49. Henry JD, MacLeod MS, Phillips LH, Crawford JR. A meta-analytic review of prospective memory and aging. *Psychol Aging* 2004; 19(1): 27–39.
 50. Cronbach LJ, Meehl PE. Construct validity in psychological tests. *Psychol Bull* 1955(4); 52(4): 281–302.
 51. Fleming JM, Shum D, Strong J, Lightbody S. Prospective memory rehabilitation for adults with traumatic brain injury: a compensatory training programme. *Brain Inj* 2005; 19(1): 1–10.
 52. 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.
 53. Burgess PW, Gonen-Yaacovi G, Volle E. Functional neuroimaging studies of prospective memory: what have we learnt so far? *Neuropsychologia* 2011; 49(8): 2246–2257. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.02.014.
 54. Deary IJ. *Intelligence*. *Annu Rev Psychol* 2012; 63: 453–482. doi: 10.1146/annurev-psych-120710-100353.
 55. Delis DC, Jacobson M, Bondi MW, Hamilton JM, Salmon DP. The myth of testing construct validity using factor analysis or correlations with normal or mixed clinical populations: lessons from memory assessment. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9(6): 936–946.

1 Special Issue

2 Neuropsychological Correlates of
3 Hippocampal Atrophy in Memory Testing in
4 Nondemented Older Adults

5 Martin Vyhnaek^{a,b,*}, Tomas Nikolai^{a,b}, Ross Andel^{a,c}, Zuzana Nedelska^{a,b}, Eva Rubínová^a,
6 Hana Marková^b, Jan Laczó^{a,b}, Ondrej Bezdicek^d, Katerina Sheardova^a and Jakub Hort^{a,b}

7 ^aInternational Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

8 ^bMemory Clinic, Department of Neurology, Charles University in Prague, 2nd Faculty of Medicine and Motol
9 University Hospital, Prague, Czech Republic

10 ^cSchool of Aging Studies, University of South Florida, Tampa, USA

11 ^dDepartment of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience, 1st Faculty of Medicine and General University
12 Hospital in Prague, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic

Accepted 18 February 2014

13 **Abstract.**

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

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

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

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

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

31 **INTRODUCTION**

32 Impairment of episodic memory is known to be an
33 early sign of Alzheimer's disease (AD) [1, 2] and a
34 core criterion in the proposed diagnostic AD criteria
35 [3, 4]. Verbal episodic memory impairment is among
36 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	75.00 ± 8.57
Education	14.98 ± 3.08	14.20 ± 3.00
<i>Test scores</i>		
MMSE	27.90 ± 2.34	26.67 ± 2.54
AVLT 1	4.84 ± 1.92	4.07 ± 1.28
AVLT 5	10.07 ± 3.38	7.67 ± 2.23
AVLT 1-5	40.55 ± 12.67	31.97 ± 7.00
AVLT 30	6.45 ± 5.19	2.63 ± 2.74
ECR-FR	7.33 ± 3.80	5.00 ± 3.16
ECR-TR	14.58 ± 2.77	13.34 ± 3.37
ROCF-R	12.81 ± 7.33	7.67 ± 4.79
ROCF-C	29.21 ± 4.58	28.06 ± 4.81
TMT A	22.89 ± 10.14	27.48 ± 11.60
TMT B	135.85 ± 147.22	229.58 ± 176.85
F-DigitSpan-NM	6.02 ± 1.30	5.67 ± 1.35
F-Digit Span-SC	9.23 ± 2.35	8.57 ± 2.34
R-DigitSpan-NM	4.41 ± 1.26	3.97 ± 1.07
R-DigitSpan-SC	5.98 ± 2.19	5.30 ± 1.84
COWAT	39.07 ± 13.31	33.03 ± 10.09
<i>Volumes</i>		
HPC – L	2.31 ± 0.39	2.08 ± 0.29
HPC – R	2.28 ± 0.37	2.07 ± 0.34
eTIV	1529979 ± 129111	1540856.43 ± 146640.68
		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 (Σ
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

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

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

MRI Data acquisition and analysis

Brain images were performed at 1.5T (Avanto, Siemens AG, Erlangen, Germany) using T1-weighted 3-dimensional high resolution magnetization-prepared rapid acquisition with gradient echo (MP RAGE) sequence in sagittal plane with the following parameters: repetition time/echo time/inversion time = 2000/3.08/1100 ms, flip angle 15°, 192 contiguous partitions, slice thickness 1.0 mm and no gap, TE/TR = 5/25 ms, flip angle 30, and in-plane resolution 1 mm. Scans were visually inspected by a single neuroradiologist blinded to the diagnosis and clinical or cognitive measures, in order to ensure appropriate data quality and to exclude patients with relevant brain pathology such as cortical infarctions, neoplasm, subdural hematoma, or hydrocephalus. Those with lacunar infarcts or leukoaraiosis were not excluded. Volumes of the left and right hippocampus were computed using fully automated FreeSurfer algorithm, version 4.4.0, installed on local Mac OS X (Apple) workstation and described in details elsewhere [23] (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). We have visually checked the outputs of FreeSurfer's segmentation for potential errors in the delineation of hippocampal region of interest segmentation [23]. We further checked the distribution of hippocampal volumes and did not identify any overly influential outliers. We finally adjusted hippocampal volumes for estimated total intracranial volume (eTIV) using the following formula: Adjusted hippocampal volume = raw hippocampal volume mm³/eTIV mm³ * 1000 [53]. The hippocampus ROI was chosen not only for its implication in AD and relevance to memory functions, but it has well defined borders and its volume can be consistently measured with various available tools [54]. Another reason for atlas-based approach was that we wanted to correlate hippocampal volume with performance on memory tests, in keeping with our hypothesis.

Statistical analysis

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

ROCF-copy, TMT B. Other scores showed normal distributions. Spearman rather than Pearson correlation was used to correlate neuroimaging measures to indices of memory among the nondemented older adults because of the non-normally distributed variables. 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 number 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 correlations, 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 participants and the subgroups is presented in Table 1.

The results of all correlation analyses for the combined nondemented group are summarized in Table 2. We found moderate correlations of hippocampal volumes 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 summarized 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 correlation was found between left hippocampal volume and

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 433
 434 controlled encoding/learning and cued recall paradigm 435
 436 over the free recall verbal tests (AVLT). Further compar- 437
 438 ing by modality, the visual memory test ROCF with 439
 440 recall equally reflected hippocampal atrophy compared 441
 442 to both verbal memory tests. 443

444 To our knowledge, this is the first study comparing 445
 446 two frequently used verbal memory tests in nondem- 447
 448 ented older adults while also assessing the tests' 449
 450 correlations with hippocampal atrophy. In agreement 451
 452 with other studies, we found that hippocampal vol- 453
 454 umes in nondemented older adults were correlated 454
 455 with all memory scores except AVLT 1, which rep- 455
 456 resents mainly working memory that does not rely on 456
 457 the hippocampus [58]. 457

458 Another study using patients with dementia due to 459
 460 AD found free and total recall in the FCSRT test using 460
 461 the same paradigm as the ECR to correlate moderately 461
 462 with hippocampal volume, but no comparison was 462
 463 made with other types of verbal memory tests [59]. Our 463
 464 study found no obvious differences in magnitude of 464
 465 correlations of hippocampal volumes with free recall in 465
 466 two verbal word list memory tests (one with controlled 466
 467 encoding, the other without this procedure). Previous 467

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
472 [59] and left and right hippocampal volumes
473 [61] in patients with mild AD. There were no significant
474 correlations between hippocampal volumes and FCSRT
475 free recall in these two studies, which could probably
476 be explained by a floor effect of free recall among
477 participants with dementia and by the low number of
478 subjects in each study (35 and 18 respectively). In
479 Sarazin's study [59], there was a correlation between
480 both free and total recall in the FCSRT and volumes
481 of CA1 subfield, which has been considered to be
482 more specific for memory function [62].
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].
489 That is probably why the potential of the FCSRT to
490 reflect hippocampal atrophy in nondemented older
491 adults was found to be inferior to the free recall
492 procedures, contrary to findings from previous dementia
493 studies. In conclusion, it seems likely that detecting
494 hippocampal atrophy in nondemented elderly may be
495 done with free recall procedures, irrespective of the
496 controlled learning/encoding paradigm, because

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
504 volumes, and the difference between the magnitude of
505 correlation of both sides was not significant. A possible
506 explanation is that in normal aging and aMCI, the
507 asymmetry of the hippocampal atrophy is not clinically
508 significant and that degeneration of both hippocampi
509 is relatively symmetrical in early AD [66]. This was
510 also shown in our study by the high intercorrelation
511 between volumes of the left and right hippocampi and
512 is in agreement with studies in AD 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,
518 ROCF task performance reflects the influence of many
519 brain networks, which may hinder the interpretation
520 of neuropsychological test scores [17]. In the present
521 study, these multiple factors probably do not play an
522 important role in nondemented older adults, and the
523 test seems to be an important marker of hippocampal
524 atrophy and episodic memory impairment. If rigorous
525 scoring criteria are used [49], its correlation is similar
526 to the verbal 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
530 adults and a clinically based MCI population), as our
531 aim was to cover the whole range of nondemented
532 subjects from normal to pathological aging.

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

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.
545 CZ.1.05/1.1.00/02.0123) from the European Regional

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

Authors' disclosures available online (<http://www.j-alz.com/disclosures/view.php?id=2161>).

REFERENCES

- [1] Kopelman MD (1985) Rates of forgetting in Alzheimer-type dementia and Korsakoff's syndrome. *Neuropsychologia* **23**, 623-638.
- [2] Kaszniak AW (1988) Cognition in Alzheimer's disease: Theoretical models and clinical implications. *Neurobiol Aging* **9**, 92-94.
- [3] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P (2007) Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* **6**, 734-746.
- [4] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH (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. *Alzheimers Dement* **7**, 263-269.
- [5] Collie A, Maruff P (2000) The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurosci Biobehav Rev* **24**, 365-374.
- [6] Masur DM, Sliwinski M, Lipton RB, Blau AD, Crystal HA (1994) Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology* **44**, 1427-1432.
- [7] Saxton J, Lopez OL, Ratcliff G, Dulberg C, Fried LP, Carlson MC, Newman AB, Kuller L (2004) Preclinical Alzheimer disease: Neuropsychological test performance 1.5 to 8 years prior to onset. *Neurology* **63**, 2341-2347.
- [8] Amieva H, Jacqmin-Gadda H, Orgogozo JM, Le Carret N, Helmer C, Letenneur L, Barberger-Gateau P, Fabrigoule C, Dartigues JF (2005) The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: A prospective population-based study. *Brain* **128**, 1093-1101.
- [9] Chen P, Ratcliff G, Belle SH, Cauley JA, DeKosky ST, Ganguli M (2000) Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology* **55**, 1847-1853.
- [10] Craik FIM, Anderson ND, Kerr SA, Li KZH (2006) Memory changes in normal ageing In *Memory Disorders*, Baddeley AD, Wilson BA, Watts FN, eds. Wiley, Chichester, pp. 211-242.
- [11] Pasquier F, Grymonprez L, Lebert F, Van der Linden M (2001) Memory impairment differs in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurocase* **7**, 161-171.
- [12] Pillon B, Deweer B, Michon A, Malapani C, Agid Y, Dubois B (1994) Are explicit memory disorders of progressive supranuclear palsy related to damage to striatofrontal circuits? Comparison with Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's diseases. *Neurology* **44**, 1264-1270.
- [13] Petersen RC (2004) Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* **256**, 183-194.
- [14] Tuokko HA, McDowell I (2006) An overview of mild cognitive impairment In *Mild Cognitive Impairment: International Perspectives*, Tuokko HA, Hultsch DF, eds. Taylor & Francis, Philadelphia, PA, US, pp. 3-28.
- [15] Arsenault-Lapierre G, Whitehead V, Belleville S, Massoud F, Bergman H, Chertkow H (2011) Mild cognitive impairment subcategories depend on the source of norms. *J Clin Exp Neuropsychol* **33**, 596-603.
- [16] Braak H, Braak E (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* **82**, 239-259.
- [17] Lezak MD, Howieson DB, Loring DW, Hannay HJ, Fischer JS (2004) *Neuropsychological Assessment*, Oxford University Press, Oxford.
- [18] Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, Waring SC, O'Brien PC, Tangalos EG, Smith GE, Ivnik RJ, Kokmen E (1997) Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* **49**, 786-794.
- [19] Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Waring SC, Tangalos EG, Kokmen E (1999) Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* **52**, 1397-1403.
- [20] Mungas D, Reed BR, Jagust WJ, DeCarli C, Mack WJ, Kramer JH, Weiner MW, Schuff N, Chui HC (2002) Volumetric MRI predicts rate of cognitive decline related to AD and cerebrovascular disease. *Neurology* **59**, 867-873.
- [21] Anstey KJ, Maller JJ (2003) The role of volumetric MRI in understanding mild cognitive impairment and similar classifications. *Aging Ment Health* **7**, 238-250.
- [22] den Heijer T, Geerlings MI, Hoebeek FE, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM (2006) Use of hippocampal and amygdalar volumes on magnetic resonance imaging to predict dementia in cognitively intact elderly people. *Arch Gen Psychiatry* **63**, 57-62.
- [23] Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, van der Kouwe A, Killiany R, Kennedy D, Klaveness S, Montillo A, Makris N, Rosen B, Dale AM (2002) Whole brain segmentation: Automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* **33**, 341-355.
- [24] Cherbuin N, Anstey KJ, Reglade-Meslin C, Sachdev PS (2009) *In vivo* hippocampal measurement and memory: A comparison of manual tracing and automated segmentation in a large community-based sample. *PLoS One* **4**, e5265.
- [25] Shen L, Saykin AJ, Kim S, Firpi HA, West JD, Risacher SL, McDonald BC, McHugh TL, Wishart HA, Flashman LA (2010) Comparison of manual and automated determination of hippocampal volumes in MCI and early AD. *Brain Imaging Behav* **4**, 86-95.
- [26] Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirtilla T, Popescu BO, Rektorova I, Sorbi S, Scheltens P (2010) EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* **17**, 1236-1248.
- [27] Tulving E, Thomson DM (1973) Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychological Review* **80**, 352-373.

- 669 [28] Buschke H, Sliwinski MJ, Kuslansky G, Lipton RB (1997) Diagnosis of early dementia by the Double Memory Test: Encoding specificity improves diagnostic sensitivity and specificity. *Neurology* **48**, 989-997. 734
- 670 735
- 671 736
- 672 737
- 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, Legrain S, Michel B, Puel M, Volteau M, Touchon J, Verny M, Dubois B (2007) Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: A longitudinal study. *Neurology* **69**, 1859-1867. 740
- 676 741
- 677 742
- 678 [31] Auriacombe S, Helmer C, Amieva H, Berr C, Dubois B, Dartigues JF (2010) Validity of the free and cued selective reminding test in predicting dementia: The 3C study. *Neurology* **74**, 1760-1767. 743
- 679 744
- 680 [32] Grober E, Hall CB, Lipton RB, Zonderman AB, Resnick SM, Kawas C (2008) Memory impairment, executive dysfunction, and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* **14**, 266-278. 745
- 681 746
- 682 [33] Schmidt M (1996) *Rey Auditory Verbal Learning Test: A Handbook*, Western 550 Psychological Services, Los Angeles. 747
- 683 748
- 684 [34] Caselli RJ, Reiman EM, Osborne D, Hentz JG, Baxter LC, Hernandez JL, Alexander GG (2004) Longitudinal changes in cognition and behavior in mild cognitive carriers of the APOE ε4 allele. *Neurology* **62**, 1990-1995. 749
- 685 750
- 686 [35] Chang YL, Bondi MW, Fennema-Notestine C, McEvoy LK, Hagler DJ Jr, Jacobson MW, Dale AM (2010) Brain substrates of learning and retention in mild cognitive impairment diagnosis and progression to Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* **48**, 1237-1247. 751
- 687 752
- 688 [36] Balthazar ML, Yasuda CL, Cendes F, Damasceno BP (2010) Learning, retrieval, and recognition are compromised in amCI and mild AD: Are distinct episodic memory processes mediated by the same anatomical structures? *J Int Neuropsychol Soc* **16**, 205-209. 753
- 689 754
- 690 [37] Apostolova LG, Morra JH, Green AE, Hwang KS, Avedisian C, Woo E, Cummings JL, Toga AW, Jack CR Jr, Weiner MW, Thompson PM (2010) Automated 3D mapping of baseline and 12-month associations between three verbal memory measures and hippocampal atrophy in 490 ADNI subjects. *Neuroimage* **51**, 488-499. 755
- 691 756
- 692 [38] Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, Graff-Radford NR, Lucas JA, Knopman DS, Petersen RC, Ivnik RJ, Wszolek Z, Uitti R, Dickson DW (2006) Neuropsychological differentiation of dementia with Lewy bodies from normal aging and Alzheimer's disease. *Clin Neuropsychol* **20**, 623-636. 757
- 693 758
- 694 [39] Carlesimo GA, 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. *Neuropsychol Rev* **21**, 54-65. 759
- 695 760
- 696 [40] Bigler ED, Rosa L, Schultz F, Hall S, Harris J (1989) Rey-Auditory Verbal Learning and Rey-Osterrieth Complex Figure Design performance in Alzheimer's disease and closed head injury. *J Clin Psychol* **45**, 277-280. 761
- 697 762
- 698 [41] Kasai M, Meguro K, Hashimoto R, Ishizaki J, Yamadori A, Mori E (2006) Non-verbal learning is impaired in very mild Alzheimer's disease (CDR 0.5): Normative data from the learning version of the Rey-Osterrieth Complex Figure Test. *Psychiatry Clin Neurosci* **60**, 139-146. 763
- 699 764
- 700 [42] Sluiter JD, van der Flier WM, Karas GB, van Schijndel R, Barnes J, Boyes RG, Cover KS, Olabarriaga SD, Fox NC, Scheltens P, Vrenken H, Barkhof F (2009) Accelerating regional atrophy rates in the progression from normal aging to Alzheimer's disease. *Eur Radiol* **19**, 2826-2833. 765
- 701 766
- 702 [43] Royall D, Gao JH, Zhao X, Polk MJ, Kellogg D (2009) Asymmetric insular function predicts positional blood pressure in nondemented elderly. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **21**, 173-180. 767
- 703 768
- 704 [44] Xie C, Goveas J, Wu Z, Li W, Chen G, Franczak M, Antuono PG, Jones JL, Zhang Z, Li SJ (2012) Neural basis of the association between depressive symptoms and memory deficits in nondemented subjects: Resting-state fMRI study. *Hum Brain Mapp* **33**, 1352-1363. 769
- 705 770
- 706 [45] Goveas J, Xie C, Wu Z, Douglas Ward B, Li W, Franczak MB, Jones JL, Antuono PG, Yang Z, Li SJ (2011) Neural correlates of the interactive relationship between memory deficits and depressive symptoms in nondemented elderly: Resting fMRI study. *Behav Brain Res* **219**, 205-212. 771
- 707 772
- 708 [46] Laczko J, Andel R, Ylcek K, Macoska V, Vyhnaek M, Tolar M, Bojar M, Hort J (2011) Spatial navigation and APOE in amnesic mild cognitive impairment. *Neurodegener Dis* **8**, 169-177. 773
- 709 774
- 710 [47] Yesavage JA (1988) Geriatric Depression Scale. *Psychopharmacol Bull* **24**, 709-711. 775
- 711 776
- 712 [48] Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R (1988) Screening for dementia by memory testing. *Neurology* **38**, 900-903. 777
- 713 778
- 714 [49] Topinková E, Jiráček R, Kožený J (2002) Krátká neurokognitivní baterie pro screening demence v klinické praxi: Sedmiminutový screeningový test. *Neurologie pro praxi* **2**, 232-328. 779
- 715 780
- 716 [50] Rey A (1964) *L'examen clinique en psychologie*, Presses universitaires de France, Paris. 781
- 717 782
- 718 [51] Bezdicek O, Stepankova H, Moták L, Axelrod BN, Woodard JL, Preiss M, Nikolai T, Růžička E, Poreh A (2013) Czech version of Rey Auditory Verbal Learning test: Normative data. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. doi: 10.1080/13825585.2013.865699 783
- 719 784
- 720 [52] Meyers JE, Meyers KR (1995) Rey Complex Figure Test and Recognition Trial: Professional manual., Psychological Assessment Resources, Odessa, FL. 785
- 721 786
- 722 [53] Jack CR Jr, Twomey CK, Zinsmeister AR, Sharbrough FW, Petersen RC, Cascino GD (1989) Anterior temporal lobes and hippocampal formations: Normative volumetric measurements from MR images in young adults. *Radiology* **172**, 549-554. 787
- 723 788
- 724 [54] Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, Jenkinson M (2011) A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage* **56**, 907-922. 789
- 725 790
- 726 [55] Uitenbroek DG, SISA - Correlations, DG Uitenbroek, <http://www.quantitativeskills.com/sisa/statistics/correl.htm>, Accessed November 30, 2013. 791
- 727 792
- 728 [56] Holm S (1979) A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand J Stat* **6**, 65-70. 793
- 729 794
- 730 [57] Rabin LA, Barr WB, Burton LA (2005) Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: A survey of INS, NAN, and APA Division 40 members. *Arch Clin Neuropsychol* **20**, 33-65. 795
- 731 796
- 732 [58] Poreh A (2005) Analysis of mean learning of normal participants on the Rey Auditory-Verbal Learning Test. *Psychol Assess* **17**, 191-199. 797
- 733 798
- 734 [59] Sarazin M, Chauvire V, Gerardin E, Colliot O, Kinkingnehun S, de Souza LC, Hugonot-Diener L, Garnerio L, Lehericy S, Chupin M, Dubois B (2010) The amnesic syndrome of hippocampal type in Alzheimer's disease: An MRI study. *J Alzheimers Dis* **22**, 285-294. 799
- 735 800
- 736 [60] Overman AA, Becker JT (2004) Information processing defects in episodic memory in Alzheimer's disease. In *Cognitive Neuropsychology of Alzheimer's Disease, second* 801

- 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.

Uncorrected Author Manuscript

Z klinické praxe

MÍRNÁ KOGNITIVNÍ PORUCHA: DIAGNOSTICKÁ JEDNOTKA NEBO STADIUM PŘEDCHÁZEJÍCÍ DEMENCI?

TOMÁŠ NIKOLAI^{1,2}, ONDŘEJ BEZDÍČEK¹, MARTIN VYHNÁLEK^{2,3}, JAKUB HORT^{2,3}

¹ Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK a VFN, Praha

² Kognitivní centrum, Neurologická klinika UK, 2. LF UK a FN v Motole, Praha,

³ 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.cz¹

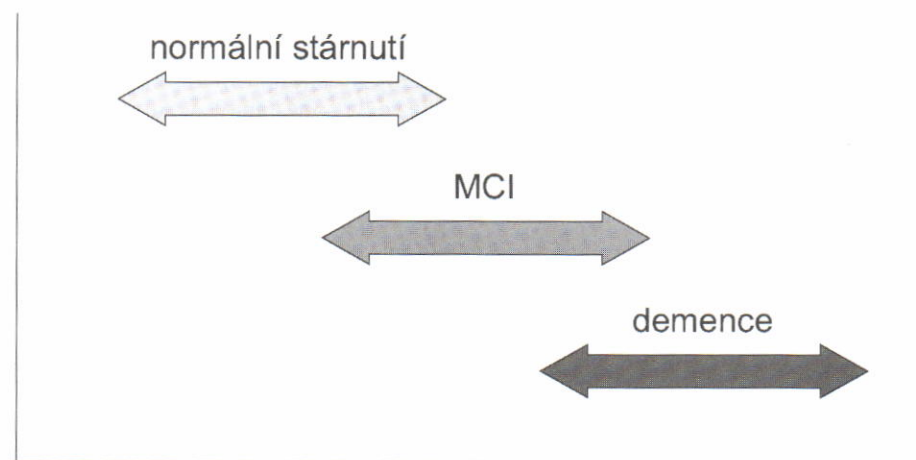
Za podpory projektu FNUSA. ICRC (no. CZ. 1.05./1.1.00/02.0123) z Evropského fondu regionálního rozvoje. Podpořeno výzkumným záměrem MŠMT 0021620849.

va nemoc (AN). Trpí jí asi tři procenta pětadesátiletých a až třetina osmdesátiletých. V Česku 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 zapomnětlivost (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_{sd} – 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_{sd} – nonamnesic single-domain). Pacienti s postižením paměti spojeným s postižením dalších kognitivních funkcí zmíněných výše byli označeni jako podtyp amnestické vícedoménové MCI (aMCI_{md} – amnesic multiple-domain). Pacienti s postižením více kognitivních domén bez postižení paměti byli diagnostikováni jako podtyp neamnestické vícedoménové MCI (naMCI_{md} – 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 pociťují 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

Tab. 1 Koncepty normálního a abnormálního stárnutí (upraveno podle Tuokkové a McDowella, 2006)

Normální stárnutí (kognitivní změny přiměřené věku)	Abnormální stárnutí (kognitivní zhoršení nepřiměřené věku)	Definice abnormálního stárnutí
benigní stařecká zapomnětlivost (benign senescent forgetfulness, Kral, 1962)	maligní stařecké zapominání (malignant senescent forgetfulness, Kral, 1962)	progredující ztráta paměti spojená s dezorientací, konfabulacemi a podprůměrným výkonem v paměťových testech
věkově 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

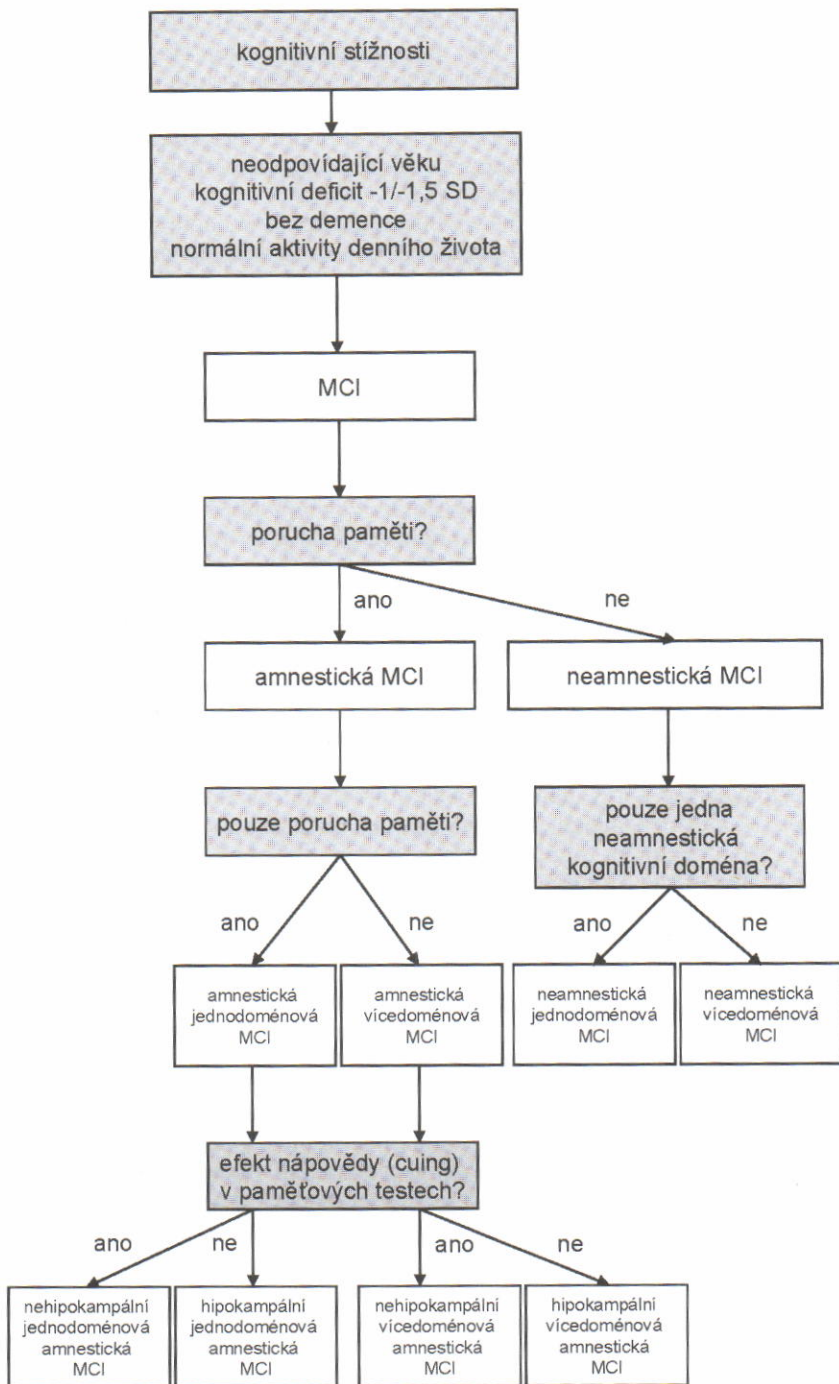
klinický způsob diagnostiky tyto skupiny stále více spadají do klasického konceptu MCI. Také pacienti se subjektivními stížnostmi na kognitivní funkce mají zvýšené riziko přechodu do demence (Reisberg et al., 2008).

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 neurodegenerativního onemocnění. Diagnostikovat MCI jako samostatnou diagnostickou jednotku podle Duboise není příliš produktivní a přiklání se k diagnostice MCI specificky provázané s různými formami neurodegenerativních postižení. Pro časnou detekci AN jako nejčastější příčiny pak postulují 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 časně 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, variiují 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

Také údaje o incidenci jsou velice různorodé: Busse et al. (2003) uvádí 8–77 nových případů na 1000 obyvatel za rok, nižší odhad prezentují Hort a Rusina (2007), 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 přináší 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 (Fabrioule 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 β -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

může, ale nemusí mít již klinicky detekovatelné projevy poklesu kognitivních funkcí, které 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 β -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 stádiích 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 β -amyloidu v mozku, množství ani lokalizace příliš nekoreluje s klinickým postižením. Přítomnost β -amyloidu pravděpodobně vyvolá zvýšenou fosforylaci látky zvané tau protein, ten se hromadí v mozkových buňkách a vede k jejich odumírání. Ukládání hyperfosforylované formy tau v mozku velmi dobře koreluje s klinickým postižením a u naprosté většiny pacientů sleduje i typickou lokalizaci. Nejdříve je postižena vnitřní část spánkových laloků, která obsahuje mimo jiné hipokampální formaci – strukturu nezbytnou pro ukládání a vybavování z deklarativní paměti. Z tohoto důvodu je v naprosté většině případů prvním příznakem AN porucha paměti. Neuropatologické změny se dále šíří na konvexitu laloků a způsobují další klinické postižení, které nakonec vyústí v klasickou kombinaci poruchy paměti, exekutivních, fatických a gnostických funkcí, které jsou přítomny u všech pacientů s rozvinutou AN (Miller, 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 β -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 β -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 β -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

umožní přesné změření objemu jednotlivých mozkových struktur. Úbytek mozkové tkáně v hipokampu je jednou z časných známek AN. Pro velkou pracnost metody byla volumetrie dosud používána hlavně ve výzkumu. S rozvojem automatizovaných měření se však nyní dostává i do rutinního klinického využití (Minati 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 měřitek 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 měřitek (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 vyhodnocení 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 označované 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 první 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

vymeziť na základě těchto standardů, co je „normální“ stárnutí (Tuokko, McDowell, 2006) 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).

gnitivního centra 2. LF UK a FN Motol a vycházející z obdobných, zejména amerických protokolů. Tato baterie byla úspěšně použita v řadě výzkumů MCI (Hort et al., 2007; Laczó et al., 2009) a sestává 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 senzitivní pro diagnostiku hipokampální amnestické MCI (HaMCI). Test je založen na principu 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 modalidy. 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 β -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., Brønneck, 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

- workgroups 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., Bischkopf, 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., Bojar, 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., Líněk, 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.

- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, 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 validation 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., DeVeaux, 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.

SOUHRN

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 MCI nebo analýzy typických profilů kognitivních funkcí 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.

Více informací na 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.

Assessment

<http://asm.sagepub.com/>

Grooved Pegboard Predictates More of Cognitive Than Motor Involvement in Parkinson's Disease

Ondrej Bezdicek, Tomáš Nikolai, Martina Hoskovcová, Jan Stochl, Hana Brozová, Petr Dusek, Katerina Zárubová, Robert

Jech and Evzen Ruzicka

Assessment published online 3 March 2014

DOI: 10.1177/1073191114524271

The online version of this article can be found at:

<http://asm.sagepub.com/content/early/2014/02/28/1073191114524271>

Published by:



<http://www.sagepublications.com>

Additional services and information for *Assessment* can be found at:

Email Alerts: <http://asm.sagepub.com/cgi/alerts>

Subscriptions: <http://asm.sagepub.com/subscriptions>

Reprints: <http://www.sagepub.com/journalsReprints.nav>


Permissions: <http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav>

Citations: <http://asm.sagepub.com/content/early/2014/02/28/1073191114524271.refs.html>

>> [OnlineFirst Version of Record](#) - Mar 3, 2014

[What is This?](#)

Grooved Pegboard Predicates More of Cognitive Than Motor Involvement in Parkinson's Disease

Assessment
1–8
© The Author(s) 2014
Reprints and permissions:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1073191114524271
asm.sagepub.com


Ondrej Bezdicek¹, Tomáš Nikolai¹, Martina Hoskovcová¹, Jan Štochl^{1,2}, Hana Brožová¹, Petr Dušek¹, Kateřina Zárubová¹, Robert Jech¹, and Evžen Růžička¹

Abstract

The Grooved Pegboard Test (GPT) was conceived as a test of manual dexterity, upper-limb motor speed, and hand–eye coordination. The aim of our study was to test the componential structure of the GPT on an archetypal model of motor impairment, Parkinson's disease (PD). A total of 45 PD patients (33 males, 12 females; age $M = 67$, range = 49–81; PD duration $M = 10$, range = 6–20 years; H/Y stage 2, range = 2–3) and 20 age- and education-matched controls (14 males, 6 females; age $M = 66$, range = 48–80) were included. All participants were investigated using the GPT, Short Falls Efficacy Scale–International, Frontal Assessment Battery (FAB), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), and Non-Motor Symptom Scale. Patients were followed for 6 months, using fall diaries and monthly phone calls to define PD fallers (falls ≥ 1 ; $n = 27$) and PD nonfallers (falls = 0; $n = 18$). Using structural equation modeling, the GPT predicted performance on the MoCA ($p < .001$), but not on the FAB ($p = .29$). In conclusion, analysis of the structure of the GPT provided evidence about important cognitive features, in addition to the motor component of this test in PD.

Keywords

Grooved Pegboard Test, psychomotor tests, older adults, Parkinson's disease, cognition, falls

The Grooved Pegboard Test (GPT; Kløve, 1963) was conceived to cover a wide range of psychomotor functions, including hand–eye coordination, manual dexterity, and motor speed (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006), and is included in neuropsychological batteries to assess motor impairment (Mitrushina, Boone, Razani, & D'Elia, 2005). It has been suggested that GPT results may serve as a biomarker for nigrostriatal denervation (Bohnen, Kuwabara, Constantine, Mathis, & Moore, 2007) and that it may reflect the severity of motor manifestations in Parkinson's disease (PD) (Bohnen, Studenski, Constantine, & Moore, 2008). However, it is questionable whether a high score on the GPT, indicating motor slowing in PD, should be interpreted solely as a motor finding, or whether it is also associated with cognitive impairment (Ashendorf, Vanderslice-Barr, & McCaffrey, 2009). Indeed, previous studies have demonstrated moderate associations between the GPT and measures of cognitive function: mental flexibility and sustained attention (Trail Making Test [TMT], Part B; Schear & Sato, 1989), Test for Attentional Performance (Strenge, Niederberger, & Seelhorst, 2002), perceptual speed (Digit Symbol), and nonverbal reasoning (Block Design and Object Assembly; Schear & Sato, 1989). GPT performance has also been shown to be associated with attention, executive functions, and memory; the TMT, Part A, the Wisconsin

Card Sorting Test percentage of perseverative errors, and the Wechsler Memory Scale–Visual Reproduction have been shown to explain 21% of the variance in GPT performance in healthy adults (Ashendorf et al., 2009).

PD is a progressive neurodegenerative disease that affects 1% to 2% of people older than 60 years of age and is considered to be a multisystem brain disorder with predominant motor manifestations in early stages, becoming complicated with autonomic, cognitive, and neuropsychiatric manifestations in advanced stages (Emre et al., 2007). The postural instability and gait disorder (PIGD) subtype of PD is particularly associated with accelerated cognitive decline and highly increased risk for subsequent dementia (Alves, Larsen, Emre, Wentzel-Larsen, & Aarsland, 2006; Compta, Revesz, & Lees, 2013; D. R. Williams, Watt, & Lees, 2006). Moreover, the side and type of motor symptoms may be

¹Charles University in Prague, Prague, Czech Republic

²University of Cambridge, Cambridge, UK

Corresponding Author:

Ondrej Bezdicek, Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience, Charles University in Prague, First Faculty of Medicine and General University Hospital in Prague, Kateřinská 30, 128 21 Prague 2, Czech Republic.

Email: ondrej.bezdicek@gmail.com

predictive of cognitive performance in PD (Katzen, Levin, & Weiner, 2006; L. N. Williams et al., 2007). A relationship between executive dysfunction and postural instability has been demonstrated in normal aging as well. For example, in healthy adults, lower scores on speed/executive attention were associated with increased risk of single and recurrent falls (Holtzer et al., 2007) and quantitative gait measures predicted future risk of cognitive decline and dementia in initially nondemented older adults (Verghese, Wang, Lipton, Holtzer, & Xue, 2007). Generally, the relationship of motor and cognitive components may play a significant role for differentiating between neurodegenerative diseases (Bailon, Roussel, Boucart, Krystkowiak, & Godefroy, 2010).

The primary aim of the present study was therefore to explore the construct-related validity of the GPT. It is an attempt to provide further information regarding the factorial and convergent validity with other tests of cognitive function, and to tease apart the cognitive and motor components of the GPT on healthy subjects as well as on those diagnosed with PD, an archetypal model of motor impairment. We also hypothesized that GPT performance would reflect cognitive decline associated with postural instability and falls in a subgroup of PD patients, and we endeavored to analyze group differences to delimit the GPT's discriminative properties in comparison with the discriminative potential of other subtests in the neuropsychological evaluation.

Method

Participants

A total of 45 patients fulfilling the clinical criteria for PD (Hughes, Daniel, Kilford, & Lees, 1992) with a disease duration of 6 or more years were included in the study. The disease duration of 6 or more years was chosen with the aim of including PD patients at increased risk of falling (D. R. Williams et al., 2006). A total of 20 healthy subjects (normal controls, NC) were recruited from the relatives of patients and from hospital personnel not involved in the study. Subjects were considered eligible if they were able to walk without walking aids, were able to complete a screening questionnaire without assistance, did not report daily falls, and were without a history or clinical evidence of any other neurological, orthopedic, sensory, or psychiatric disorders. The demographic characteristics of patients and NC are summarized in Table 1. The study was approved by the local research ethics committee; all participants were instructed in the aims and the procedure and provided signed, informed consent before entering the study.

Procedures

All PD subjects were assessed in the "on" state, one hour after taking a dose of levodopa equaling 150% of the

patient's usual morning dose of levodopa, plus the levodopa equivalent of the morning dose of dopamine agonist. The motor examination consisted of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part III (motor score), and the measure of total time in seconds to perform the Timed Up and Go test (TUG; Zampieri, Salarian, Carlson-Kuhta, Nutt, & Horak, 2010). The patients were also asked questions according to the UPDRS Parts II and IV, and completed the Short Falls Efficacy Scale-International (FES-I; Kempen et al., 2008) and Non-Motor Symptom Scale (NMS-30; Chaudhuri et al., 2007) questionnaires. The GPT was administered in accordance with the recommendations of Strauss et al. (2006, p. 1061) as part of the neuropsychological evaluation in the "on" state when participants were stable in relation to mood and motor manifestations and provided sufficient motivation and effort. GPT total time (to insert 25 pegs into holes with randomly positioned grooves) was computed for each hand separately (GPT right hand [GPT_r] and GPT left hand [GPT_l]), and a GPT composite score for both hands (GPT_c) was summed as well. In addition, the Lower-limb sequence (LLSEQ; see the appendix), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Frontal Assessment Battery (FAB), Beck Depression Inventory (BDI-II), and State-Trait Anxiety Inventory (STAI) were administered according to the test manuals or instructions (Beck, Steer, & Brown, 1996; Dubois, Slachevsky, Litvan, & Pillon, 2000; Nasreddine et al., 2005; Spielberger, Gorsuch, & Lushene, 1970). Control subjects were assessed in a single session by the FES-I, TUG, GPT, and neuropsychological assessment (MoCA, FAB, LLSEQ, BDI-II, STAI). Handedness was established during neurological assessment as a self-reported measure.

PD patients were followed for 6 months, with fall incidence determined through diaries and monthly phone calls. For the purpose of the present study, the subjects were considered as PD fallers (PD-F; $n = 27$) if they reported one or more falls in the period before the baseline examination and/or until the end of the 6-month surveillance period. We restricted the account of recent falls to a 6-month period to minimize the risk of recall bias (Bloem, Grimbergen, Cramer, Willemsen, & Zwinderman, 2001). Patients were considered as PD nonfallers (PD-NF; $n = 18$) if they reported zero or one fall in the same period. The diagnosis of PD dementia (PD-D; $n = 30$) was based on standard diagnostic procedures, Level I (Dubois et al., 2007). PD-D patients were more frequent fallers in our study (PD-D + PD-F = 21 subjects; PD-D + PD-NF = 12 subjects; PD-nondemented patients [PD-ND] + PD-F = 6 subjects; PD-ND + PD-NF = 6 subjects); that is, 78% of fallers were demented.

Statistical Analyses

Continuous variables are expressed as mean, standard deviation, and range, categorical variables as percentages, and

Table 1. Mean Characteristics of PD and NC Groups.

	PD (n = 45)		NC (n = 20)		PD vs. NC	PD-F (n = 27)		PD-NF (n = 18)		PD-F vs. NC		PD-NF vs. NC		PD-F vs. PD-NF	
	M ± SD	Range	M ± SD	Range		p (K-W test)	M ± SD	M ± SD	p (H)	p (H)	p (H)	p (H)	p (H)	p (H)	
Age (Y)	67.2 ± 7.4	49-81	65.5 ± 8.4	48-80	.174	65.5 ± 7.7	69.8 ± 6.3	.842	.277	.277	.277	.277	.277	.277	.277
Education (Y)	14.0 ± 3.1	8-17	14.3 ± 2.9	8-17	.994	14.1 ± 3.3	13.7 ± 3.5	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
Left-handed (%)	5.0	—	4.4	—	.524 (CHI)	—	—	.989 (CHI)	.351 (CHI)	.351 (CHI)	.351 (CHI)	.351 (CHI)	.351 (CHI)	.409 (CHI)	.409 (CHI)
Female	12	—	6	—	.565 (FET)	7	5	1.000 (FET)	1.000 (FET)	1.000 (FET)	1.000 (FET)	1.000 (FET)	1.000 (FET)	.482 (FET)	.482 (FET)
PD duration (Y)	9.9 ± 3.4	6-20	—	—	—	10 ± 4	9.8 ± 2.5	—	—	—	—	—	—	.657	.657
UPDRS-III	16.8 ± 8.6	3-44	—	—	—	18.6 ± 9.2	13.9 ± 6.8	—	—	—	—	—	—	.335	.335
H/Y stage	2.3 ± 4	2-3	—	—	—	2.4 ± 0.4	2.2 ± 0.35	—	—	—	—	—	—	.081	.081
L-Dopa	868 ± 370	250-1610	—	—	—	1006 ± 382	660 ± 233	—	—	—	—	—	—	.003	.003
Side of onset (R, L, A, N, %)	37.8; 48.9; 6.7; 6.7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
GPTr	144.3 ± 56.5	75-337	79.6 ± 16.9	54-107	<.001	158.7 ± 80.7	124.4 ± 42.1	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	.033 (.076) [†]	.033 (.076) [†]
GPTI	187.8 ± 120.1	79-725	99.6 ± 35.1	57-200	<.001	215.9 ± 153.9	147.4 ± 50.8	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	.040 (.100) [†]	.040 (.100) [†]
GPTc	332.1 ± 163.9	170 1062	125.5 ± 93.5	114-307	<.001	374.1 ± 185.9	271.8 ± 71.8	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	.054 (.062) [†]	.054 (.062) [†]
MoCA	24.2 ± 3.2	16-30	27.1 ± 1	26-29	.004	24 ± 3.7	24.5 ± 2.4	.005	.008	.008	.008	.008	.008	.976	.976
FAB	15.0 ± 2.4	8-18	16.9 ± 1	15-18	.004	14.7 ± 2.7	15.6 ± 1.9	.002	.057	.057	.057	.057	.057	.268	.268
LLSEQ	2.4 ± 0.68	1-3	3 ± 0	3-3	<.001	2.4 ± 0.64	2.2 ± 0.73	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	.609	.609
BDI-II	10.3 ± 5.8	1-25	5.4 ± 4.3	0-11	<.001	11.8 ± 6.4	7.8 ± 3.7	<.001	.026	.026	.026	.026	.026	.079	.079
STAI X1	36.9 ± 7.9	21-59	31.8 ± 6.2	24-46	.012	38.2 ± 9	34.8 ± 5.6	.008	.133	.133	.133	.133	.133	.295	.295
STAI X2	41.0 ± 8.3	23-61	35.6 ± 7.8	26-61	.011	17 ± 4.7	16.1 ± 2.3	.010	.040	.040	.040	.040	.040	.670	.670
TUG	16.6 ± 3.9	12-31	14.0 ± 1.8	10-17	<.017	17 ± 4.7	16.1 ± 2.3	.008	.007	.007	.007	.007	.007	.963	.963
FES-I	11.9 ± 3.7	7-23	—	—	—	13.5 ± 3.7	9.6 ± 2.3	—	—	—	—	—	—	<.001	<.001
NMS-30	8.8 ± 4.1	1-17	—	—	—	10.4 ± 3.6	6.4 ± 3.7	—	—	—	—	—	—	.001	.001

Note. Y = years; PD-F = Parkinson's disease fallers; PD-NF = Parkinson's disease nonfallers; NC = normal controls; UPDRS-III = Unified Parkinson Disease Rating Scale, Motor score, "on" state; Side of onset = onset of motor symptoms (R = right-sided onset 37.8% [17 from 45 subjects], L = left-sided onset 48.9% [22/45 subjects], A = ambidextrous onset 6.7% [3/45 subjects] and 6.7% [3/45 subjects] did not remember); GPT = Grooved Pegboard Test; GPTr = right hand; GPTl = left hand; GPTc = composite score (sum of GPT right hand + GPT left hand time); H/Y = Hoehn and Yahr stage; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; FAB = Frontal Assessment Battery; LLSEQ = lower limb sequence; BDI-II = Beck Depression Inventory, Second Edition; STAI = State-Trait Anxiety Inventory (X1 = State anxiety, X2 = Trait anxiety); TUG = Timed Up and Go test (in seconds, "on" state); FES-I = Short Falls Efficacy Scale-International; NMS-30 = Non-Motor Symptom Scale; K-W test = Kruskal-Wallis test; H = Holm method for multiple comparisons, post hoc comparisons; CHI = chi-square test for independence; FET = Fisher's exact test.
[†] p values of logistic regression adjusted for "dementia."

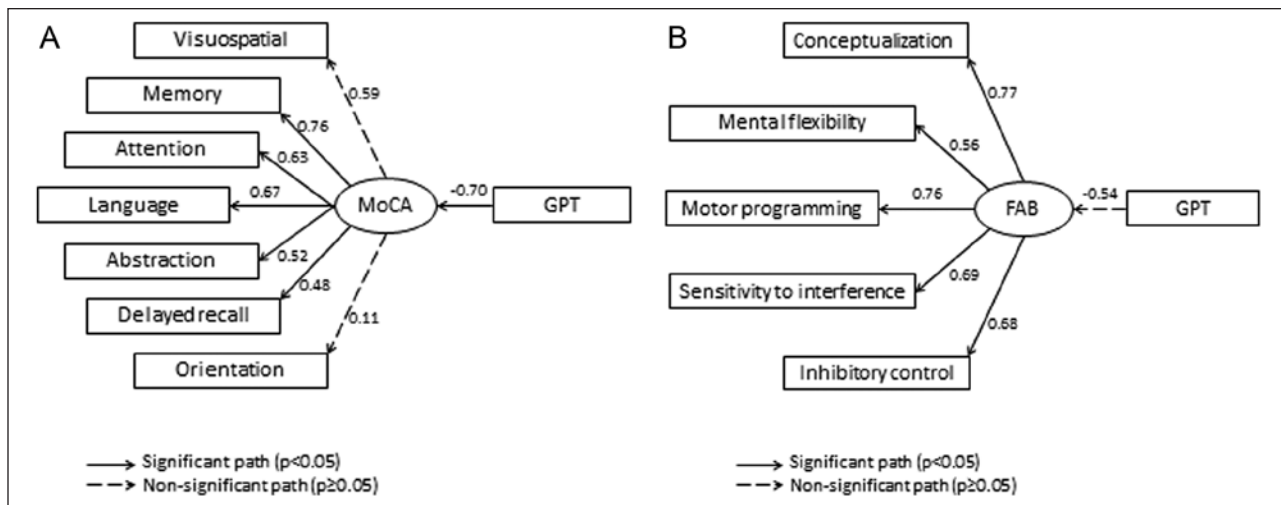


Figure 1. Path diagram of relationships between the MoCA and GPT and between the FAB and GPT. (A) Path diagram of the seven-factor model of the MoCA showing estimates of completely standardized parameter estimates. (B) Path diagram of the five-factor model of the FAB showing estimates of completely standardized parameter estimates.

Note. FAB = Frontal Assessment Battery; GPT = Grooved Pegboard Test; MoCA = Montreal Cognitive Assessment.

ordinal variables as medians. We used the Spearman correlation coefficient to evaluate the relationship between different test measures. Group differences in neuropsychological and motor characteristics were analyzed using nonparametric Kruskal–Wallis analysis of variance and post hoc paired comparisons using the Holm method for multiple comparisons. Significance was set at $\alpha = .05$. Structural equation modeling (SEM) was used to assess the construct validity of the GPT in relation to the MoCA and to the FAB. All analyses were performed using R (R Development Core Team, 2012), Mplus (Muthén & Muthén, 1998–2012), and IBM SPSS 20.0 for Windows. The Naming subscale of the MoCA and Prehension Behavior from the FAB were removed from the model based on SEM, as they suffered from limited variance and could cause estimation issues.

Results

Construct Validity of the GPT

For estimating the structure of the GPT and its relationships to other tests in the neuropsychological evaluation, especially to constructs that are measured by the MoCA and FAB, we used SEM. For both scales, the unidimensional model fit well with the data (MoCA: $\chi^2 = 28.6$, $df = 20$, $p = .10$, root mean square error of approximation [RMSEA] = .081, comparative fit index [CFI] = .95; FAB: $\chi^2 = 11.2$, $df = 9$, $p = .265$, RMSEA = .061, CFI = .99). The corresponding latent factor (MoCA, FAB) was regressed on the GPT. The results suggested that the GPTc was a statistically significant ($p < .001$) predictor of performance on the MoCA (Figure 1A). The subscale of Memory showed the largest factor loadings of the MoCA. Conversely, low

factor loadings were found for the Orientation subscale, suggesting that it may measure different aspects of cognition than the other MoCA subscales. Unlike the MoCA, the GPTc did not significantly predict performance on the FAB ($p = .29$; Figure 1B).

Between-Group Differences

No demographic differences were found between PD patients and NC, nor between PD-F and PD-NF (Table 1). With regard to GPT performance, the Kruskal–Wallis test revealed statistically significant differences across the three groups (NC, PD-F, PD-NF) in GPTc ($p < .001$) and for the right and left hands separately ($p < .001$). In addition, post hoc between-group comparisons showed a discrete difference between PD-F and PD-NF ($p = .033$, GPT_r, $p = .040$, GPT_l), with worse GPT performance in the PD-F group (Table 1).

However, when the dementia variable, based on Level I criteria for PD-D, was added into the regression model and thus suppressing its influence as confounding variable, neither GPT score could differentiate between PD-F, PD-NF, and NC ($p = .318$ for GPT_r, $p = .857$ for GPT_l, and $p = .820$ for GPTc, respectively). Conversely, GPT alone differentiated not only between demented and nondemented PD patients but also between demented and nondemented participants in general (i.e., including controls; see Table 2).

GPT performances did not differ with regard to the side of onset of motor symptoms in PD (median values, Mann–Whitney U test): GPT_r (right onset) = 136.5, GPT_r (left onset) = 115.0, $p = .291$; and GPT_l (right onset) = 149.0, GPT_l (left onset) = 173.0, $p = .689$.

Table 2. Analyses Contrasting PD-D From PD-ND and NC in the GPT Performance.

	PD-D	PD-ND	<i>p</i> M-W Test (PD-D vs. PD-ND)	PD-ND + NC	<i>p</i> M-W Test (PD-D vs. (PD-ND + NC))
GPT _r	138.5	106.0	.040	93.0	<.001
GPT _l	177.0	139.0	.035	115.0	<.001
GPT _c	335.0	246.0	.045	205.0	<.001

Note. Data are expressed as median values. PD-D = Parkinson's disease with dementia; PD-ND = Parkinson's disease nondemented patients; PD-ND + NC = Parkinson's disease nondemented patients plus normal controls; GPT = Grooved Pegboard Test; GPT_r = GPT right hand; GPT_l = GPT left hand; GPT_c = GPT composite score (sum of GPT right hand + GPT left hand time); M-W test = Mann-Whitney *U* test.

Table 3. Spearman Rank Order Correlations Between the GPT and Other Measures.

	GPT _r	GPT _l	GPT _c
Age (Y)	.223	.367**	.207
Education (Y)	.112	-.086	.041
PD duration (Y)	-.154	-.039	-.079
levodopa dose	.129	.274	.196
Left-handed	.030	-.033	.086
Female	-.115	-.021	-.261
H/Y stage	.241	.259	.218
Side of onset	.070	.158	^a
UPDRS-III	.372*	.500***	.496***
PIGD	.436**	.536***	-.513***
BRT _r	.434*	.330	^a
BRT _l	.099	.251	^a
MoCA total	-.452***	-.408***	-.344*
MoCA Vis/Exe	-.433***	-.417***	-.299
MoCA Abstr	-.202	-.264*	-.043
FAB	-.486***	-.524***	-.418**
LLSEQ	-.534***	-.406***	-.277
BDI-II	.416***	.485***	.236
STAI X1	.396**	.336**	.334*
STAI X2	.276*	.305*	.116
TUG	.378*	.408	.429
FES	.349*	.390*	.319*
NMS-30	.426**	.584***	.512***

Note. Y = years; GPT = Grooved Pegboard Test; GPT_r = GPT right hand; GPT_l = GPT left hand; GPT_c = GPT composite score (sum of GPT right hand + GPT left hand time); H/Y = Hoehn and Yahr stage; Side of onset = onset of motor symptoms; MoCA = Montreal Cognitive Assessment, MoCA total = 0-30 points, MoCA Vis/Exe = Visuospatial/Executive subscore 0-5 points, MoCA Abstr = Abstraction subscore 0-2 points; FAB = Frontal Assessment Battery; LLSEQ = lower limb sequence; BDI-II = Beck Depression Inventory, Second Edition; STAI = State-Trait Anxiety Inventory (X1 = State anxiety, X2 = Trait anxiety); TUG = Timed Up and Go test (total time in seconds, in the "on" state); FES-I = Short Falls Efficacy Scale-International; NMS-30 = Non-Motor Symptom Scale; UPDRS-III = Unified Parkinson Disease Rating Scale, Motor Examination total score in the "on" state; BRT_r = UPDRS III bradykinesia/rigidity/tremor subscore (UPDRS-III Items 20 and 21 tremor, 22 for rigidity, 23, 24, 25, 26, and 31 for bradykinesia, hemi right); BRT_l = UPDRS-III bradykinesia/rigidity/tremor subscore (UPDRS-III Items 20 and 21 tremor, 22 for rigidity, 23, 24, 25, 26, and 31 for bradykinesia, hemi left); PIGD = UPDRS-III postural instability gait disorder subscore: (UPDRS Items 28 [posture], 29 [gait], and 30 [postural stability]).

p* < .05. *p* ≤ .01. ****p* ≤ .001.

a. Correlations with respective lateralized parameters were calculated only for GPT_r/GPT_l.

GPT Correlations With Other Measures

Correlational analysis between the GPT and other variables is presented in Table 3. Positive correlations were found between the UPDRS-III total score and GPT performance. Furthermore, correlation was found between GPT_r performance and the respective bradykinesia/rigidity/tremor (BRT) hemibody subscore, while there was no correlation between GPT_l performances and the left-sided BRT hemibody subscore. In addition, significant correlations were found between GPT performances and the Postural Instability and Gait Disorder (PIGD) subscore of the UPDRS-III. Further significant correlations occurred between the GPT and gait and falls indices of the TUG and FES-I, as well as between the GPT and the nonmotor symptoms score NMS-30. In addition, neuropsychiatric symptoms measures such as the BDI-II and STAI and cognitive measures such as the MoCA and FAB, as well as the LLSEQ, correlated with GPT performance. Significant correlations were found between the total scores of the MoCA and FAB (*p* = .486, *p* < .001).

Discriminative Potential of Other Subtests in the Neuropsychological Evaluation

We performed an additional analysis to assess which of the MoCA and FAB subscales is most reliable for differentiating between PD-F, PD-NF, and NC (Table 4). The MoCA subscales that showed significant differences between PD and NC groups are Visuospatial/Executive, Attention, and Abstraction. However, none of these subscales revealed differences between PD-F and PD-NF. With respect to the FAB, the Motor Programming and Sensitivity to Interference subscores showed the greatest ability to discriminate between PD and NC. In addition, the Sensitivity to Interference subscore showed a trend to differentiate between PD-F and PD-NF (Table 4).

Discussion

The present study assessed the factorial and construct-related validity of the GPT using SEM. Our findings support the conclusion that, at least in the PD population, the GPT is *not predominantly* a test of motor function

Table 4. Discriminative Potential of the MoCA and FAB Subscores in NC, PD-F, and PD-NF.

MoCA subtests	PD vs. NC			PD-F vs. NC			PD-NF vs. NC			PD-F vs. PD-NF		
	<i>Mdn</i> (1, 2, 3)	χ^2	<i>p</i> (K-W test)	<i>U</i>	<i>z</i>	<i>p</i> (H)	<i>U</i>	<i>z</i>	<i>p</i> (H)	<i>U</i>	<i>z</i>	<i>p</i> (H)
Visuospatial/exec.	4, 4.5, 5	7.8	.021	160	-2.6	.015	124.5	-1.9	.174	202.5	1.0	.337
Naming	3, 3, 3	2.6	.271	270	0.0	1.000	170	-1.1	.432	229.5	-1.2	.432
Attention	5, 5, 6	9.7	.008	147	-2.9	.007	102	-2.5	.033	221	-0.5	.653
Language	3, 3, 3	1.5	.485	228	-1.2	.744	156	-0.9	.804	234	-0.3	.819
Abstraction	2, 2, 2	6.7	.035	193	-2.3	.057	119	-2.5	.057	233	-0.3	.730
Delay	2, 2.5, 3	2.5	.293	212.5	-1.3	.458	131.5	-1.5	.458	230.5	-0.3	.760
Orientation	6, 6, 6	2.0	.369	250.5	-0.6	.698	145.5	-1.4	.501	213	-0.9	.698
FAB subtests												
Conceptualization	3, 3, 3	1.1	.566	243.5	-1.1	.883	169	-0.7	1.000	234	-0.4	1.000
Mental flexibility	3, 3, 3	.7	.700	253	-0.8	1.000	178.5	-0.1	1.000	231	-0.6	1.000
Motor programming	2, 2, 3	18.0	<.001	101.5	-4.0	<.001	85.5	-3.2	.003	198	-1.2	.255
Sensitivity to interference	2, 3, 3	7.1	.029	174	-2.3	.058	179.5	-0.0	.946	162	-2.1	.058
Inhibitory control	2, 2, 2.5	3.9	.143	187	-1.9	.167	135	-1.4	.332	226.5	-0.4	.695
Environmental autonomy	3, 3, 3	2.9	.239	250	-1.2	.454	180	-0.0	1.000	225	-1.2	.454

Note. MoCA = Montreal Cognitive Assessment; FAB = Frontal Assessment Battery; *Mdn* = median; K-W test = Kruskal-Wallis test; H = Holm method for multiple comparisons, post hoc comparisons; 1 = PD faller (PD-F); 2 = PD nonfaller (PD-NF); 3 = normal controls (NC).

as traditionally stated in neuropsychological assessment textbooks (e.g., Mitrushina et al., 2005, p. 459; Strauss et al., 2006, p. 1043). If the SEM approach is used and therefore measurement error is taken into account, then the GPT predicts performance on the MoCA, which is considered a preponderantly cognitive task (Nasreddine et al., 2005), whereas it does not predict performance on the FAB, which is considered a predominantly frontal lobe task (Dubois et al., 2000). This dissociation between MoCA and FAB performance in relation to the GPT supports the description of the test as a visual, speed, attention, and continuous monitoring of accuracy task (Strauss et al., 2006, p. 1066). The MoCA is considered to be more comprehensive than other general cognitive tests (such as the MMSE) by virtue of its executive items (Dalrymple-Alford, 2010; Hoops et al., 2009; Nasreddine et al., 2005; Nazem et al., 2009; Zadikoff et al., 2008). Notably, the visuospatial/executive MoCA subscale, which includes a fragment of the TMT, Part B, significantly correlated with GPT scores. This is generally in accordance with previous studies that emphasized, in addition to motor components, the presence of cognitive and other components in GPT performance as well (Ashendorf et al., 2009; Schear & Sato, 1989; Strauss et al., 2006; Streng et al., 2002). However, less specific measures such as the NMS-30 and even the BDI-II and STAI correlated with GPT performance as well. Therefore, we are unable to prove completely that the GPT specifically

reflects executive dysfunction or frontal involvement in PD. The correlations we found may simply reflect an association between “executive,” “frontal,” and “motor” components of the MoCA, FAB and GPT, with concomitant nonmotor symptoms jointly reflecting the severity of neurodegenerative involvement in PD.

To assess the presumption that GPT performance in PD patients reflects cognitive decline associated with postural instability and falls, we further analyzed the relationship of the GPT to motor performance, and especially to the measures of postural instability, gait, and falls. Most notably, a positive correlation was found between the GPT and UPDRS-III subscore of postural instability and gait difficulty. In addition, GPT performance in our PD patients correlated with the TUG corresponding to slowing of gait, and with the FES-I reflecting fear of falling. Moreover, GPT scores slightly differed between the subgroups of PD-F and PD-NF distinguished by prospective observation. Altogether, these findings are in agreement with recent studies indicating that cognitive decline as well as PIGD are interconnected in PD (Alves et al., 2006; Compta et al., 2013). In attempt to further discern motor and cognitive factors involved in postural instability and falls, ordinal regression analysis of GPT performance showed the presence of dementia as the principal determinant of faller status in PD. These findings further underscore the presence of “cognitive” elements in GPT performance.

With regard to motor aspects of GPT performance, we found a unilateral relationship between the right-sided GPT and limb motor items of the UPDRS-III. However, we were unable to prove any relation between the side of PD motor involvement onset and GPT performance. We thus cannot confirm an unusual pattern of involvement in right-handed individuals with right-onset PD (Stewart et al., 2009). Conversely, we may hypothesize that our results correspond to the presumed relation between right-sided symptoms and cognitive function in PD (L. N. Williams et al., 2007). However, any speculation is limited by the large predominance of right-handed patients in our sample.

The present study has several limitations that must be addressed. Due to time constraints related to the limited duration of testing within the “on” state in fluctuating PD patients, we could not include a broader neuropsychological battery that would have likely extended our findings on the structure of GPT performance in comparison with neuropsychological evaluation. In addition, the sample size in the present study was relatively small, and therefore this study was not sufficiently powered to detect more subtle intergroup differences, which may explain some of our negative results. There is a similar limitation related to SEM, and we acknowledge that our results should be cross-validated by studies with larger sample sizes. The included PD population is obviously characterized by a high proportion exhibiting stand and gait disorders and associated falls. This may represent preferentially a subpopulation of PD. These patients may have a higher incidence of associated Alzheimer’s disease, and possibly a common underlying pathology, neuronal loss in the pedunculopontine nucleus. The associated cognitive failure of a specific subgroup of PD patients may have an impact on the less performance in the MoCA.

In summary, in the present study an attempt was made to trace the factorial structure of GPT performance. We delimited the construct validity of the GPT more rigorously than previous studies. Our results converge on the conclusion that the GPT is a test of cognitive function, in addition to its motor components. More specifically, we demonstrated that the GPT reflects cognitive decline associated with postural instability and falls in PD. Finally, the GPT may be a very useful diagnostic tool for the assessment of cognitive dysfunction in PD.

Appendix

The lower-limb sequence is an analogue of Luria’s motor series with the hand, such as “fist–palm–edge,” that is, heel–tiptoe–foot. First, a subject is instructed how to perform the sequence by the examiner. The examiner says, “Carefully watch what I am doing with my foot.” The examiner sits directly in front of the subject and performs the entire sequence (heel–tiptoe–foot) three times. After demonstrating the movement, the examiner says, “Follow

along with your dominant foot.” Together, the examiner and subject repeat the sequence three times. Then the examiner prompts the subject to perform the sequence six times without any aid from the examiner. The evaluation is then scored: 3 points for six correct repetitions of the sequence, 2 points for three correct repetitions of the sequence, 1 point for correctly performing the sequence with the examiner but not being able to perform it without help, and 0 points for not being able to perform the sequence.

Acknowledgments

The authors are grateful to Aaron Rulseh, MD, PhD, for language revision.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This study was supported by grants from Charles University in Prague, PRVOUK-P26/LF1/4 and GAUK 251196 118410, IGA NT11190-6/2010, and from the Czech Ministry of Education, MSM0021620849 and MSM0021620864.

References

- Alves, G., Larsen, J. P., Emre, M., Wentzel-Larsen, T., & Aarsland, D. (2006). Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson’s disease. *Movement Disorders, 21*, 1123-1130.
- Ashendorf, L., Vanderslice-Barr, J. L., & McCaffrey, R. J. (2009). Motor tests and cognition in healthy older adults. *Applied Neuropsychology, 16*, 171-176.
- Bailon, O., Roussel, M., Boucart, M., Krystkowiak, P., & Godefroy, O. (2010). Psychomotor slowing in mild cognitive impairment, Alzheimer’s disease and Lewy body dementia: Mechanisms and diagnostic value. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 29*, 388-396.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Beck depression inventory-II*. San Antonio, TX: Harcourt Brace.
- Bloem, B. R., Grimbergen, Y. A. M., Cramer, M., Willemsen, M., & Zwinderman, A. H. (2001). Prospective assessment of falls in Parkinson’s disease. *Journal of Neurology, 248*, 950-958.
- Bohnen, N. I., Kuwabara, H., Constantine, G. M., Mathis, C. A., & Moore, R. Y. (2007). Grooved Pegboard Test as a biomarker of nigrostriatal denervation in Parkinson’s disease. *Neuroscience Letters, 424*, 185-189.
- Bohnen, N. I., Studenski, S. A., Constantine, G. M., & Moore, R. Y. (2008). Diagnostic performance of clinical motor and non-motor tests of Parkinson disease: A matched case-control study. *European Journal of Neurology, 15*, 685-691.
- Chaudhuri, K. R., Martinez-Martin, P., Brown, R. G., Sethi, K., Stocchi, F., Odin, P., . . . Schapira, A. H. (2007). The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for

- Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Movement Disorders*, 22, 1901-1911.
- Compta, Y., Revesz, T., & Lees, A. J. (2013). The more cortical amyloid- β , the more postural instability in Parkinson's disease: More grist to the mill for a link between walking, falling, and remembering? *Movement Disorders*, 28, 263-264.
- Dalrymple-Alford, J. C., MacAskill, M. R., Nakas, C. T., Livingston, L., Graham, C., Crucian, G. P., . . . Anderson, T. J. (2010). The MoCA: Well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 75, 1717-1725.
- Dubois, B., Burn, D., Goetz, C., Aarsland, D., Brown, R. G., . . . Emre, M. (2007). Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: Recommendations from the movement disorder society task force. *Movement Disorders*, 22, 2314-2324.
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, 55, 1621-1626.
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., . . . Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22, 1689-1670.
- Holtzer, R., Friedman, R., Lipton, R. B., Katz, M., Xue, X., & Verghese, J. (2007). The relationship between specific cognitive functions and falls in aging. *Neuropsychology*, 21, 540-548.
- Hoops, S., Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Xie, S. X., Stern, M. B., & Weintraub, D. (2009). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*, 73, 1738-1745.
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 55, 181-184.
- Katzen, H. L., Levin, B. E., & Weiner, W. (2006). Side and type of motor symptom influence cognition in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 21, 1947-1953.
- Kempen, G. I. J. M., Yardley, L., Van Haastregt, J. C. M., Zijlstra, G. A. R., Beyer, N., Hauer, K., & Todd, C. (2008). The Short FES-I: A shortened version of the Falls Efficacy Scale-International to assess fear of falling. *Age and Ageing*, 37, 45-50.
- Kløve, H. (1963). Clinical neuropsychology. In F. M. Forster (Ed.), *The medical clinics of North America* (pp. 1647-1658). New York, NY: Saunders.
- Mitrushina, M., Boone, K. B., Razani, J., & D'Elia, L. F. (2005). *Handbook of normative data for neuropsychological assessment* (2nd ed.). New York, NY: Oxford University Press.
- Muthén, L., & Muthén, B. (1998-2012). *Mplus: Statistical analysis with latent variables* (Version 6.1). Los Angeles, CA: Muthén and Muthén.
- 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 Geriatric Society*, 53, 695-699.
- Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Have, T. T., Colcher, A., Horn, S. S., . . . Weintraub, D. (2009). Montreal cognitive assessment performance in patients with Parkinson's disease with "normal" global cognition according to mini-mental state examination score. *Journal of the American Geriatric Society*, 57, 304-308.
- R Development Core Team. (2012). *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing.
- Schear, J. M., & Sato, S. D. (1989). Effects of visual acuity and visual motor speed and dexterity on cognitive test performance. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 4, 25-32.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & Lushene, R. D. (1970). *STAI: Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Stewart, K. C., Fernandez, H. H., Okun, M. S., Rodriguez, R. L., Jacobson, C. E., & Hass, C. J. (2009). Side onset influences motor impairments in Parkinson disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 15, 781-783.
- Strauss, E., Sherman, E., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests* (3rd ed.). New York, NY: Oxford University Press.
- Strenge, H., Niederberger, U., & Seelhorst, U. (2002). Correlation between tests of attention and performance on grooved and Purdue pegboards in normal subjects. *Perceptual and Motor Skills*, 95, 507-514.
- Verghese, J., Wang, C., Lipton, R. B., Holtzer, R., & Xue, X. (2007). Quantitative gait dysfunction and risk of cognitive decline and dementia. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 78, 929-935.
- Williams, D. R., Watt, H. C., & Lees, A. J. (2006). Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: A retrospective study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 77, 468-473.
- Williams, L. N., Seignourel, P., Crucian, G. P., Okun, M. S., Rodriguez, R. L., Skidmore, F. M., . . . Fernandez, H. H. (2007). Laterality, region, and type of motor dysfunction correlate with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22, 141-145.
- Zadikoff, C., Fox, S. H., Tang-Wai, D. F., Thomsen, T., de Bie, R. M., Wadia, P., . . . Marras, C. (2008). A comparison of the mini mental state exam to the Montreal cognitive assessment in identifying cognitive deficits in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23, 297-299.
- Zampieri, C., Salarian, A., Carlson-Kuhta, P., Nutt, L. G., & Horak, F. B. (2010). The instrumented Timed Up and Go test: Potential outcome measure for disease modifying therapies in Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 81, 171-176.