

**Univerzita Karlova**

**Filozofická fakulta**

**Katedra psychologie**



# **Diplomová práce**

Bc. Martin Čihák

**Alzheimerovský profil v neuropsychologické baterii UDS**

**Alzheimer's Disease Profile  
in the UDS Neuropsychological Battery**

Studijní program: *Psychologie*

Praha 2022

Vedoucí práce: *doc. Mgr. et Mgr. Tomáš Nikolai, Ph. D.*

Chtěl bych poděkovat docentu Tomáši Nikolaiovi za to, že je mi průvodcem na cestě dobrodružnou krajinou klinické neuropsychologie.

Prohlašuji, že je tato práce původní a že jsem ji vypracoval samostatně, že jsem řádně citoval všechnu použitou literaturu a že práce nebyla použita v rámci jiného vysokoškolského studia, k získání jiného či stejného titulu ani ke splnění jiných studijních povinností.

V Praze dne 11. dubna 2022

*Martin Čihák*

## **Abstrakt**

**Východiska:** Neuropsychologické vyšetření je nezastupitelné při diagnostice kognitivního deficitu, navíc může určením profilu deficitu pomoci k odhalení etiologie onemocnění. Předchozí studie ukázaly, že Alzheimerova nemoc je typická zejm. paměťovými poruchami, což se v UDS 2, jedné z nejpoužívanějších neuropsychologických baterií, projevuje zhoršeným výkonem v testu Logické paměti.

**Cíle:** Popsat profil časného kognitivního deficitu v baterii UDS 2 u Alzheimerovy nemoci v porovnání s deficitem jiných etiologií a posoudit schopnost UDS 2 Alzheimerovu nemoc od ostatních příčin deficitu odlišit.

**Metody:** 190 pacientů s mírnou kognitivní poruchou bylo podrobena vyšetření alzheimerovských biomarkerů, vyšetření baterií UDS 2 a dalšími neuropsychologickými testy. Binomickou regresí byla na základě neuropsychologických vyšetření modelována pravděpodobnost, že má pacient pozitivní alzheimerovské biomarkery.

**Výsledky:** Mezi pacienty s Alzheimerovou nemocí a pacienty s kognitivním deficitem jiné etiologie v rámci UDS 2 nejlépe rozlišuje test epizodické paměti (oddálené vybavení Logické paměti). Další testy byly schopné významně zpřesnit odhad, zdali pacient trpí Alzheimerovou nemocí: samotná baterie UDS 2 tedy není pro vyšetření etiologie mírné kognitivní poruchy postačující.

## **Klíčová slova**

Alzheimerova nemoc, mírná kognitivní porucha, Uniform Data Set, kognitivní profil, neuropsychologické vyšetření

## **Abstract**

**Background:** Neuropsychological assessment plays a key role in cognitive impairment diagnosis. Moreover, determining the cognitive profile can help to uncover the aetiology of the impairment. Previous studies found that memory impairment is especially typical for Alzheimer's disease. In UDS 2, one of most common neuropsychological batteries, this is manifested by a low score in Logical Memory test.

**Aims:** To describe a profile of early cognitive deficit in Alzheimer disease using the UDS 2 battery in comparison with deficits of other aetiologies and to assess the ability of UDS 2 to distinguish Alzheimer's disease from other causes of cognitive deficit.

**Methods:** 190 patients with Mild Cognitive Impairment underwent an assessment of Alzheimer's disease biomarkers, UDS 2 battery and other neuropsychological tests. The probability of suffering from Alzheimer's disease was modelled with the use of binominal regression on the neuropsychological assessment results.

**Results:** Using UDS 2 battery, Alzheimer's disease patients can be best discriminated from patients with otherwise caused cognitive deficit with the test of episodic memory (delayed recall score in Logical Memory test). Other tests significantly improved the accuracy of the estimate of probability of suffering from Alzheimer's disease. Therefore, the assessment with the UDS 2 battery is not sufficient to accurately assess the aetiology of present Mild Cognitive Impairment.

## **Key words**

Alzheimer's disease, Mild Cognitive Impairment, Uniform Data Set, cognitive profile, neuropsychological assessment

# Obsah

Seznam zkratek.....	8
Seznam tabulek.....	9
Seznam grafů.....	9
Úvod.....	10
1. TEORETICKÁ ČÁST.....	11
1.1 Klinické projevy Alzheimerovy nemoci .....	11
1.1.1 Typická manifestace Alzheimerovy nemoci .....	16
1.1.2 Atypická manifestace Alzheimerovy nemoci.....	19
1.1.3 Poznámky k mírné kognitivní poruše.....	20
1.1.4 Klinické projevy Alzheimerovy nemoci neuvedené v Mezinárodní klasifikaci nemocí.....	24
1.2 Neuropsychologická UDS .....	27
1.2.1 Testy obsažené v UDS 2 .....	28
1.2.1.1 Mini-Mental State Examination (MMSE).....	28
1.2.1.2 WMS číselný rozsah.....	29
1.2.1.3 WAIS symboly .....	29
1.2.1.4 Test cesty (Trail Making Test, TMT).....	30
1.2.1.5 WMS logická paměť .....	30
1.2.1.6 Sémantická (kategorická) verbální fluence .....	31
1.2.1.7 Bostonský test pojmenování (Boston Naming Test, BNT) .....	31
1.2.2 Kognitivní profil Alzheimerovy nemoci v UDS 2 .....	32
1.2.2 UDS 3 .....	34
2. EMPIRICKÁ ČÁST.....	37
2.1 Výzkumný záměr .....	37
2.2 Metody .....	37
2.2.1 Vzorek a demografie .....	37
2.2.2 Vyšetření biomarkerů a stanovení diagnózy .....	38
2.2.3 Neuropsychologická diagnostika.....	42
2.2.3.1 Český test čtení slov (Czech Reading Test, CRT).....	42
2.2.3.2 Pražská verze Stroopova testu (Prague Stroop Test, PST).....	42
2.2.3.3 Fonemická verbální fluence .....	43
2.2.3.4 Testy epizodické paměti.....	45
2.2.3.5 Test hodin (Clock Drawing Test, CLK) .....	46
2.2.3.6 WAIS Podobnosti.....	46

2.2.4 Analýza dat.....	46
2.2.4.1 Chybějící data.....	47
2.3 Výsledky.....	49
2.3.1 Model pro všechny pacienty.....	49
2.3.2 Model po vyloučení pacientů s možnou komorbiditou .....	53
2.4 Diskuse .....	58
Závěr.....	62
Reference.....	63

## Seznam zkratek

AN .....	Alzheimerova nemoc
AIC .....	Akaikovo informační kritérium
AUC .....	area under the curve
AVLT .....	Reyův verbální test učení
BAI .....	Beckova škála úzkosti
BNT .....	Bostonský test pojmenování
BVMTR.....	Krátký test zrakově-prostorové paměti
CBAS .....	Česká studie stárnutí mozku
CLK.....	Test hodin
CRT .....	Český test čtení slov
DSM 5 .....	Diagnostický a statistický manuál, 5. vydání
FTLD.....	frontotemporální lobární degenerace
GDS 15.....	Geriatrická škála deprese
LBD.....	nemoc s Lévyho tělísky
MBI .....	mírná behaviorální porucha
MCI .....	mírná kognitivní porucha
MKN 11.....	Mezinárodní klasifikace nemocí, 11. vydání
MMSE .....	Mini-Mental State Examination
MoCA.....	Montrealský kognitivní test
NART .....	National Reading Test
PET.....	pozitronová emisní tomografie
PN.....	Parkinsonova nemoc
PPA.....	primární progresivní afázie
PST .....	Pražská verze Stroopova testu
ROC.....	receiving operating characteristic
ROCF .....	Reyova-Osterreithova komplexní figura
SCD .....	subjektivní kognitivní pokles
TMT .....	Test cesty
UDS.....	Uniform Data Set
VaD .....	vaskulární demence
WAIS.....	Wechslerova inteligenční škála pro dospělé
WMS .....	Wechslerova škála paměti



## Seznam tabulek

Tabulka 1. Kognitivní profil u AN podle review Lezak et al. (2012). .....	17
Tabulka 2. Stadia kognitivního poklesu podle Reisberga et al. (1982). .....	21
Tabulka 3. Složení neuropsychologické baterie UDS 2 (Weintraub et al., 2009). WAIS: Wechslerova škála inteligence pro dospělé, WMS: Wechslerova škála paměti. ....	28
Tabulka 4. Kontingenční tabulka positivity a negativity jednotlivých biomarkerů. ....	40
Tabulka 5. Porovnání demografických proměnných pacientů s pozitivními a negativními biomarkery amyloidu $\beta$ . ....	42
Tabulka 6. Porovnání demografických proměnných pacientů s pozitivními a negativními biomarkery amyloidu $\beta$ po vyloučení pacientů s možnou komorbiditou podle Jacka et al. (2018). .....	42
Tabulka 7. Procento probandů, kteří úlohu nedokončili. ....	48
Tabulka 8. Procento chybějících dat u jednotlivých proměnných z důvodu, že test nebyl administrován. ....	48
Tabulka 9. Popisné statistiky analyzovaných proměnných. ....	50
Tabulka 10. Koeficienty modelu 1. ....	51
Tabulka 11. Klasifikační tabulka modelu 1 pro cutoff 0.606. ....	52
Tabulka 12. Koeficienty modelu 2. ....	53
Tabulka 13. AIC a AUC porovnávaných modelů. ....	53
Tabulka 14. Popisné statistiky analyzovaných proměnných bez pacientů s nejistou etiologií. ....	54
Tabulka 15. Koeficienty modelu 3. ....	55
Tabulka 16. Klasifikační tabulka modelu 3 při cutoff skóre 0.466. ....	56
Tabulka 17. Koeficienty modelu 4. ....	57
Tabulka 18. Koeficienty modelu 4 bez nesignifikantních prediktorů. ....	58

## Seznam grafů

Graf 1. Klinický vývoj AN, přebráno z Jessena et al. (2014). .....	25
Graf 2. Histogram věku a počtu let vzdělání probandů. ....	38
Graf 3. Četnost diagnóz pacientů s negativními biomarkery amyloidu $\beta$ . ....	41
Graf 4. Pravděpodobnost přítomnosti AN v závislosti na prediktorech modelu 1. ....	51
Graf 5. Cutoff plot modelu 1. ....	52
Graf 6. Vztah prediktorů modelu 3 a pravděpodobnosti přítomnosti AN. ....	56
Graf 7. Cutoff plot modelu 3. ....	57

## Úvod

Alzheimerova nemoc je nejčastější příčinou kognitivního deficitu ve stáří: je odpovědná až za dvě třetiny všech demencí, podle odhadů bude navíc prevalence nemoci v budoucnosti narůstat (Rusina & Franková, 2020). Pro současnou medicínu a neuropsychologii je tedy zásadní vyvíjet nástroje, které nemoc umožní včas odhalit. Tomu se snaží přispět i předkládaná diplomová práce: jejím hlavním cílem je popsat specificky alzheimerovský profil raného deficitu kognitivních funkcí v rozšířené neuropsychologické baterii Uniform Data Set 2 a dále zhodnotit schopnost této baterie rozeznat alzheimerovskou etiologii raného kognitivního deficitu od jiných možných příčin. Právě brzké určení diagnózy totiž umožňuje včasné zahájení specifické léčby, které může zvýšit pacientovu kvalitu života.

Teoretická část práce je rozdělena do dvou kapitol. V první kapitole se čtenář vedle diagnostických kritérií seznámí s psychologickými projevy Alzheimerovy nemoci, jak těmi typickými, tak těmi vzácnějšími. Důraz je kladen zejména na ranou fázi projevů Alzheimerovy nemoci a dalších neurodegenerativních onemocnění, mírnou kognitivní poruchu. Ve druhé kapitole teoretické části je jednak představena baterie Uniform Data Set, a to včetně jejích proměn v čase a záměrů, s nimiž byla konstruována, a jednak je zde představena rešerše dosavadních výzkumů, které se rovněž snažily kognitivní profil Alzheimerovy nemoci v baterii popsat.

V empirické části se předkládá výzkumná studie s téměř dvěma sty probandy trpícími mírnou kognitivní poruchou, kteří byli vyšetřeni baterií Uniform Data Set 2 a u kterých bylo pomocí biomarkerů vyhodnoceno, zdali trpí Alzheimerovou nemocí. Pomocí explorativních statistických metod je navrhnut model, který na základě vyšetření baterií Uniform Data Set 2 odhaduje míru rizika, že je kognitivní deficit způsoben Alzheimerovou nemocí – tedy model, který popisuje specificky alzheimerovskou podobu deficitu. Vedle toho empirická část hodnotí i přínos dalších neuropsychologických testů k odhalení přítomnosti Alzheimerovy nemoci nad rámec informací získatelných z Uniform Data Set 2. Členění empirické části kopíruje standardní členění výzkumných studií: po uvedení výzkumného záměru je popsán výzkumný soubor, metody sběru a analýzy dat, empirická část pokračuje představením výsledků a končí jejich diskusí.

# 1. TEORETICKÁ ČÁST

## 1.1 Klinické projevy Alzheimerovy nemoci

Alzheimerova nemoc (AN) je neurodegenerativní onemocnění (tedy onemocnění, při kterém dochází k progresivnímu úbytku nervové tkáně), které je pravděpodobně způsobeno bílkovinou amyloidem  $\beta$ , který v mozkové tkáni vytváří plaky, a hyperfosforylovaným proteinem  $\tau$ , který se ukládá uvnitř neuronu, což v důsledku vede k řízené buněčné smrti, apoptóze. Degradace nervové tkáně začíná ve většině případů v temporálních lalocích, zejm. v hippocampech, což vede k typickým klinickým projevům v podobě postižení paměti (viz níže v kapitole 1.1.1); v pozdějších fázích typicky nemoc zasahuje i ostatní oblasti mozku, což vede k postižení dalších psychických funkcí. Přibližně u čtvrtiny pacientů jsou ale dominantně zasaženy jiné než temporální oblasti mozku, což vede k odlišným klinickým projevům, viz kapitola 1.1.2 (Rusina & Franková, 2020).

Aktuální jedenáctá verze Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN 11; Světová zdravotnická organizace, 2019) obsahuje kódy zvlášť pro neurodegenerativní onemocnění a zvlášť pro klinické projevy těchto onemocnění (případně jiných onemocnění centrální nervové soustavy), a to v kapitole neurokognitivních poruch (kódy 6D7 až 6E6). MKN 11 tedy nechápe neurokognitivní poruchy jako fázi konkrétního onemocnění (kupř. jako počínající Alzheimerovu nemoc), ale jako klinické syndromy, které mohou vzniknout různými patofyziologickými procesy. Od toho se odvíjí i diagnostika neurokognitivních poruch, která je vázána na přítomnost konkrétních klinických symptomů, nikoliv na průběh patofyziologických procesů. Neurokognitivní poruchy jsou v klasifikaci popsány jako získaný deficit kognitivních funkcí, tedy jako pokles oproti premorbidní úrovni kognitivního výkonu. Mezi neurokognitivní poruchy se potom neřadí ta onemocnění, kde je zhoršení kognitivního výkonu až sekundárním znakem, nikoliv znakem jádrovým (např. schizofrenie, poruchy nálady) ani ta onemocnění, u kterých je deficit vrozený nebo u kterých se projeví v dětství (ta jsou označena jako neurovývojové poruchy). MKN 11 rozeznává vedle deliria, kterému se tato práce věnuje, čtyři neurokognitivní poruchy: mírnou neurokognitivní poruchu, amnestickou poruchu<sup>1</sup>, demenci a sekundární neurokognitivní poruchu.

---

<sup>1</sup> používá se i termín *amnestický syndrom*

Mírná neurokognitivní porucha má v MKN 11 následující diagnostická kritéria:

- přítomnost deficitu v jedné nebo více kognitivních domén relativně k věku a premorbidní úrovni fungování, deficit je poklesem oproti této premorbidní úrovni,
- deficit není natolik výrazný, aby významně ovlivnil aktivity denního života,
- evidence o deficitu je založena jednak na informacích podaných pacientem či jeho okolím, popřípadě na klinickém pozorování a jednak na objektivním kvantifikovatelném vyšetření kognitivních funkcí,
- deficit nelze vysvětlit normálním stárnutím,
- symptomy nelze vysvětlit jinou neurokognitivní poruchou, akutní intoxikací či odvykacím stavem nebo jinou duševní poruchou (např. poruchou pozornosti s hyperaktivitou).

Amnestická porucha má v MKN 11 tato diagnostická kritéria:

- přítomnost výrazného paměťového deficitu relativně k věku a premorbidní úrovni fungování a absence deficitu v jiných kognitivních doménách, paměťový deficit je poklesem oproti premorbidní úrovni fungování,
- deficit paměti se projevuje jako snížená schopnost získávat, učit se nebo udržovat nové informace,
- evidence o deficitu je založena jednak na informacích podaných pacientem či jeho okolím, popřípadě na klinickém pozorování a jednak na objektivním kvantifikovatelném vyšetření paměti,
- symptomy nelze lépe vysvětlit poruchou vědomí, transientní globální amnézií (tedy poruchou paměti netrvající déle než 48 h), deliriem, demencí, akutní intoxikací nebo odvykacím stavem či jinou duševní poruchou,
- symptomy zásadně ovlivňují aktivity denního života, pokud je zachováno běžné fungování, je to jen za cenu výrazného úsilí pacienta.

Diagnostická kritéria pro demenci jsou pak v MKN 11 tato:

- přítomnost deficitu alespoň dvou kognitivních doménách relativně k věku a premorbidní úrovni fungování, deficit je poklesem oproti této premorbidní úrovni, deficit není omezen pouze na paměť,
- evidence o deficitu je založena jednak na informacích podaných pacientem či jeho okolím, popřípadě na klinickém pozorování a jednak na objektivním kvantifikovatelném vyšetření kognitivních funkcí,
- mohou být přítomny behaviorální změny (jako osobnostní změny, disinhibice, agitovanost, iritabilita), tyto změny mohou být hlavními potížemi, na které si pacient či jeho okolí stěžuje,
- symptomy nelze lépe vysvětlit poruchou vědomí (např. v důsledku epileptického záchvatu, traumatu či mrtvice), deliriem, akutní intoxikací či odvykacím stavem nebo jinou duševní poruchou,
- symptomy zásadně ovlivňují aktivity denního života.

Sekundární neurokognitivní poruchou se pak rozumí kognitivní deficit, který nenaplnuje diagnostická kritéria žádného z výše zmíněných onemocnění, a lze se o něm domnívat, že je přímým důsledkem prokázaného tělesného onemocnění. Mírnou neurokognitivní poruchu, amnestickou poruchu a demenci lze chápat jako kontinuum: mírná neurokognitivní porucha je nejméně závažná, neboť pacienta neomezuje v aktivitách denního života, amnestická porucha už ke své diagnostice omezení aktivit denního života vyžaduje a konečně dementní pacienti mají ještě navíc deficit alespoň ve dvou kognitivních doménách.

V pátém vydání Diagnostického a statistického manuálu (DSM 5; Americká psychiatrická asociace, 2013) jsou neurokognitivní poruchy koncipovány takřka identicky, jako v MKN 11: jedná se o klinické syndromy různých etiologií, které se projevují poklesem kognitivního výkonu oproti premorbidní úrovni a u kterých je kognitivní pokles jádrovým klinickým projevem. Vedle deliria DSM 5 rozeznává mírnou a těžkou neurokognitivní poruchu (společné označení pro demenci a amnestickou poruchu), diagnostická kritéria jsou v podstatě stejná jako u MKN 11.

Jak je uvedeno výše, neurokognitivní poruchy jsou klinickými projevy celé řady onemocnění, nejen Alzheimerovy nemoci. Pro efektivní intervenci je však nutné etiologii dané neurokognitivní poruchy znát. Přítomnost alzheimerovské patologie nelze s jistotou zjistit ani psychologickým vyšetřením, ani zobrazením mozku, nejjistější metodou pro diagnostiku AN

je pitva – během života tak mluvíme pouze o *pravděpodobné* či *možné* Alzheimerově nemoci (Lezak, Howieson, Bigler & Tranel, 2012), případně o *alzheimerovském klinickém syndromu* (Jack et al., 2018). Existuje hned několik systémů kritérií pro diagnostiku Alzheimerovy nemoci během života: zatímco ty starší se zaměřovaly zejm. na vyloučení jiných možných příčin kognitivního deficitu, ty novější se opírají zejm. o prokázání biomarkerů patofyziologických procesů popsaných v prvním odstavci této kapitoly (Rusina & Franková, 2020).

Příkladem novějších biomarkerových definic AN jsou kupř. kritéria Národního institutu stárnutí (National Institute on Aging) a Alzheimerovské asociace (Alzheimer's Association). Podle těch je Alzheimerova nemoc definovaná jako současné ukládání amyloidu  $\beta$  a proteinu  $\tau$ ; v případě biomarkerů svědčících pouze o ukládání amyloidu  $\beta$  se nejedná o AN, ale o *alzheimerovskou patologickou změnu*. Alzheimerova nemoc a alzheimerovská patologická změna nejsou odlišná onemocnění: alzheimerovská patologická změna je časnou fází a Alzheimerova nemoc pozdní fází *alzheimerovského kontinua*. V případě ukládání pouze proteinu  $\tau$  se jedná o jinou než alzheimerovskou patologii. U alzheimerovské patologické změny samotné nedochází k neurodegeneraci, pokud se tato při alzheimerovské změně vyskytne, značí to souběh alzheimerovské patologie s dalším neurodegenerativním onemocněním (Jack et al., 2018).

Ryze biomarkerový přístup k definici AN za účely klinické diagnostiky má i své odpůrce, kupř. mezinárodní pracovní skupinu Dubois et al. (2021), která proti němu má následující výhrady: (i) jako nemocní mohou být označováni i lidé, kteří jsou klinicky zdraví, tedy bez jakýchkoliv symptomů, (ii) samotná pozitivita biomarkerů nepredikuje dobře rozvoj a vývoj symptomů, viz např. Richard, Schmand, Eikelenboom a Van Gool (2013), (iii) komorbidity s dalšími neurodegenerativními nemocemi, které mohou mít podobné biomarkery, nejsou neobvyklé, (iv) není zatím jasné, zdali pozitivní biomarkery nutně vedou k pozdějšímu rozvoji klinických symptomů, nebo zdali jsou jedinci s pozitivními biomarkery pouze ve vyšším riziku rozvoje klinických symptomů, kterému se ale mohou vyhnout, (v) u velmi starých pacientů může být přítomen kognitivní deficit včetně biomarkerů bez dalšího zhoršování klinických projevů onemocnění, (vi) existují alternativní biologická vysvětlení patogeneze Alzheimerovy nemoci, (vii) práh pro diagnostiku AN je u biomarkerů arbitrární a mezi studiemi se liší, (viii) vyšetření biomarkerů nemusí být v klinické praxi snadno dostupné. Nad rámec výše zmíněných argumentů proti rutinnímu používání biomarkerů k diagnostice AN zmiňují McKhann et al. (2011) ještě fakt, že klinická kritéria jsou u většiny pacientů dostatečně přesná – je ovšem nutné poznamenat, že se McKhann et al. (2011) ve svém článku zabývají pouze demencí, nikoliv

jinými syndromy spojenými s AN. Že na konkrétních diagnostických kritériích není jednoznačná shoda, reflektuje i fakt, že v MKN 11 nemá Alzheimerova nemoc (kód 8A20) diagnostická kritéria uvedena (Světová zdravotnická organizace, 2019). Další argumenty proti rutinnímu využívání biomarkerů k diagnostice AN zejm. ve fázi mírné neurokognitivní poruchy uvádím v kapitole 1.1.3.

Vedle definice AN článek Jacka et al. (2018) přichází i s návrhem 6 klinických stadií AN, která vzniknou kombinací různých klinických projevů u pacientů na alzheimerovském kontinuu. Stadia jsou následující:

1. Nenarušené kognitivní funkce, bez subjektivních stížností na kognitivní fungování nebo jeho zhoršování, bez neurobehaviorálních symptomů.
2. Kognitivní funkce nevybočují z demograficky vázaných norem, ale kognitivní výkonnost je horší v porovnání s minulostí (hodnoceno subjektivními stížnostmi nebo objektivním kognitivním vyšetřením), mohou se objevit mírné neurobehaviorální symptomy (nově vzniklé, perzistentní, nevysvětlitelné životními událostmi), bez zhoršené schopnosti samostatného fungování.
3. Kognitivní funkce jsou v porovnání s demograficky vázanými normami zhoršené (měřeno objektivním kognitivním vyšetřením), kognitivní výkonnost je horší v porovnání s minulostí (hodnoceno subjektivními stížnostmi nebo objektivním kognitivním vyšetřením nebo neurobehaviorálním vyšetřením), bez výrazně zhoršené schopnosti samostatného fungování.
4. Mírná demence, výrazné a progredující zhoršování výkonnosti v několika kognitivních doménách (měřeno objektivním kognitivním vyšetřením nebo subjektivními stížnostmi) nebo neurobehaviorální projevy, jasné omezení schopnosti vykonávat denní aktivity, vyžaduje občasnou asistenci s aktivitami denního života.
5. Středně těžká demence, progredující zhoršování kognitivní výkonnosti nebo neurobehaviorální změny, výrazné omezení schopnosti vykonávat denní aktivity (včetně základních), vyžaduje častou asistenci s aktivitami denního života.
6. Těžká demence, progredující zhoršování kognitivní výkonnosti nebo neurobehaviorální změny, klinický rozhovor může být neuskutečnitelný, úplná

závislost na pečující osobě kvůli neschopnosti vykonávat aktivity denního života (včetně základní péče o sebe).

Příslušnost ke konkrétnímu stadiu nicméně závisí na jejich operacionalizaci (jakým způsobem jsou jednotlivá kritéria měřena a jak jsou zvoleny cutoff skóry), nejedná se o kvalitativně lepší způsob klasifikace v porovnání s klinickými syndromy mírné neurokognitivní poruchy a demence a model je třeba validovat a případně upravit v závislosti na výsledcích empirických studií (Petersen et al., 2021).

### 1.1.1 Typická manifestace Alzheimerovy nemoci

MKN 11 dělí demenci u Alzheimerovy nemoci na tu s časným nástupem (před 65. rokem věku) a na tu s pozdním nástupem (v 65 letech a později), platí, že demence u AN s pozdním nástupem naprosto převládá (objevuje se ve více než 95 % případů). Demence u Alzheimerovy nemoci se podle MKN 11 vyznačuje následujícími rysy (Světová zdravotnická organizace, 2019):

- pozvolný nástup nemoci, progresse je postupná a setrvalá bez stadií delší stabilizace,
- v počátečních fázích nemoci jsou typické poruchy paměti, později se objevují poruchy dalších kognitivních funkcí,
- v počátečních fázích onemocnění se může objevit apatie a deprese, v pozdějších fázích onemocnění se může přidat iritabilita, agresivita, zmatenost, poruchy chůze či epileptické záchvaty,
- diagnózu může podpořit přítomnost genotypu zvyšujícího riziko AN nebo přítomnost nemoci v rodině.

Podobné znaky *pravděpodobné Alzheimerovy demence* uvádí i diagnostické doporučení Národního institutu stárnutí a Alzheimerovské asociace (McKhann et al., 2011):

- pozvolný rozvoj obtíží v průběhu měsíců či let, v případě náhlého rozvoje obtíží lze syndrom označit jako *možnou Alzheimerovu demenci* namísto *pravděpodobné*,
- nezpochybnitelná historie zhoršování kognitivních funkcí reportovaná blízkou osobou,
- počáteční a prominentní deficity v kognici spadají do jedné z následujících skupin:  
(i) amnestická prezentace (potíže s učením, vybavováním nedávno uložených



informací, potíže v alespoň jedné další kognitivní doméně), (ii) jazyková prezentace (potíže s nacházením slov, potíže v dalších kognitivních doménách), (iii) vizuospaciální prezentace (potíže s prostorovou kognicí, agnosie, prozopagnosie, simultagnosie, alexie, potíže v dalších kognitivních doménách), (iv) exekutivní dysfunkce (potíže s usuzováním, posuzováním, řešením problémů, potíže v dalších kognitivních doménách),

- potíže nejsou vysvětlitelné jiným onemocněním, užíváním léků nebo návykových látek, v případě důkazů o jiném onemocnění lze syndrom označit jako *možnou Alzheimerovu demenci* namísto *pravděpodobné*,
- jistotu diagnózy dále zvyšují (i) objektivní doklady o postupném kognitivním poklesu, (ii) přítomnost genotypu zvyšujícího riziko AN, (iii) pozitivita alzheimerovských biomarkerů.

Kognitivní profil typické podoby Alzheimerovy nemoci je k nalezení v tabulce 1.

Tabulka 1. Kognitivní profil u AN podle review Lezak et al. (2012).

Kognitivní doména	Typická podoba deteriorace u AN
Čítí a motorika	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ snížená citlivost vůči kontrastu, zhoršené rozpoznávání barev</li> <li>▪ potíže se zrakovým rozpoznáváním objektů</li> <li>▪ sluch nebývá postižen více než u běžného stárnutí, čichové rozpoznávání je naopak poškozeno již v časných fázích onemocnění</li> <li>▪ vážné poruchy motoriky se objevují v pozdních fázích onemocnění, kdy se mohou objevit i patologické primární reflexy</li> </ul>
Dlouhodobá paměť	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ v raných stádiích onemocnění je postižení epizodické paměti nejtypičtějším příznakem</li> <li>▪ pomaleji deteriuje paměť na velmi dobře vštípená a často procvičovaná chování a informace (procedurální a sémantická paměť), relativně pomalu deteriuje i schopnost okamžitého vybavení a priming</li> <li>▪ časová orientace a paměť na nedávné události bývá narušena už v raných fázích onemocnění</li> <li>▪ narušená schopnost učit se novým věcem a vštěpovat si nové informace</li> <li>▪ oddálené vybavování deteriuje rychle a brzy se objeví podlahový efekt, typické je rychlé zapomínání či anterográdní amnézie</li> <li>▪ typické jsou potíže s rekognicí (byť ne tak výrazné jako s volným vybavováním), intruze a konfabulace, nápověda nemá na vybavování významný vliv</li> </ul>

Kognitivní doména	Typická podoba deteriorace u AN
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ retrográdní amnézie postupuje od nejmladších vzpomínek k nejstarším</li> <li>▪ v raných fázích se může objevit <i>rebound fenomén</i>: pacient si po delším čase (kupř. po třech dnech) vybaví více informací než po kratším čase (kupř. po jednom dni)</li> <li>▪ patrné potíže i při ukládání a vybavování informací, nicméně uchovávání informací je postiženo více</li> </ul>
Pozornost a pracovní paměť	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ potíže s pozorností se neobjevují u všech pacientů (zejm. v časných fázích onemocnění)</li> <li>▪ rozsah krátkodobé paměti nebývá příliš dotčen, pokud ovšem nemá pacient s informacemi v krátkodobé paměti manipulovat; rozsah pracovní paměti se významně zmenšuje za přítomnosti distraktorů</li> <li>▪ bdělost, nabuzení a bezděčné zaměření pozornosti zůstávají zachovány i v ranějších fázích demence</li> <li>▪ potíže s pozorností se projevují zejm. v úlohách na soustředění, změnu zaměření pozornosti, rozdělování pozornosti, prodlužuje se reakční čas</li> </ul>
Řeč a myšlení	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ už v časných fázích AN se objevují první známky zhoršování porozumění jazyku a množství, kvality a smysluplnosti řeči</li> <li>▪ typická je desintegrace sémantických vztahů vlivem zhoršování sémantické paměti</li> <li>▪ neobjevují se fonemické ani syntaktické chyby (byť syntaktická komplexita klesá), porucha řeči tkví spíše v neschopnosti vybavit si konkrétní slova, cirkumlokacích a bezobsažných větách</li> <li>▪ percepční chyby v pojmenování se objevují až v pozdějších fázích onemocnění</li> <li>▪ už brzy v průběhu nemoci se ztrácí schopnost spontánního zahajování konverzace</li> <li>▪ v pozdních fázích nemoci se vyskytuje mutismus</li> <li>▪ zhoršuje se abstraktní myšlení, schopnost interpretovat metafory a přísloví</li> <li>▪ pojmy se stávají méně rozlišitelné, což ústí v až příliš zobecňující myšlení</li> </ul>
Vizuokonstrukční a vizuospeciální funkce	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ deteriuje schopnost mentální rotace, schopnost realisticky kreslit, schopnost stavět z kostek, schopnost číst v mapě</li> <li>▪ jednostranná (většinou levostranná) porucha zrakové pozornosti není neobvyčejná</li> <li>▪ objevuje se <i>closing-in fenomén</i>, při kterém pacient při obkreslování předlohy svou kopii nakreslí blízko předloze nebo ji s předlohou spojí</li> </ul>

Kognitivní doména	Typická podoba deteriorace u AN
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ objevují se potíže v pantomimě a napodobování gest a konceptuální apraxie (chyby při používání náčiní)</li> </ul>
Exekutivní funkce	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ částečná nebo úplná anosognosie, pacient může občas náhled na chvíli získat a pak jej zase ztratit</li> <li>▪ deteriuje plánování, usuzování, inhibice impulzů, flexibilita myšlení</li> <li>▪ ve stadiu demence se perseverace a intruze objevují i v řeči a jednání</li> </ul>
Osobnostní změny a psychiatrické symptomy	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ objevuje se ztráta zájmu, apatie a pasivita, později i anergie</li> <li>▪ nálada je snadno změnitelná</li> <li>▪ pečovatelé si mohou stěžovat na negativismus, tvrdohlavost a neochotu spolupracovat, agitovanost, iritabilitu či dysforii</li> <li>▪ výjimečná nebývá ani úzkostnost, poruchy spánku a deprese (její incidence nicméně klesá se zhoršováním AN)</li> <li>▪ mohou se vyskytnout psychotické symptomy jako vizuální halucinace a iluze či paranoia a podezřívavost</li> </ul>

### 1.1.2 Atypická manifestace Alzheimerovy nemoci

Zatímco typické projevy Alzheimerovy nemoci jsou způsobeny zejm. pozvolnou atrofií temporálních laloků a následným rozvojem atrofie v dalších oblastech mozku, v případě atypického průběhu atrofie může mít Alzheimerova nemoc i jiné podoby (Rusina & Franková, 2020). Atypické formy AN se častěji vyskytují u mladších pacientů, mezi atypické formy AN se řadí následující varianty (Shea et al., 2021):

1. *Primární progresivní afázie* (PPA) se projevuje sémantickou demencí, nonfluentní afázií nebo logopenickou afázií, která je nejčastější manifestací PPA u AN. U logopenické afázie jsou v popředí potíže s vybavováním jednotlivých slov, opakováním vět a fonologií, naopak porozumění slovům a znalost názvů předmětů bývá zachována, stejně tak se neobjevuje dysartrie, apraxie řeči či agramatismus. U této varianty typicky atrofují levé temporální a parietální laloky.
2. *Behaviorální* (dysexekutivní, frontální) *varianta* AN může připomínat behaviorální variantu frontotemporální lobární degenerace (FTLD), může dokonce naplnit diagnostická kritéria pro toto onemocnění, které se projevuje behaviorální disinhibovaností, apatií, ztrátou empatie, perseveracemi, stereotypií, kompulzemi, hyperoralitou a změnou stravovacích návyků, poruchami exekutivních funkcí. U pacientů s touto formou AN se obvykle objevuje porucha epizodické paměti jako

u pacientů s typickou AN, u většiny pacientů s touto formou se dokonce jedná o první projev onemocnění. Při zobrazování mozku překvapivě převládá atrofie temporálních a parietálních laloků.

3. *Zadní korová atrofie* se manifestuje poruchami vizuospeciálních a vizuopercepčních funkcí (agnosie, prozopagnosie, simultagnosie, optická ataxie), vzácně se objevuje Gerstmannův syndrom (akalkulie, pravo-levá dezorientace, agrafie, agnosie prstů), typická je anomie, paměť je šetřena. Atrofují zejm. okcipitální a posteriorní parietální laloky, mediální temporální kůra bývá naopak zachována.
4. *Kortikobazální syndrom* se projevuje dystonií, myoklonií, parkinsonismem, apraxií končetin či pocitem cizí končetiny, kortikální poruchou čítí, afázií nebo vizuospeciálními poruchami. Potíže s pamětí má na počátku nemoci menšina pacientů. Atrofie je přítomna v temporoparietálních oblastech, posteriorním cingulu, bazálních gangliích, thalamu, insule a okcipitálních lalocích.

### 1.1.3 Poznámky k mírné kognitivní poruše

Mírná neurokognitivní porucha neboli *mírná kognitivní porucha (Mild Cognitive Impairment, MCI)* je z hlediska neuropsychologické diagnostiky zásadní. Poškození mozku totiž ještě většinou nepokročilo příliš daleko, takže stále lze stanovit kognitivní profil (tedy popsat, jaké kognitivní domény jsou poškozené). Stanovením kognitivního profilu pak klinická neuropsychologie přispívá k určení pravděpodobné etiologie deficitu (viz kapitoly 1.1.1 a 1.1.2). Právě za tímto účelem je vhodné použít komplexní neuropsychologické vyšetření, které je pro pacienta s demencí zbytečně náročné: k diagnostice těžkého kognitivního deficitu postačují screeningové testy, které naopak nejsou dostatečně citlivé, aby zachytily nejranější fáze kognitivního poklesu. (Nikolai, Michalec & Maková, 2020). Z tohoto důvodu představím koncept MCI podrobněji.

Že kognitivní funkce deteriuji postupně od mírného postižení až po stav vyžadující neustálou péči, bylo popsáno už v první polovině 19. století (Reisberg et al., 2008). Jedním z prvních pokusů konceptualizovat stav kognitivního poklesu, který ještě není demencí, je *Global Deterioration Scale* od Reisberga, Ferrise, de Leona a Crooka (1982). Ta deterioraci kognitivního výkonu člení do sedmi stadií, viz tabulka 2.

Tabulka 2. Stadia kognitivního poklesu podle Reisberga et al. (1982).

<b>Stadium</b>	<b>Klinický projev</b>
Žádný pokles	Žádné potíže ani stížnosti.
Velmi mírný kognitivní pokles	Subjektivní stížnosti na zapomnětlivost, bez objektivního deficitu.
Mírný kognitivní pokles	První objektivní projevy deficitu, detekovatelné pouze intenzivním vyšetřením provedeným trénovaným odborníkem. Okolí si začíná všimnout prvních projevů (např. zhoršeného výkonu v práci), objevují se první známky popírání problémů pacientem.
Střední kognitivní pokles	Deficit se projevuje v mnoha oblastech: zhoršuje se paměť na nedávné události, ztrácí se schopnost přesně a efektivně vykonávat komplexní úkoly, objevují se první omezení aktivit denního života (cestování do neznámých lokalit, správa financí). Orientace časem a osobou zachována. Dominantním obranným mechanismem se stává popírání problémů.
Středně těžký kognitivní pokles	Časná demence, pacient se neobejde bez pomoci druhých. Potíže s vybavováním některých důležitých aspektů vlastního života (adresa, jména některých příbuzných), narušená orientace místem a časem. Není narušena znalost hlavních faktů o sobě (vlastní jméno, jména dětí, ...), není třeba asistence při příjmu potravy a vyměšování, oblékání může činit potíže.
Těžký kognitivní pokles	Středně těžká demence, pacient je závislý na okolí, většinou si není vědom nedávných událostí. Narušení orientace časem, místem, téměř vždy si pacient pamatuje své jméno, je schopný rozpoznat známé a neznámé lidi. Může být přítomná inkontinence. Objevují se osobnostní změny, bludy, obsese, úzkostnost, agitovanost a agresivita, abulie.
Velmi těžký kognitivní pokles	Pozdní demence. Ztráta řečových funkcí, inkontinence, nutnost asistence s příjmem potravy. Postupná ztráta psychomotorických dovedností.

S výzkumem MCI je spojené jméno Ronalda Petersena, který na přelomu 20. a 21. století publikoval k tématu řadu studií. Petersen ve svém článku z roku 1995 na základě review tehdy dostupné literatury ukazuje, že MCI lze odlišit od běžného stárnutí kupř. výraznějším narušením oddáleného vybavení. Ve své původní studii Peterson, Smith et al. (1999) ukázali, že pacienti s MCI lze odlišit jak od zdravých seniorů, tak od seniorů s demencí Alzheimerova typu, pacienti s MCI mají na základě výsledků přibližně desetinové riziko konverze do AN (ve studii je AN

zaměňována s demencí Alzheimerova typu). MCI je v této studii koncipována jako předstupeň AN, čemuž odpovídají i diagnostická kritéria MCI: (i) subjektivní stížnosti na paměť, (ii) nenarušené aktivity denního života, (iii) normální celkové kognitivní fungování (verbální i performativní IQ není více než 0.5 *SD* pod populačním průměrem), (iv) abnormální paměť relativně k věku (průměrně 1.5 *SD* pod populačním průměrem) a (v) absence demence. Další review Petersona, Stevensa et al. (2001) podpořilo závěry této studie a doporučilo sledování pacientů s MCI kvůli vyššímu riziku konverze do demence.

Ve svém dalším review Petersen (2004) opouští koncept MCI jako předstupně AN a definici rozšiřuje, čímž ji přibližuje dnešní definici podle MKN 11: (i) subjektivní stížnosti na kognitivní fungování, (ii) absence demence, (iii) kognitivní fungování neodpovídá věku, (iv) kognitivní pokles oproti premorbidnímu fungování, (v) zachované každodenní fungování. Petersen (2004) neuvádí jednoznačné cutoff skóry, naopak říká, že hodnocení kritérií musí být individuální a vzít v potaz premorbidní úroveň kognice. Petersen (2004) dále rozděluje MCI na amnestickou, která se do značné míry překrývá s jeho původním konceptem MCI z roku 1999 a u které jsou v popředí poruchy paměti, a neamnestickou, u které jsou poškozeny jiné než paměťové funkce. Dále MCI dělí na jednodoménovou a vícedoménovou podle toho, kolik kognitivních funkcí je poškozeno. Podobná kritéria pro diagnostiku MCI vznikla i na symposiu početné interdisciplinární skupiny ve Stockholmu (Winblad et al., 2004): (i) kognitivní funkce jsou horší než v normálním stavu, ale lepší než při demenci, (ii) jsou zachovány aktivity denního života, případně pouze minimální poškození v komplexních úkolech, (iii) poškození kognice je patrné jak při objektivních zkouškách, tak ze stížností pacienta či jeho okolí; kritérium (iii) lze zaměnit za kritérium (iv): existuje důkaz o zhoršování výkonu při objektivních zkouškách v čase. Závěry pracovní skupiny Winblada et al. (2004) rovněž doporučují dělit MCI na amnestickou, neamnestickou, jednodoménovou a vícedoménovou.

Validitu Petersenovy (2004) a Winballdovy et al. (2004) typologie MCI empiricky pomocí shlukové analýzy ověřovali kupř. Clark et al. (2013). U pacientů na základě analýzy dat navrhli tři typy MCI: amnestickou a jazykovou MCI (charakteristickou špatným výkonem v testech paměti a verbální fluence), multidoménovou MCI (charakteristickou špatným výkonem v testech paměti, exekutivních funkcí, jazyka a vizuospeciálních funkcí) a „normální“ skupinu (charakteristickou nevýraznými odlišnostmi od demograficky vázaných norem). Autoři studie z existence „normální“ skupiny vyvozují, že Petersenova (2004) kritéria jsou náchylná k falešným diagnózám. Petersen (2004) nicméně ve svých kritériích dává důraz na pokles oproti premorbidní úrovni, ne na pokles oproti populační normě (viz výše) – pokud pacient „klesá“

z vyšší úrovně kognitivního výkonu, může být jeho kognice i při MCI stále v mezích populační normy.

Novou Petersenovu (2004) koncepci MCI dále kritizují Dubois a Albert (2004), a to na základě její nespecificity: tvrdí, že v klinickém kontextu je nutné kromě pojmenování syndromu určit i jeho etiologii, aby bylo možné předpovídat budoucí vývoj onemocnění a nastavit vhodnou léčbu; to samotná diagnostika MCI podle kritérií Petersena (2004) nebo Winblada et al. (2004) neumožňuje. Z tohoto úhlu pohledu tak byla původní Petersonova (1999) definice MCI klinicky užitečnější. Jako příklad pak Dubois a Albert (2004) uvádějí možná kritéria pro MCI specificky u AN: (i) stížnosti na paměť, (ii) pozvolný začátek obtíží, (iii) nenarušené nebo jen mírně narušené aktivity denního života, (iv) absence demence, (v) vyloučení přítomnosti jiných onemocnění způsobujících MCI, (vi) amnestický syndrom hipokampálního typu (špatné volné vybavení i přes adekvátní uložení informace, nápověda nemá výrazný efekt na vybavování, narušená rekognice, intruze), (vii) přítomnost poruch paměti i při následujících neuropsychologických vyšetřeních. Právě výše zmíněné poruchy paměti typické pro léze hipokampu a přilehlých struktur podle Duboise a Alberta (2004) významně zvyšují pravděpodobnost, že etiologií deficitu je právě AN.

Podobným směrem jako Dubois a Albert (2004) se vydala i pracovní skupina Národního institutu stárnutí a Alzheimerovské asociace, která se shodla na následujících kritériích MCI u AN: (i) subjektivní stížnosti na kognici, (ii) objektivní zhoršení kognice v jedné nebo více doménách (typicky zahrnujících paměť) relativně k věku a vzdělání, pokud jsou dostupné údaje o minulých vyšetřeních kognitivních funkcí, měl by být zřetelný pokles kognitivní výkonnosti v čase, pacienti s MCI skórují většinou 1 až 1.5 *SD* pod očekávanou hodnotou na základě věku a vzdělání (nejedná se o cutoff skóry, ale o typické skóry), (iii) je zachována samostatnost a schopnost vykonávat aktivity denního života, (iv) absence demence, (v) vyloučení jiných možných příčin než je AN (vaskulární onemocnění, Parkinsonova nemoc, nemoc s Lévyho tělísky, frontotemporální lobární degenerace, metabolické onemocnění, infekce), (vi) ve prospěch diagnózy AN svědčí přítomnost specifických genetických faktorů (např. autozomálně dominantní formy AN), (vii) ve výzkumném kontextu lze diagnózu AN podpořit pomocí biomarkerů (Albert et al., 2011). Využití biomarkerů v klinickém kontextu však má podle autorů několik limitů. Na některé z nich (jako např. konflikt biomarkerů, kdy pacient má AN podle jednoho biomarkeru, ale ne podle druhého) se již podařilo nalézt návrh řešení, viz např. kritéria pro diagnostiku AN podle Jacka et al. (2018), jiná stále přetrvávají: dostupnost vyšetření biomarkerů bývá limitovaná, neexistují jednotné cutoff skóru pro detekci AN. Navíc platí, že

biomarkery nezvyšují přesnost neuropsychologického vyšetření při predikci progresu MCI do demence Alzheimerova typu (Richard et al., 2013). Další výtky vůči užívání biomarkerů v diagnostice AN jsou uvedeny v kapitole 1.1.

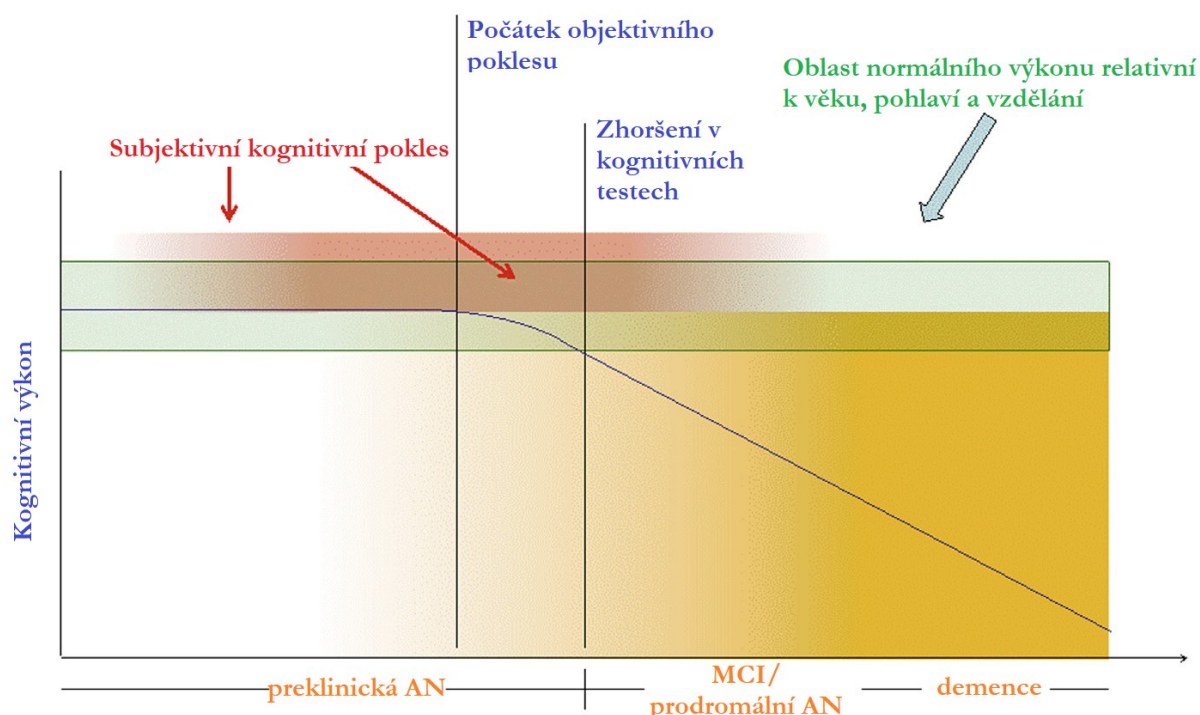
V klinické praxi se používají různé cutoff skóry pro určení, jaká úroveň kognitivních funkcí už neodpovídá věku – nejčastěji alespoň 1 *SD*, 1.5 *SD* či 2 *SD* pod průměrem dané kohorty (Nikolai, Rusina & Franková, 2020). Jak ovšem bylo zmíněno výše, Petersen (2004) podobný psychometrický přístup nedoporučuje. Takový přístup je navíc nutně zatížený chybou: budeme-li předpokládat, že mají kognitivní schopnosti v populaci normální rozdělení, pak vždy s nenulovou pravděpodobností můžeme narazit na zdravého člověka, který (jen náhodou) překročil cutoff skóre pro diagnostiku MCI.

#### **1.1.4 Klinické projevy Alzheimerovy nemoci neuvedené v Mezinárodní klasifikaci nemocí**

Už Reisberg et al. (1982) pojmenoval stadium *velmi mírného kognitivního poklesu*, pro který jsou typické subjektivní stížnosti na kognici bez zhoršení výkonu ve výkonových testech (viz tabulka 2). V nedávné době se o tomto konceptu začalo hovořit jako o *subjektivním kognitivním poklesu* (*Subjective Cognitive Decline*, SCD), přičemž nové poznatky ukazují, že by se mohlo jednat o první symptomatické stadium neurodegenerativních onemocnění včetně Alzheimerovy nemoci (Jessen et al., 2014), viz graf 1.



Graf 1. Klinický vývoj AN, přebráno z Jessena et al. (2014).



Mezinárodní pracovní skupina SCD-I se shodla na následujících diagnostických kritériích SCD: (i) pacientem pozorovaný setrvalý pokles kognitivní kapacity relativně k předchozímu normálnímu fungování, tento pokles není spojený s konkrétní akutní událostí, (ii) výkon ve standardizovaných testech kognitivních funkcí je v normě relativně k věku, pohlaví a vzdělání, (iii) pacient netrpí MCI, prodromální AN nebo demencí, (iv) potíže nelze vysvětlit jiným psychiatrickým, neurologickým nebo tělesným onemocněním, užíváním medikace nebo návykových látek. Podle skupiny SCD-I existují důkazy o tom, že SCD zvyšuje riziko přítomnosti Alzheimerových biomarkerů a riziko dalšího kognitivního poklesu, který už bude detekovatelný standardizovanými testy. Skupina nicméně upozorňuje, že SCD je nespecifický koncept, může být způsobený několika faktory (normální stárnutí, osobnostní proměnné jako např. výrazná úzkostnost) – koncept SCD je tedy „hyperinkluzivní“ a trpí nízkou specificitou pro predikci konkrétního onemocnění (včetně AN). Vedle konceptu SCD skupina definovala koncept *SCD plus*, který představuje rozšířená kritéria, která by podle předchozích výzkumných zjištění měla být specifitější pro pacienty s rizikem rozvoje AN. SCD plus obsahuje vedle kritérií SCD následující kritéria: (i) subjektivní pokles se týká spíše paměti než ostatních kognitivních domén, (ii) rozvoj SCD v posledních pěti letech, (iii) pacient se poklesu obává, (iv) pacient subjektivně cítí horší kognitivní výkonnost v porovnání s vrstevníky, v případě dostupnosti informací pak (v) pokles potvrzený blízkou osobou, (vi) přítomnost

alzheimerovsky specifického genotypu, (vii) přítomnost alzheimerovských biomarkerů. Členové skupiny SCD-I nicméně upozornili, že o fenoménu zatím existuje jen omezené množství informací a je třeba další výzkum včetně validace zvolených kritérií. Dále upozornili na fakt, že ne všichni pacienti s AN nutně musejí stadiem SCD projít, u některých se už od počátku onemocnění objevuje anosognosie nebo popírání (Jessen et al., 2014).

Závěry pracovní skupiny SCD-I potvrzuje i velká studie Slot et al. (2018) se 2 978 participanty. Autoři u skupiny seniorů s SCD a bez SCD měřili incidenci demence, u seniorů s SCD byla incidence 1.77 %, u seniorů bez SCD 1.42 %, z toho v obou případech přibližně dvě třetiny tvořila demence Alzheimerova typu.

Kromě SCD a MCI se v literatuře objevuje termín *mírné behaviorální poruchy* (*Mild Behavioural Impairment*, MBI), který má být obdobou mírné kognitivní poruchy. Na rozdíl od té se soustředí na neuropsychiatrické změny v chování, vnímání, emotivitě a osobnosti, jako jsou apatie, deprese, agitovanost, bludy, halucinace nebo poruchy spánku (Ismail et al., 2016).

Co se klinického významu MBI týče, kupř. Studie Taragana et al. (2009) ukázala, že pacienti s MBI mají téměř o polovinu vyšší riziko rozvoje demence v porovnání s pacienty s MCI. Podobně pacienti s MCI, kteří navíc trpí neuropsychiatrickými projevy spojenými s MBI, měli v této studii v porovnání s pacienty s MCI bez takových příznaků riziko rozvoje demence čtyřnásobně vyšší. Co se pravděpodobné etiologie demence týče, pacienti pouze s MBI (bez příznaků MCI) častěji konvertovali do frontotemporální demence, pacienti s MCI (bez příznaků MBI) častěji konvertovali do Alzheimerovy demence a u pacientů, kteří trpěli MCI včetně příznaků MBI nebo naopak trpěli MBI včetně příznaků MCI, byly obě příčiny následné demence přibližně stejně časté. MBI tedy očekávatelně úžeji souvisí s frontotemporální lobární degenerací, nicméně i u pacientů s MBI se může následně rozvinout Alzheimerova demence. Autoři studie bohužel nereportují, zdali se jednalo o typickou formu Alzheimerovy demence nebo některou z forem atypických (viz kapitola 1.1.2), u kterých lze projevy spojené s MBI očekávat. Podobné závěry vyplývají i z výzkumu Creeseho et al. (2019), do kterého byli začleněni probandi bez MCI. Z toho vyplývá, že diagnóza MBI je spojena se zhoršováním kognitivních funkcí jako pozornost a pracovní paměť.

Ismail et al. (2016) navrhují následující diagnostická kritéria MBI: (i) osobnostní nebo behaviorální změny pozorované pacientem nebo jeho okolím objevující se po 50. roce života a trvající alespoň půl roku (v alespoň jedné z následujících oblastí: snížená motivace, dysregulace emocí, potíže s kontrolou impulsů, nemístné sociální chování, kvalitativní poruchy myšlení

nebo vnímání), (ii) změny jsou tak závažné, že způsobují alespoň minimální potíže v interpersonálních vztazích, jiných oblastech sociálního fungování nebo snižují pracovní výkonnost, (iii) není narušena pacientova samostatnost a schopnost vykonávat aktivity denního života, (iv) změny nejsou vysvětlitelné jiným psychiatrickým onemocněním (generalizovaná úzkostná porucha, deprese, psychotické onemocnění, ...), traumatem, medikací či užíváním návykových látek, (v) pacient netrpí demencí, MCI se naopak současně s MBI vyskytovat může. Autoři kritérií nicméně uznávají, že je třeba tato kritéria validovat a podrobit jejich užitečnost výzkumu, a poukazují na fakt, že různých systémů diagnostických kritérií MBI existuje více.

Jiný přístup zvolili Hayden et al. (2014). Namísto tvorby nové diagnostické jednotky, jakou by mohly být SCD nebo MBI, se pokusili popsat premorbidní kognitivní profily, které jsou spojeny s vyšším rizikem pozdějšího rozvoje AN. Z použitých testů administrovaných více než třem tisícům kognitivně zdravých probandů nejlépe predikoval rozvoj budoucích potíží slabý výkon v Testu cesty B (viz kapitola 1.2.1.4).

## 1.2 Neuropsychologická UDS

Počátkem 21. století se pod vedením Národního institutu stárnutí americká centra Alzheimerovy nemoci shodla na unifikaci vyšetřovacích postupů, tyto sjednocené postupy pak vešly ve známost jako *Uniform Data Set* (UDS). UDS vedle demografických a anamnestických údajů zahrnuje řadu dotazníků a posuzovacích škál (např. Unified Parkinson's Disease Rating Scale), výsledky laboratorních a zobrazovacích vyšetření a zejm. neuropsychologickou baterii. UDS nicméně vznikalo primárně za výzkumnými účely, nikoliv za účely klinické diagnostiky (Morris et al., 2006).

Vyšetřované kognitivní domény a konkrétní testy byly do neuropsychologické baterie UDS zařazovány s těmito cíli: (i) UDS se zaměří na kognitivní markery stárnutí a demence u AN (od zdravého stárnutí přes MCI až po demenci u AN včetně schopnosti měřit vývoj kognitivních změn u AN a schopnosti predikovat konverzi do demence), (ii) UDS nebude pro alzheimerovská centra a jejich pacienty představovat zbytečnou zátěž (neuropsychologická baterie by neměla být delší než 30 minut), (iii) UDS se pokusí co nejvíce zachovat kontinuitu předchozích neunifikovaných vyšetření v alzheimerovských centrech (primárně budou vybírány ty testy, které se v centrech často používají), (iv) UDS se bude překrývat s nástroji jiných iniciativ pro výzkum AN. Vyšetřované domény a příslušné testy vybrané na základě

těchto kritérií jsou uvedeny v tabulce 3 – u všech domén dochází ke zhoršení vlivem AN, všechny zvolené testy ukázaly citlivost vůči AN. Všechna alzheimerovská centra vedle testů vybraných do unifikované baterie navíc používala ještě nějaký test na bázi AVLT (viz kapitola 2.2.3.4), nicméně ve výběru konkrétního testu panovala značná variabilita, a tak namísto unifikace tohoto typu testu bylo vydáno doporučení, aby jednotlivá centra používala test dle svého uvážení. Autoři baterie upozorňují, že testy byly vybírány primárně pro svou senzitivitu vůči AN, nikoliv vůči jiným onemocněním: baterie tak nemusí být příliš široká, aby byla schopna deficitů jiných etiologií zachytit, ani příliš specifická, aby byla schopná jednotlivé etiologie odlišovat. Zároveň upozorňují, že se jedná o *zkrácenou* baterii, která nemůže nahradit komplexní neuropsychologické vyšetření: většina domén je pokryta pouze jedním testem, některé kognitivní domény, jako kupř. vizuospaciální funkce, nejsou pokryty vůbec. V této podobě byla baterie vydána dvakrát (jako UDS 1 a UDS 2), odlišnosti mezi těmito verzemi jsou minimální. (Weintraub et al., 2009). České normy v roce 2018 publikovali Nikolai et al., nicméně všechny použité testy byly do češtiny adaptovány již dříve. Ve velké studii s více než sedmi a půl tisíci probandy bylo potvrzeno, že testy UDS 2 dokážou rozlišovat mezi zdravými seniory, pacienty s MCI a pacienty s demencí u AN (Steenland, Macneil, Bartell & Lah, 2010).

Tabulka 3. Složení neuropsychologické baterie UDS 2 (Weintraub et al., 2009). WAIS: Wechslerova škála inteligence pro dospělé, WMS: Wechslerova škála paměti.

Doména	Test(y)
Hloubka demence	Mini-Mental State Examination (MMSE)
Pozornost	WMS číselný rozsah popředu a pozpátku
Rychlost zpracování informací	WAIS symboly Test cesty A (TMT A)
Exekutivní funkce	Test cesty B (TMT B)
Paměť	WMS Logická paměť – okamžité a oddálené vybavení, pouze první příběh
Jazykové funkce	Sémantická verbální fluence (zvířata a zelenina) Bostonský test pojmenování (BNT), pouze liché položky

## 1.2.1 Testy obsažené v UDS 2

### 1.2.1.1 Mini-Mental State Examination (MMSE)

MMSE byl publikován v roce 1975 Folsteinem, Folstein a McHughem, jedná se o krátký screeningový test kognitivních funkcí. V testu se hodnotí orientace časem a místem, okamžité a oddálené vybavení tří slov z paměti, pozornost pomocí sedmičkového testu (pacient má za

úkol postupně odečítat 7 od 100 a dále od každého výsledku), pojmenování hodinek a tužky, opakování věty, vykonání pokynu, psaní libovolné věty a obkreslování obrazce. České normy publikovali Štěpánková et al. (2015). MMSE je citlivé k hloubce demence, nicméně celkový skóre nedokáže rozlišovat mezi jednotlivými etiologiemi demence (Lezak et al., 2012). V roce 2009 publikoval Mitchell metaanalýzu 39 studií, ve které hodnotil schopnost MMSE detekovat MCI a demenci. Při diagnostice demence byla senzitivita MMSE 76.1 % a specifická 88.6 %, senzitivita a specifická se však lišila v závislosti na tom, v jakém kontextu byl test administrován (paměťové kliniky vs. obecné nemocnice vs. neklinické prostředí). Při diagnostice MCI byla senzitivita a specifická MMSE 62.7 % a 63.3 %, při rozeznávání demence a MCI byla senzitivita a specifická testu 88.7 % a 45.8 %. Systematická review 11 studií zjistila vysokou heterogenitu v odhadu schopnosti MMSE predikovat rozvoj demence Alzheimerova typu u pacientů s MCI – přesnost odhadu se pohybovala od 27 % do 89 % (Arevalo-Rodriguez et al., 2015).

#### 1.2.1.2 WMS číselný rozsah

Úkolem pacienta v testu číselného rozsahu, převzatého z Wechslerovy škály paměti (*Wechsler Memory Scale, WMS*) je opakovat okamžitě po přečtení řady čísel, nejprve ve stejném pořadí, ve kterém byly administrátorem přečteny, ve druhé části testu pak v opačném pořadí, než ve kterém byly přečteny. Jednotlivé řady čísel se postupně prodlužují, takže počáteční položky testu jsou jednodušší než položky pozdější. Číselný rozsah popředu měří schopnost se soustředit a odolat rozptýlení pozornosti, číselný rozsah pozpátku měří pracovní paměť (chápanou jako schopnost udržet informaci v krátkodobé paměti, zatímco je používána k plnění nějakého úkolu), k výkonu nicméně přispívají i zrakové a jazykové kognitivní procesy (Lezak et al., 2012). Ve studii Ruchinskase (2019), který pracoval se vzorkem 1 140 probandů, měli pacienti s demencí Alzheimerova typu v obou částech testu horší výkon než pacienti s amnestickou MCI nebo pacienti s SCD. Pacienty s amnestickou MCI navíc od pacientů s SCD uměl rozlišit třetí subtest, sekvencování, který byl přidán do WAIS IV, ale v UDS 2 není zahrnut. V něm mají pacienti za úkol přečtená čísla seřadit od nejmenšího po největší. Rozdíly mezi amnestickou MCI a demencí u AN byly největší u subtestu sekvencování a nejmenší u číselného rozsahu popředu. (Ruchinskas, 2019).

#### 1.2.1.3 WAIS symboly

V tomto subtestu Wechslerovy inteligenční škály pro dospělé (*Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS*; Černochová et al., 2010) má proband za úkol co nejrychleji do rámečků pod náhodnými číslicemi zapisovat příslušné abstraktní symboly, přičemž každému symbolu

odpovídá specifická číslice. To, která číslice odpovídá kterému symbolu, má proband celou dobu před očima. Test tedy neměří paměť, ale psychomotorické tempo a rychlost zpracovávání informací, zrakové vyhledávání, pohybovou perzistenci, soustředění či vizuomotorickou koordinaci (Lezak et al., 2012). V jedné studii Symboly spolu s oddáleným vybavením v paměťovém testu nejlépe predikovaly konverzi pacientů s MCI do Alzheimerovy demence (Tabert et al., 2006), v jiné studii Symboly spolu s Testy cesty významně predikovaly míru narušení aktivit denního života u pacientů s MCI a s Alzheimerovou demencí (Marshall et al., 2011), v další studii se ukázalo, že Symboly dokážou pacienty s Alzheimerovou demencí odlišit od pacientů s amnestickou MCI a od pacientů s SCD (Tsatali, 2021). Velká francouzská prospektivní studie s 3 675 dobrovolníky ukázala, že zhoršený výkon v Symbolech je spojený s vyšším rizikem rozvoje nejrůznějších neuropsychiatrických syndromů ve stáří: demencí obecně, demencí u AN, Parkinsonovy nemoci, zhoršené schopnosti vykonávat aktivity denního života a deprese (Amieva, Meillon, Proust-Lima & Dartigues, 2019).

#### *1.2.1.4 Test cesty (Trail Making Test, TMT)*

Test cesty má dvě části. V první (TMT A) má pacient za úkol na papíře co nejrychleji jedním tahem spojit rozmístěná čísla od nejmenšího po největší, ve druhé (TMT B) pak má za úkol při spojování střídát čísla s písmeny, která spojuje v abecedním pořadí. V průběhu více než 70 let existence testu vzniklo několik skórovacích systémů, v současnosti se nejčastěji hodnotí prostě čas, který proband potřebuje k dokončení úkolu. Test měří psychomotorické tempo, zrakové vyhledávání, rozdělenou pozornost nebo kognitivní flexibilitu (Lezak et al., 2012). Tím, co přesně TMT měří, se zabývali Sanchez-Cubillo et al. (2009) ve studii se zdravými participanty. Na základě souvislosti s jinými testy autoři tvrdí, že TMT A měří zejm. percepční schopnosti, zatímco TMT B pracovní paměť a kognitivní flexibilitu, po odečtení skóru TMT A od TMT B kontrolujeme pro percepční schopnosti a pracovní paměť, čímž dostaneme dobré měřítko exekutivních funkcí. Jak ukázali kupř. Ashendorf et al. (2008), obě části TMT jsou citlivé k detekci AN: pacienti s MCI jsou pomalejší než zdraví senioři, pacienti s demencí u AN jsou pomalejší než pacienti s MCI.

#### *1.2.1.5 WMS logická paměť*

Při testu Logické paměti, který je převzat z WMS (Jenčová & Černochová, 2011), je probandovi prezentován příběh, který má následně převyprávět: jednou okamžitě po přečtení a jednou po 30 minutách, v UDS 2 je použit pouze první příběh (WMS obsahuje příběhy dva). Existuje několik skórovacích systémů, v UDS 2 se používá původní systém z WMS, v němž je příběh rozdělen do několika položek a za vybavení každé z nich se přičte bod (Lezak et al.,

2012). Vybavení příběhu dokáže odlišit pacienty s Alzheimerovou demencí, s MCI a zdravé seniory, oddálené vybavení pak dokáže odlišit ty, kterým se bude kognitivní výkon zhoršovat od těch, u kterých je stabilizovaný (Park et al., 2017; Rabin et al., 2009). Coutinho et al. (2015) si kladli otázku, jaké kognitivní funkce ovlivňují výkon v Logické paměti: v jejich studii byl výkon v testu nejlépe predikován MMSE (viz kapitola 1.2.1.1), prvními slovy v AVLT (viz kapitola 2.2.3.4) a Slovníkem z WAIS, ve kterém má pacient za úkol vysvětlovat význam různých slov. Autoři z výsledků vyvozují, že Logická paměť je ovlivněna celkovým kognitivním výkonem, epizodickou pamětí a sémantickou pamětí. Metaanalýza Weissbergera et al. (2017) ukázala, že okamžité vybavení příběhu má pro detekci demence u AN senzitivitu 0.71 a specifickost 0.75 (3 studie), oddálené vybavení má na základě metaanalýzy čtyř studií senzitivitu 0.93 a specifickost 0.89. Pro detekci MCI byla senzitivita a specifickost okamžitého vybavení shodně 0.74 (6 studií), senzitivita a specifickost oddáleného vybavení byla 0.74 a 0.79 (8 studií).

#### *1.2.1.6 Sémantická (kategorická) verbální fluence*

Při zkoušce sémantické fluence je úkolem probanda v průběhu jedné minuty vyjmenovat co nejvíce slov spadajících do určité kategorie, v UDS 2 se test administruje dvakrát, jednou pro kategorii zvířat a jednou pro kategorii zeleniny (Weintraub et al., 2009). Metaanalýza 92 studií (Laws, Duncan & Gale, 2010) prokázala, že pacienti s AN jsou v sémantické fluenci v porovnání se zdravými seniory horší, a to signifikantně více než ve fluenci fonemické. Další diskuse verbální fluence (zejm. vztahu fonemické a kategorické fluence) následuje v kapitole 2.2.3.3.

#### *1.2.1.7 Bostonský test pojmenování (Boston Naming Test, BNT)*

Při Bostonském testu pojmenování se pacientovi ukazují obrázky třiceti různých objektů, které má pacient pojmenovat, v UDS 2 jsou zařazeny pouze liché položky (Weintraub et al., 2009). Pokud si pacient nemůže na jméno objektu vzpomenout, poskytne mu administrátor sémantickou nápovědu (např. pojmenuje kategorii, do které objekt spadá) a v případě potřeby i fonemickou nápovědu (řekne hlásku, na kterou název začíná). V UDS 2 je jako skóre BNT započítán počet správných odpovědí bez nápovědy a po sémantické nápovědě. BNT je senzitivní k přítomnosti Alzheimerovy nemoci, u které mají pacienti potíže jak se sémantickou pamětí, tak s vybavováním konkrétních slov (Lezak et al., 2012). To potvrzuje i review Talera a Phillipse (2008): většina zařazených studií našla v testu pojmenování rozdíl mezi zdravými seniory a pacienty s MCI a rozdíl mezi MCI a Alzheimerovou demencí. BNT je nicméně v poslední době podroben kritice: nemá dobré psychometrické vlastnosti včetně konstruktové

validity (Harry & Crowe, 2014) a znevýhodňuje etnické minority (např. Salo, Marceaux, McCoy & Hilsabeck, 2021).

### **1.2.2 Kognitivní profil Alzheimerovy nemoci v UDS 2**

Ritter, Leger, Miller a Banks (2017) porovnali výsledky v testech baterie UDS 2 u pacientů s AN a FTLD, u obou skupin byly diagnózy posmrtně potvrzeny pitvou. Pacienti s AN měli horší výkon v oddáleném vybavení Logické paměti a v TMT B, pacienti s FTLD měli horší výkon v číselném rozsahu pozpátku a sémantické fluenci (zvířata), v ostatních testech nebyl mezi skupinami významný rozdíl. Závěry jsou podle autorů překvapivé, neboť pacienti s FTLD byli horší v jednom měřítku exekutivních funkcí (číselný rozsah pozpátku), ale lepší ve druhém (TMT B). Baterie USD 2 podle autorů nepokrývá celé spektrum exekutivních funkcí (chybí kupř. testy myšlení), což může UDS 2 v důsledku činit nesenzitivní k exekutivním dysfunkcím pacientů s FTLD.

Schopnost neuropsychologického vyšetření rozeznat pacienty s časnou fází AN a FTLD (konkrétně její behaviorální variantou) hodnotili i Reul et al. (2017), použili nicméně jinou baterii než UDS 2. Po aplikaci Bonferroniho korekce byli pacienti s AN horší v MMSE a BNT, testy nezařazené mimo UDS 2 odhalily navíc horší verbální a vizuální učení a poruchy praxe (pantomima a imitace). Mezi pacienty naopak nebyl rozdíl v kopírování obrázku, verbální fluenci, číselném rozsahu pozpátku, TMT B ani TMT A a v sociální kognici.

Pacienty s Alzheimerovou a Parkinsonovou nemocí (PN) ve stadiu MCI porovnávali baterií UDS 2 Besser et al. (2016), diagnóza byla nicméně stanovena klinicky, nikoliv pomocí biomarkerů nebo pitvy. Pacienti s AN měli nižší skóre v MMSE, Logické paměti (okamžitým i oddáleným vybavením) a BNT, v ostatních testech nebyly rozdíly významné. Výzkumníci vyšetřili pacienty znovu po roce a zjistili, že pacienti s AN se více zhoršili v MMSE, obou skórech logické paměti, číselném rozsahu popředu, sémantické fluenci (zelenina), BNT a Symbolech, v ostatních testech nebyl rozdíl ve zhoršení během jednoho roku významný. Autoři studie upozorňují na možné zkreslení výběru: pacienti byli rekrutováni z dobrovolníků studie zaměřené na poruchy paměti, které pro PN nemusejí být typické.

Podobně jako předchozí studie, i článek výzkumníků Ophey et al. (2021) porovnává pacienty s AN a PN ve stadiu MCI, diagnóza byla určena pomocí klinických kritérií a biomarkerů. Pacienti byli vyšetřováni MMSE, BNT, verbální fluencí (zvířata), testem cesty a dalšími testy mimo baterii UDS 2. Pacienti s AN byli horší v BNT a lepší v poměrovém indexu



testů cesty (spočteném jako podíl skóru v TMT B a TMT A), v sémantické fluenci nebyl rozdíl. Z testů mimo UDS 2 vyplývá, že pacienti s AN jsou horší v neverbální i verbální paměti. Autoři zvolili poměrový index testů cesty, protože se podle nich jedná o lepší měřítko kognitivní flexibility (očištěné o vliv psychomotorického tempa).

Hned tři demence porovnávali Park et al. (2011): demenci u AN, demenci u PN a demenci způsobenou nemocí s Lévyho tělísky (LBD). Diagnóza byla určena klinicky (ne pomocí biomarkerů nebo pitvy) a k porovnání kognitivních profilů byla použita baterie odlišná od UDS 2, nicméně obě baterie obsahují MMSE, BNT a číselný rozsah. Pacienti s demencí u DLB byli horší než obě zbývající skupiny v číselném rozsahu pozpátku, v MMSE a BNT nebyl mezi skupinami rozdíl. Pacienti s DLB byli dále v porovnání s pacienty s AN horší v měřítkách exekutivních funkcí, pacienti s AN byli horší než pacienti s PN v měřítku paměti, naopak ve vizuokonstrukčních funkcích nebyl mezi skupinami pozorován rozdíl. Tento překvapivý závěr autoři vysvětlují možným zkreslením výběru a možnou nepřesností diagnózy. Vzorek ve studii byl navíc příliš malý (pouze 10 pacientů s DLB a 17 s PN), což mohlo vést k malé statistické síle.

Z výše uvedených výsledků studií vyplývá, že pacienty s AN by měl v rámci UDS 2 od pacientů s jinými diagnózami dobře rozlišovat test Logické paměti: pokud byl totiž ve studii test zařazen (případně nějaký jiný test verbální paměti), byli v něm pacienti s AN horší. U testů ostatních kognitivních funkcí nejsou závěry studií jednotné.

Dvě studie porovnávaly diskriminační schopnosti testu na bázi Logické paměti a testu na bázi AVLT (viz kapitola 2.2.3.4). První z výzkumů, ve kterém byli pacienti diagnostikováni na základě klinických kritérií, zjistil, že pacienti s AN ve stadiu demence jsou v porovnání s pacienty s FTLD ve stadiu demence horší jak v okamžitém, tak v oddáleném vybavení Logické paměti, v testu na bázi AVLT byli pacienti s AN horší pouze v oddáleném vybavení – autoři to vysvětlují tak, že u Logické paměti mohou být pacienti s FTLD zvýhodněni tím, že jsou informace organizovány do příběhu. Oba skóry v obou testech ale obě skupiny pacientů odlišovaly od zdravých seniorů (Wicklund et al., 2006). Druhá studie porovnávala vedle pacientů s AN a FTLD ve stadiu demence i pacienty s vaskulární demencí a demencí u LBD. Zjistila, že všechny skupiny s výjimkou pacientů s demencí u AN měly v okamžitém vybavení signifikantně horší výkon v testu na bázi AVLT než v testu na bázi Logické paměti, u pacientů s AN nebyl rozdíl mezi oběma testy významný. Podobný vzorec výkonu byl pozorován i u oddáleného vybavení: pouze u pacientů s AN a LBD nebyl rozdíl mezi oběma testy významný,

ostatní skupiny měly významně lepší výsledek v testu na bázi Logické paměti (Perri et al., 2013).

### 1.2.3 UDS 3

Hlavním limitem první a druhé verze baterie je, že testy v nich obsažené nejsou volně dostupné. Při opakovaném vyšetření baterií navíc někteří probandi vykazovali efekt učení (autoři baterie kupř. zmiňují, že někteří pacienti byli schopni příběh z Logické paměti převyprávět zpaměti ještě před tím, než jim jej administrátor přečetl). Ze zkušeností s baterií UDS 2 rovněž vyplynulo, že baterie není dostatečně citlivá na nejranější klinické fáze AN, baterie UDS 2 rovněž postrádá test vizuospeciálních funkcí, jejichž deteriorace může být v popředí jak u nemoci s Lévyho tělísky, tak u některých forem AN (viz kapitola 1.1.2), a test neverbální paměti. Z těchto důvodů byla vytvořena třetí verze baterie, která doznala značných změn. Všechny testy v třetí verzi baterie jsou volně dostupné a byly vybírány tak, aby byla zaručena co nejvyšší kontinuita s UDS 2 – testy v obou bateriích většinou fungují na podobném principu, byly navíc provedeny studie, na základě kterých lze výsledek jedné baterie zobrazit do výsledku baterie druhé (Weintraub et al., 2018).

Třetí verze UDS byla ve Spojených státech amerických implementována v roce 2015, do českého prostředí zatím adaptována nebyla. Změny oproti verzi druhé jsou následující. MMSE bylo nahrazeno Montrealským kognitivním testem (*Montreal Cognitive Assessment*, MoCA), který je obtížnější, a tudíž citlivější i v ranějších fázích onemocnění, v porovnání s MMSE má rovněž větší senzitivitu a specificitu a méně často u něj dochází k efektům stropu a podlahy (je tedy využitelný u širšího rozsahu potíží). Logická paměť byla nahrazena Craftovým příběhem: Craft vytvořil několik verzí příběhu, z nichž byl vybrán ten, který vykazoval největší souvislost s Logickou pamětí a který je svým obsahem použitelný u rozličných skupin lidí. BNT, který byl vytvořen v kulturně specifickém prostředí Nové Anglie, byl nahrazen Vícejazyčným testem pojmenování (*Multilingual Naming Test*, MINT), který je vhodnější pro mezikulturní použití. WMS číselný rozsah byl nahrazen testem na stejném principu, který se liší jen konkrétními použitými čísly. WAIS symboly byly z baterie odstraněny, Testy cesty byly naopak zachovány beze změny. Zcela nově byla zařazena Bensonova figura, test podobný Reyově figuře (viz kapitola 3.3.4), který hodnotí vizuospeciální dovednosti a neverbální paměť (Weintraub et al., 2018). Ani ve třetí verzi UDS se neobjevil test na bázi AVLT, jednak pro to, že většina takových testů není volně dostupná, a jednak protože mezi jednotlivými centry stále panovala velká

heterogenita ve volbě konkrétních testů – unifikace by tak (stejně jako v případě UDS 2) znamenala podle autorů baterie pro centra zbytečnou zátěž (Besser et al., 2018).

Vzhledem k tomu, že se základní baterie UDS 3 stále soustředí na typické kognitivní symptomy Alzheimerovy nemoci (Weintraub et al., 2018), bylo v rámci UDS 3 vyvinuto několik doplňkových modulů pro vyšetření pacientů s jinou než alzheimerovskou patologií: modul pro nemoc s Lévyho tělísky, pro frontotemporální lobární degeneraci a pro Downův syndrom, jemuž se tato práce nevěnuje.

Modul pro diagnostiku nemoci s Lévyho tělísky (LBD modul) obsahuje baterii dvou testů a další doplňky základního UDS 3, kupř. několik posuzovacích škál (např. škálu hodnotící neuropsychiatrické symptomy nebo dotazník hodnotící parasomnie). Neuropsychologickou baterii LBD modulu tvoří Test zrychlené pozornosti (obdobá Stroopova testu, viz kapitola 2.2.3.2) a Test šumu a pareidolií, v němž má pacient za úkol v abstraktních černo-bílých skvrnách hledat obličej (Rahman-Filipiak et al., 2022). Schopnost UDS 3 rozšířeného o LBD modul rozeznat AN od nemoci s Lévyho tělísky posuzovali Galvin et al. (2020). U pacientů s demencí byly v neuropsychologické baterii pozorovány rozdíly v TMT A (pacienti s LBD byli pomalejší), MINTu (pacienti s AN získali méně bodů), paměťovém testu Hopkins Verbal Learning test, který byl použit místo Craftova příběhu a který funguje na podomném principu jako AVLT (viz kapitola 2.2.3.4) – pacienti s AN byli horší v oddáleném vybavení a v rekognici – a konečně v Testu šumu a pareidolií (v něm si vedli hůře pacienti s LBD). Pacienti s MCI se v neuropsychologické baterii lišili v obou verzích TMT (pacienti s LBD byli pomalejší) a v Testu šumu a pareidolií (pacienti s LBD byli horší). Autoři však nereportují rozdíly v ostatních testech neuropsychologické baterie u pacientů s MCI, autoři rovněž do studie nezahrnuli Test zrychlené pozornosti.

Závěry Galvina et al. (2020) podpořili Rahman-Filipiak et al. (2022), kteří do studie zahrnuli i Test zrychlené pozornosti, ale na druhou stranu netestovali testy v základní UDS 3 baterii. Pacienti s demencí se lišili v obou testech (pacienti s LBD měli v obou horší výkon než pacienti s AN). Pacienti s MCI byli rozděleni na pacienty s amnestickou a neamnestickou formou MCI, tyto skupiny pacientů od sebe testy rozeznat nedokázaly, Test šumu a pareidolií navíc nediskriminoval pacienty MCI od zdravých kontrol. Z této studie tedy vyplývá, že se LBD modul hodí spíše pro pacienty s demencí než s MCI.

Modul pro diagnostiku frontotemporální lobární degenerace (FTLD modul) sestává z Testu čtení slov (Word Reading Test), který je podobný NARTu (viz kapitola 2.2.3.1), testu čtení vět a opakování vět (pacient má za úkol prostě přečíst nebo zopakovat dané věty), testu pojmenovávání podstatných jmen a sloves (pacient má za úkol pojmenovat předmět nebo akci na obrázku) a testů sémantických dovedností (v jednom má pacient za úkol vybrat ze čtyř kreseb zobrazujících sémanticky příbuzné objekty tu kresbu, která odpovídá danému slovu, ve druhém má vybrat dvojici kreseb, které se k sobě sémanticky hodí) (Rascovsky et al., 2015). Vedle neuropsychologické baterie má FTLD modul i další části, např. *Behavior Inhibition Scale* (Gefen et al., 2020).

Studie Gefena et al. (2020) ukázala, že pacienti, u kterých se frontotemporální demence projevuje primární progresivní afázií (PPA), jsou ve všech testech FTLD modulu horší v porovnání s pacienty, u kterých se demence projevuje v behaviorální variantě (bvFTLD). Pacienti s oběma typy frontotemporální demence skórovali ve všech testech FTLD modulu hůře než zdraví senioři (s výjimkou četby pravidelných slov v Testu čtení slov u pacientů s bvFTLD). Podobnou studii provedli i Staffaroni et al. (2021), kteří navíc porovnávali i různé formy primární progresivní afázie: logopenickou variantu, sémantickou variantu a nonfluentní variantu. Staffaroni et al. (2021) replikovali zjištění, že pacienti s PPA mají v baterii obecně horší výkon v porovnání s pacienty s bvFTLD a navíc zjistili, že pacienty se sémantickou variantou PPA dobře diskriminují zejm. testy pojmenovávání sloves a MINT (ve kterých si vedou hůře než pacienti s jinými formami PPA), pacienty s nonfluentní variantou PPA sémantická fluence (ve které si vedou hůře než ostatní skupiny pacientů) a pacienty s logopenickou variantou PPA číselný rozsah popředu (ve kterém jsou opět nejhorší v porovnání s ostatními skupinami).

V základní UDS 3 baterii mezi pacienty s AN a behaviorální variantou FTLD diskriminují fonemická fluence (pacienti s FTLD si vedou hůře) a oddálené vybavení Bensonovy figury (pacienti s FTLD si vedou lépe), jiné testy ze základní UDS 3 baterie ovšem autoři neporovnávali (Rascovsky et al., 2015).

## 2. EMPIRICKÁ ČÁST

### 2.1 Výzkumný záměr

Cílem empirické části této diplomové práce je pomocí explorativních statistických metod navrhnout model, který by byl na základě vyšetření baterií UDS 2 schopný odhadnout pravděpodobnost, že je u daného pacienta za přítomnosti MCI zodpovědná Alzheimerova nemoc. Takový model tedy bude popisovat specifický kognitivní profil pacientů s AN v testech obsažených v UDS 2. Jak nicméně vyplývá z kapitoly 1.1, různé definice AN se vzájemně liší. V empirické části této práce jsou použita biomarkerová diagnostická kritéria od Jacka et al. (2018), viz kapitola 1.1. Druhým cílem je posoudit, zdali je samotné vyšetření neuropsychologickou baterií UDS 2 pro určení etiologie MCI postačující, nebo zda se přesnost určení diagnózy výrazně zvýší, pokud vezmeme v potaz i výsledky dalších neuropsychologických testů.

Vzhledem k explorativní povaze práce nemá smysl stanovovat konkrétní hypotézy. Na základě teoretické části práce však lze předpokládat, že mezi pacienty s AN a bez AN budou dobře diskriminovat zejména paměťové testy (v případě UDS 2 tedy Logická paměť, viz kapitoly 1.1.1 a 1.2.2). Protože sami autoři UDS 2 o baterii tvrdí, že se jedná o baterii *zkrácenou*, která nenahrazuje komplexní neuropsychologické vyšetření (Weintraub et al., 2009; viz kapitola 1.2), lze se domnívat, že vyšetření dalšími testy přesnost určení etiologie zvýší.

## 2.2 Metody

### 2.2.1 Vzorek a demografie

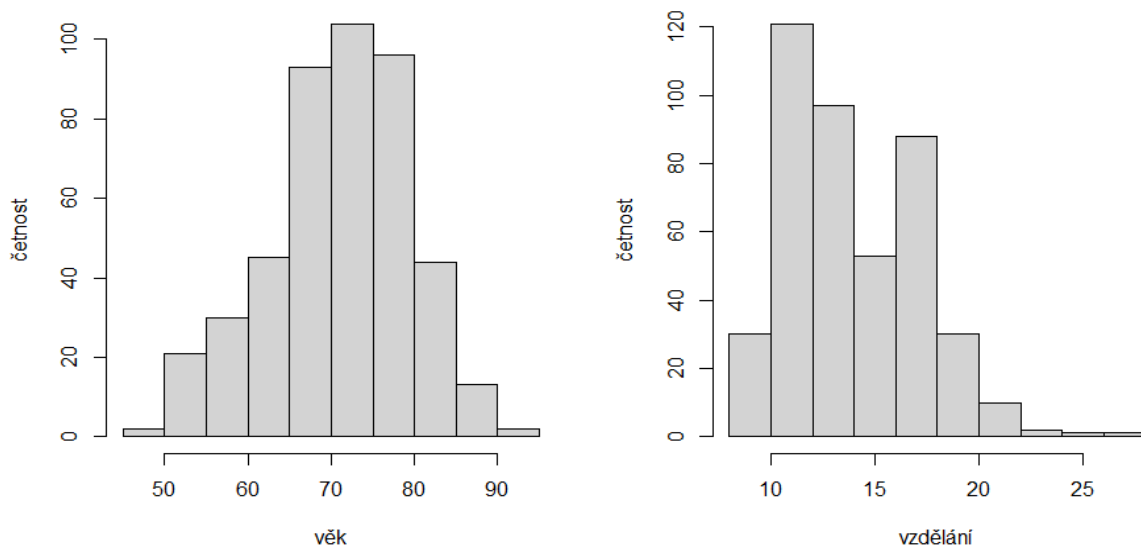
Vzorek byl vybrán z dobrovolníků České studie stárnutí mozku (Czech Brain Aging Study, CBAS), která je zaštitěná Fakultní nemocnicí v Motole a Fakultní nemocnicí u sv. Anny v Brně. CBAS je prospektivní studie, první svého druhu ve střední a východní Evropě, mezi jejíž cíle patří zejména identifikovat faktory, které přispívají k rozvoji demence, a rozvíjet nové metody včasné diagnostiky kognitivních problémů ve stáří. Studie se účastní lidé starší 55 let, do současné analýzy byli ale zahrnuti i pacienti mladší (nejmladšímu bylo 49 let). Dobrovolníci jsou pravidelně vyšetřováni zobrazovacími a neuropsychologickými metodami, u některých z nich navíc proběhlo vyšetření biomarkerů a prostorové orientace. Kritéria pro nezařazení do studie jsou: demence, symptomy těžké depresivní epizody, diagnostikované neurologické nebo

psychiatrické onemocnění, diagnostikované onemocnění, které potenciálně může způsobovat kognitivní potíže, a nedávné proděláné cévní mozkové příhody. Všichni dobrovolníci podepsali informovaný souhlas se svou účastí (Sheardová et al., 2019).

V rámci této diplomové práce byla analyzována data sebraná od těch participantů, u kterých došlo k vyšetření biomarkerů (viz kapitola 2.2.2) a kterým byla na základě neuropsychologického vyšetření diagnostikována mírná kognitivní porucha (byli tedy vyloučeni probandi bez kognitivního deficitu). Pro stanovení MCI byla použita kritéria podle Albert et al. (2011) kromě vyloučení pacientů s MCI jiné než alzheimerovské etiologie (viz kapitola 1.1.3). Tato diagnostická kritéria MCI jsou v souladu s kritérii pro diagnostiku mírné neurokognitivní poruchy podle MKN 11 (viz kapitola 1.1).

Neuropsychologická vyšetření zařazených probandů probíhala v letech 2005 až 2021. Celkový rozsah výběru dosáhl  $N = 190$  probandů, z toho bylo 86 (45.3 %) mužů. Průměrný věk probandů byl  $M = 69.7$  let, směrodatná odchylka  $SD = 8.1$  let, medián  $Mdn = 70.0$  let. Průměrná délka vzdělání činila  $M = 14.4$  let, směrodatná odchylka  $SD = 3.1$  let, medián  $Mdn = 14.0$  let. Demografické údaje jsou zobrazeny na grafu 2.

Graf 2. Histogram věku a počtu let vzdělání probandů.



## 2.2.2 Vyšetření biomarkerů a stanovení diagnózy

Pro určení, zdali pacient trpí Alzheimerovou nemocí či nikoliv, byla použita kritéria podle Jacka et al. (2018), viz kapitola 1.1. Pacienti tak byli rozděleni do několika skupin:

1. Pacienti na alzheimerovském kontinuu: všichni pacienti, kteří měli pozitivní biomarkery amyloidu  $\beta$ .
  - a. Pacienti s Alzheimerovou nemocí: pacienti, kteří měli pozitivní jak biomarkery amyloidu  $\beta$ , tak proteinu  $\tau$ .
  - b. Pacienti s alzheimerovskou patologickou změnou: pacienti, kteří měli pozitivní biomarkery amyloidu  $\beta$ , ale negativní biomarkery fosforylovaného proteinu  $\tau$ . Podle Jacka et al. (2018) deficit u těchto pacientů může být způsoben komorbiditou s jiným onemocněním.
2. Pacienti mimo alzheimerovské kontinuum: pacienti, kteří nemají pozitivní biomarker amyloidu  $\beta$ , a kognitivní deficit je u nich tedy způsoben jiným onemocněním.

U většiny zařazených probandů ( $n = 148$ , 77.9 %) proběhlo stanovení biomarkerů amyloidu  $\beta$  rozborem mozkomíšního moku, u zbylých probandů byla pravděpodobná etiologie kognitivního deficitu určena na základě vyšetření biomarkerů amyloidu  $\beta$  pomocí pozitronové emisní tomografie (PET). Mezi zmíněných 148 účastníků, u kterých byla etiologie určena pomocí rozboru mozkomíšního moku, jsou zařazeni i účastníci, u kterých proběhlo jak vyšetření moku, tak vyšetření PET – rozbor moku je totiž metoda senzitivnější, a to zejména v počátečních stádiích onemocnění (Blennow et al., 2015). V CBAS je jako cutoff pro přítomnost alzheimerovské patofyziologie při vyšetření moku použita hodnota amyloidu  $\beta_{1-42}$  620 ng/l, koncentrace pod touto hranicí značí přítomnost alzheimerovských patofyziologických procesů.

Co se rozlišení alzheimerovské patologické změny a Alzheimerovy nemoci týče, z podobných důvodů jako u vyšetření amyloidu  $\beta$  bylo v případě neshody mezi vyšetřením mozkomíšního moku a vyšetřením PET rozhodnuto podle výsledku vyšetření mozkomíšního moku. V CBAS je za cutoff považována hodnota fosforylovaného proteinu  $\tau$  61 ng/l, koncentrace nad touto hranicí značí přítomnost alzheimerovských procesů. Vztah mezi biomarkery ukazuje tabulka 4.

Tabulka 4. Kontingenční tabulka positivity a negativity jednotlivých biomarkerů.

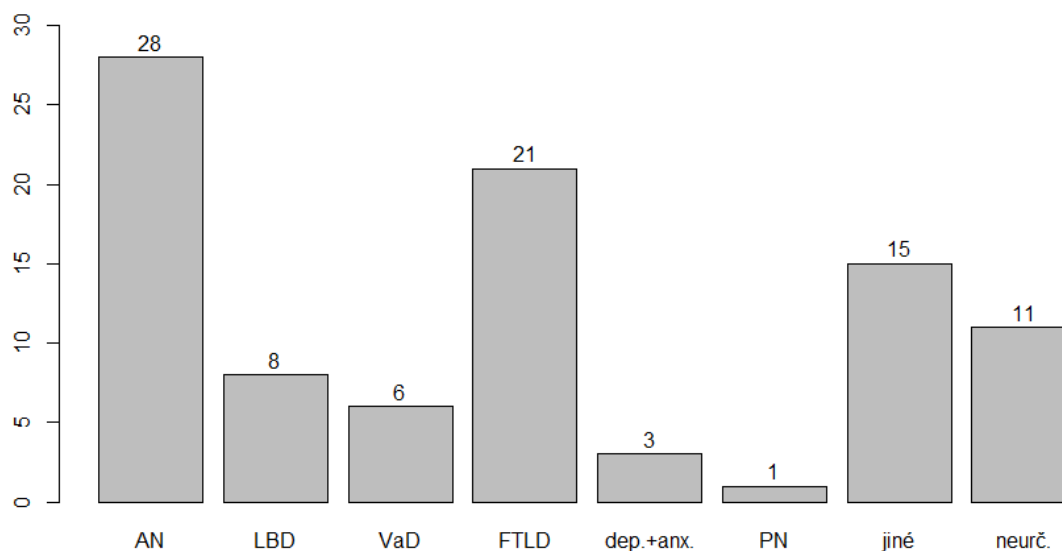
	<b>Pozitivní amyloid <math>\beta</math></b>	<b>Negativní amyloid <math>\beta</math></b>	<b>Celkem</b>
<b>Pozitivní protein <math>\tau</math></b>	62	13	75
<b>Negativní protein <math>\tau</math></b>	34	39	73
<b>Nevyšetřený protein <math>\tau</math></b>	19	23	42
<b>Celkem</b>	115	75	190

Analýza dat byla provedena dvakrát. Jednou při rozdělení pacientů na ty na alzheimerovském kontinuu ( $n = 115$ , 60.5 %) a na ty mimo alzheimerovské kontinuum ( $n = 75$ , 39.5 %), tedy na ty s pozitivními, resp. negativními biomarkery amyloidu  $\beta$  nehledě na biomarkery fosforylovaného proteinu  $\tau$ . Při druhé analýze byli vyloučeni pacienti, kteří sice byli na alzheimerovském kontinuu (tedy měli pozitivní biomarker amyloidu  $\beta$ ), ale měli buď nevyšetřené nebo negativní biomarkery fosforylovaného proteinu  $\tau$  ( $n = 53$ , 27.9 %). U první skupiny je podle Jacka et al. (2018) pravděpodobný souběh s jinými než alzheimerovskými patofyziologickými procesy, u druhé pak tento souběh nelze vyhodnotit. V analýze tak zůstali pouze pacienti s oběma pozitivními biomarkery ( $n = 62$ , 32.6 %) a nebo s negativním biomarkerem amyloidu  $\beta$  nehledě na výsledek vyšetření biomarkeru fosforylovaného proteinu  $\tau$  ( $n = 75$ , 39.5 %).



V grafu 3 jsou uvedeny diagnózy pacientů mimo alzheimerovské kontinuum. Součet je vyšší než počet těchto pacientů, protože u některých pacientů mohlo dojít k souběhu vícero diagnóz. Z grafu je patrné, že někteří pacienti byli diagnostikováni s AN i přes to, že neměli pozitivní biomarkery amyloidu  $\beta$ .

Graf 3. Četnost diagnóz pacientů s negativními biomarkery amyloidu  $\beta$ .



Welchův t test nenaznačuje, že by se pacienti s pozitivními a negativními biomarkery amyloidu  $\beta$  výrazně lišili svým věkem, úrovní premorbidní inteligence měřenou pomocí CRT (viz sekce 2.2.3.1), depresivitou měřenou pomocí Geriatrické škály deprese (Heissler, Červenková, Kopeček & Georgi, 2020) či mírou úzkostnosti měřenou Beckovou škálou úzkosti (Kamarádová et al., 2016) – viz tabulka 5. Není rovněž důvod se domnívat, že by se obě skupiny pacientů lišily pohlavím ( $\chi^2(1) = 0.099, p = 0.754, V = 0.023$ ). Jak je vidět v tabulce 6, rozdíly se nestanou významnými ani po vyloučení pacientů na alzheimerovském kontinuu s negativními či nevyšetřenými biomarkery proteinu  $\tau$ , a to ani v případě pohlaví ( $\chi^2(1) = 0.876, p = 0.349, V = 0.080$ ).

Tabulka 5. Porovnání demografických proměnných pacientů s pozitivními a negativními biomarkery amyloidu  $\beta$ .

	Welchovo t	df	p	Cohenovo d
Vzdělání	0.246	146.8	0.806	0.0372
GDS 15	0.352	172.7	0.725	0.0519
BAI	-0.880	115.7	0.381	-0.1426
Věk	1.155	130.4	0.250	0.1759
CRT	-0.562	86.7	0.575	-0.1037

Tabulka 6. Porovnání demografických proměnných pacientů s pozitivními a negativními biomarkery amyloidu  $\beta$  po vyloučení pacientů s možnou komorbiditou podle Jacka et al. (2018).

	Welchovo t	df	p	Cohenovo d
Věk	0.464	134.5	0.643	0.0787
CRT	-0.881	88.7	0.381	-0.1817
GDS 15	-0.379	123.7	0.705	-0.0656
BAI	-1.197	117.4	0.234	-0.2172
Vzdělání	0.437	129.9	0.663	0.0755

## 2.2.3 Neuropsychologická diagnostika

Všichni pacienti byli vyšetřeni baterií UDS 2 (viz kapitola 1.2). Kromě té procházejí probandí v CBAS ještě následujícími neuropsychologickými zkouškami.

### 2.2.3.1 Český test čtení slov (Czech Reading Test, CRT)

Český test čtení slov (Krámská, 2014) je adaptací National Reading Test (NART; Nelson & Willison, 1982), jehož cílem je odhadnout premorbidní úroveň intelektu. NART sestává z 50 nepravidelných slov, hrubý skóre je tvořen počtem nesprávně přečtených slov, tento počet lze následně převést na odhad IQ. Test dobře odhaduje premorbidní inteligenci, neboť u pacientů s demencí není schopnost čtení nepravidelných slov (na rozdíl od dalších kognitivních funkcí) příliš narušena a schopnost číst pak koreluje s IQ (Nelson & Willison, 1982). V novějších studiích se ukazuje, že výkon v NART koreluje i s v současnosti užívanými revizemi standardních testů inteligence, jako je např. WAIS IV (Bright et al., 2016). Česká adaptace byla vytvořena Krámskou, která rovněž provedla základní ověření validity (2015).

### 2.2.3.2 Pražská verze Stroopova testu (Prague Stroop Test, PST)

PST je českou adaptací krátké verze Victoria Stroop Testu (Troyer, Leach & Strauss, 2006), který měří kognitivní inhibici a příbuzné konstrukty jako psychomotorické tempo nebo

pozornost. Test sestává ze tří částí: proband má za úkol postupně číst černobíle vytištěné názvy barev (slovní úloha), pojmenovávat barvy barevně vytištěných puntíků (barvová úloha) a pojmenovávat barvy barevně vytištěných názvů barev, které se ovšem liší od barvy použitého inkoustu (inkongruentní úloha). U Stroopova testu lze měřit počet chyb nebo časy potřebné k dokončení jednotlivých úloh, případně použít index odvozený z těchto časů – používá se např. čas potřebný k dokončení inkongruentní úlohy vydělený časem potřebným k pojmenování barev puntíků či rozdíl těchto časů. Test do českého prostředí převedli Bezdíček et al. (2015), kteří rovněž poskytli normativní a validační studii. Z té vyplývá, že PST je vhodnou zkouškou pro záchyt MCI u Parkinsonovy nemoci a že různé skóry jsou vhodné k měření různých konstruktů (konkrétně čas potřebný k dokončení barvové a slovní úlohy měří spíše pozornost a čas potřebný k dokončení inkongruentní úlohy a počet chyb v inkongruentní úloze měří spíše kognitivní inhibici).

Vhodnost užití Stroopova testu u pacientů s AN zkoumali v metaanalýze osmnácti studií Ben-David, Tewari, Shakuf a Van Lieshout (2014). Z metaanalýzy vyplývá, že pacienti s AN mají ve Stroopově testu výrazně horší výkon v porovnání se zdravými seniory. Autoři rovněž zjišťovali, čím je tento rozdíl způsobený: z jimi analyzovaných studií vyplývá, že horší výkon pacientů s AN nelze přisuzovat pouze specifickému zhoršení pozornosti a schopnosti kognitivní inhibice v důsledku AN, ale i obecnému zpomalení kognitivního zpracování (které je nespecifické pro pozornost či kognitivní inhibici a shodné pro všechny kognitivní domény) a zhoršené schopnosti rozpoznávat barvy. Pro kontrolu obecného zpomalení kognitivního zpracování lze podle autorů použít kupř. odvozené poměrové indexy (viz předchozí odstavec), pro kontrolu zhoršené schopnosti rozpoznávat barvy lze použít alternativy Stroopova testu, které spoléhají na jiné než barevné vnímání, např. „číselný“ Stroopův test (Girelli, Sandrini, Cappa & Butterworth, 2001). Z výše diskutovaných důvodů byl v analýze použit čas potřebný k dokončení inkongruentní úlohy vydělený časem potřebným k dokončení barvové úlohy (poměrový Stroop index).

### 2.2.3.3 *Fonemická verbální fluence*

Při zkoušce fonemické verbální fluence má proband za úkol třikrát vyjmenovat během jedné minuty co nejvíce slov, která začínají určitým písmenem (pokaždé jiným), výsledný skóre představuje celkový počet slov vyjmenovaných probandem během všech tří minut. Existují i alternativní způsoby skórování, např. počet přechodů mezi sémantickými kategoriemi, z nichž proband slova vyjmenovává (Mueller et al., 2015). České normy pro písmena *K*, *P* a *S* představili Nikolai et al. (2015). Fonemickou verbální fluenci lze užít k diagnostice

exekutivních funkcí (divergentní myšlení, systematické prohledávání zadané kategorie, pracovní paměť na již řečené, inhibice odpovědí odporujících zadání apod.), psychomotorického tempa a řečových funkcí (Nikolai et al., 2015; Mueller et al., 2015).

Metaanalýza 153 studií od Henryho, Crawforda a Phillipse (2004) ukázala, že pacienti s Alzheimerovou demencí jsou ve fonemické fluenci horší než zdraví senioři. Fonemická fluence je citlivá i v počátečních stádiích AN – u mladších pacientů a pacientů s MCI (Mueller et al., 2015). Fonemická fluence může být v kombinaci se sémantickou fluencí užitečným diagnostickým nástrojem AN: zatímco zdraví senioři se rychleji zhoršují ve fonemické fluenci v porovnání se sémantickou, u pacientů s AN je tomu naopak, pomocí této diskrepance pak lze i predikovat rozvoj Alzheimerovy demence u pacientů s MCI (Vaughan, Coen, Kenny & Lawlor, 2018). Že za spolehlivý prediktor rozvoje Alzheimerovy demence u pacientů s MCI lze diskrepanci mezi výkonem ve fonemické a sémantické fluenci považovat (na rozdíl od samostatných výkonů v obou fluencích zvlášť), potvrzují v prospektivní studii i Marra et al. (2021). Autoři své zjištění vysvětlují tak, že pokud od sémantické fluence odečteme výkon ve fonemické, kontrolujeme částečně pro vliv exekutivních funkcí na výkon (které se propisují jak do fonemické, tak do sémantické fluence) a více vynikne vliv poškození sémantické paměti (která ovlivňuje pouze výkon v sémantické fluenci) – právě zhoršování sémantické paměti je pak typické pro počínající AN.

Diskriminační sílu diskrepančního skóru potvrzují i Rascovsky et al. (2007). V jejich studii byli pacienti s pitevně potvrzenou AN horší v sémantické fluenci než ve fonemické, pacienti u pacientů s pitevně potvrzenou FTLD nebyl rozdíl významný. U pacientů s behaviorální variantou FTLD rozdíl významný byl, ale v opačném směru: byli lepší v sémantické fluenci. Z regresního modelu Rascovské et al. (2007) pak vyplývá, že se diskrepance s progresí onemocnění zvětšuje. Autoři rozdíl vysvětlují tím, že zatímco u pacientů s FTLD se díky poruchám exekutivních funkcí zhoršuje výkon v obou fluencích stejně (zdraví senioři jsou rovněž lepší v sémantické fluenci), u pacientů s AN se k exekutivní dysfunkci přidává ještě porucha sémantické paměti, která se projevuje pouze v sémantické fluenci. Sémantické dysfunkce jsou typické i pro sémantickou variantu FTLD, pacienty s touto variantou od pacientů s AN se ve studii diskrepančním skórem oddělit nepodařilo. Z těchto důvodů je v analýze použit diskrepanční skór spočítaný jako rozdíl mezi celkovým počtem vyjmenovaných slov v obou fluencích. Metaanalýza 50 studií nicméně schopnost diskrepance rozeznat AN nepotvrdila (Laws, Duncan & Gale, 2010).

#### 2.2.3.4 Testy epizodické paměti

Pacienti byli vyšetřeni Reyovým auditivním testem učení (AVLT), testem 16 slov, Reyovou-Osterreithovou komplexní figurou (ROCF) a Krátkým testem zrakově-prostorové paměti (BVMTR), které lze pokládat za testy epizodické paměti (Nikolai & Bezdíček, 2018). V testu AVLT se pacientům pětkrát čte seznam slov (pokusy 1 až 5), který mají za úkol pokaždé zopakovat, následně se pacientovi přečte jiný seznam slov, který má pacient zopakovat (pokus B), načež má pacient znovu zopakovat původní seznam slov (pokus 6) a nakonec je po půl hodině znovu požádán o vybavení původního seznamu (oddálené vybavení); normativní studii testu pro českou seniorskou populaci provedli Frydrychová, Kopeček, Bezdíček a Štěpánková Georgi (2018). Podle review Lezak et al. (2012) je pro AN typické selhávání v oddáleném vybavení, vysokým počtem intruzí, špatným výkonem v šestém pokusu, review Frydrychové a Georgi (2019) přidává ještě plochou křivku učení (tedy minimální rozdíly v počtu vybavených slov v jednotlivých pokusech), výskyt konfabulací, chyby v rekognici. Křivka učení nebyla do analýzy zahrnuta kvůli nedostatku dat, viz kapitola 2.2.4.1, proto byl jako náhrada použit rozdíl v počtu zapamatovaných slov mezi prvním a pátým pokusem.

Reyovu figuru má proband za úkol nejprve obkreslit, poté ihned nakreslit z paměti a nakonec znovu nakreslit z paměti po 25 minutách; normativní studie pro české seniory je dostupná díky Drozdové, Štěpánkové, Lukavskému, Bezdíčkoví a Kopečkovi (2015). Jak kopie, tak oddálená reprodukce jsou citlivé na změny v důsledku AN, a to i v počátečních stádiích nemoci (Tippet & Black, 2008; Kasai et al., 2006).

Při administraci BVMTR jsou probandovi nejprve ukázány abstraktní obrazce, následně je proband požádán o jejich nakreslení z paměti, tato procedura se následně dvakrát opakuje. Po 25 minutách je pak proband požádán, aby obrazce nakreslil z paměti znovu; normativní data pro českou populaci jsou od Havlíka et al. (2020). V porovnání s pacienty s nemocí s Lévyho tělísky podávají pacienti s AN horší výkon v úloze s oddáleným vybavením, v porovnání se zdravou populací pak mají pacienti s AN navíc poškozenou ještě schopnost učení měřenou jako rozdíl mezi skóry v prvním a ve třetím pokusu (McLaughlin, Chang & Malloy, 2012).

Test 16 slov je dle review Lezak et al. (2012) citlivým nástrojem pro diagnostiku Alzheimerovy nemoci, a to i v časných stádiích nemoci. Při testu jsou probandovi prezentovány obrázky, přičemž administrátor vždy určí nadřazenou kategorii, do které objekt na obrázku spadá (např. u obrázku hroznů řekne: „Zde vidíte ovoce.“) a následně požádá probanda, aby objekt pojmenoval. Po prezentaci všech obrázků má proband za úkol vybavit si prezentované

podněty, po fázi volného vybavování administrátor probandovi s vybavováním pomůže připomenutím nadřazené kategorie daného objektu (např. řekne: „Bylo tam ovoce. Co to bylo?“). Administrátor tak ovlivňuje proces ukládání do paměti i proces vybavování, neboť probandovi nabízí vodítka. Validační studii na českém vzorku publikovala Urbanová et al. (2014), z té vyplývá, že test 16 slov dokáže rozlišovat mezi pacienty s AN, s behaviorální formou frontotemporální degenerace a zdravými kontrolami; nejlepší diagnostickou schopnost prokázal celkový skóre (součet vybavených podnětů při volném vybavování a při vybavování s nápovědou).

#### 2.2.3.5 Test hodin (*Clock Drawing Test, CLK*)

Při testu hodin má proband za úkol nakreslit ciferník, vepsat do něj všechna čísla a ručičky tak, aby ukazovaly 11 hodin a 10 minut (případně jiný čas). Pro úspěch v testu hodin je třeba zapojení celé řady kognitivních funkcí včetně vizuokonstrukčních funkcí, recepce jazyka, znalosti čísel, pracovní paměti, exekutivních funkcí nebo časové orientace – test se tak často využívá jako rychlý screening kognice, nevýhodou testu je však nemalé množství různých skórovacích systémů (Lezak et al., 2012). V CBAS byl použit skórovací systém od Cohena, Ricci, Kibby a Edmonds (2000), pro který byly vytvořeny české normy Mazancovou, Nikolaiem, Štěpánkovou, Kopečkem a Bezdíčkem (2016).

Test hodin je citlivý k detekci kognitivního deficitu různých příčin včetně AN, Parkinsonovy nemoci a vaskulární demence (Allone et al., 2018). Reiner, Eichler, Hertel, Hoffmann a Thyrian (2018) nicméně poukazují na velmi nízkou specifitu testu (pouze 45.6 %) a na odlišné fungování testu v závislosti na pohlaví a věku (test znevýhodňuje ženy a starší pacienty).

#### 2.2.3.6 *WAIS Podobnosti*

Podobnosti jsou subtestem WAIS, ve kterém probandovi administrátor představuje dvojice slov a probandovým úkolem je pro obě slova najít nadřazený pojem, test má měřit abstraktní myšlení a schopnost vytvářet pojmy (Lezak et al., 2012). V prospektivní studii se ukázalo, že Podobnosti nepredikují rozvoj Alzheimerovy demence u pacientů s MCI (Mura et al., 2013).

### 2.2.4 Analýza dat

Data byla analyzována pomocí statistických programů *R* (R Core Team, 2021) a *jamovi* (The jamovi project, 2021). Příslušnost probanda do skupiny pacientů s AN, nebo bez AN byla

modelována pomocí binomické logistické regrese, která umožňuje predikovat pravděpodobnost hodnoty binární proměnné (diagnóza) z jiných proměnných (neuropsychologické testy). Při hodnocení kvality modelů byly využity chí kvadrát test a *receiving operating characteristic* (ROC), která hodnotí schopnost modelu zařadit pozorování do jedné ze dvou skupin. Veškeré statistické testy byly provedeny na hladině významnosti  $\alpha = 0.05$ .

Explorace vhodných modelů byla provedena pomocí algoritmu postupné regrese (*stepwise regression*), při kterém je v každém kroku vyhodnoceno, jak se přidáním či odstraněním některé proměnné změní Akaikeovo informační kritérium (AIC). To je vhodné pro vzájemné porovnávání modelů mezi sebou a jeho výhodou je, že kromě míry fitu modelu zohledňuje i jeho jednoduchost. Po zhodnocení změny AIC je do modelu přidána ta proměnná, jejíž zařazení zaručí největší snížení AIC (nižší hodnoty AIC značí lepší model), případně je odstraněna ta proměnná, jejíž vyřazení zaručí největší snížení AIC. Celý proces se opakuje, dokud nedostaneme model, u kterého by jakákoliv změna (přidání či odebrání jakékoliv proměnné) vedla ke zvýšení AIC.

#### 2.2.4.1 Chybějící data

Ne všichni účastníci byli řádně vyšetřeni všemi neuropsychologickými testy, a to ze dvou hlavních důvodů: (i) v průběhu času se měnila podoba baterie užívané v CBAS a (ii) někteří pacienti dané úlohy nebyli schopni řešit. Z analýzy byly vyřazeny ty testy, které nebyly administrovány více jak polovině účastníků: testy vizuální reprodukce a doplňování obrázků, superoddálná administrace testu Logické paměti a AVLT a subtest kostky z WAIS III. Vzhledem k tomu, že testy nejsou zařazeny do analýzy, nejsou zmíněny ani v sekci 2.2.3. Údaje od více jak poloviny účastníků pak chybí i o křivce učení u AVLT a u některých skóreů testu 16 slov, ani tyto proměnné nejsou do analýzy zařazeny.

Data chybějící z druhého důvodu (neschopnost pacienta úkol řešit) byla pro účely analýzy nahrazena nejhorším možným skórem (tedy kupř. v TMT A 150 s, což je podle návodu autorů baterie nejvyšší možný čas, po který může proband úlohu řešit; pokud ji v tomto čase nezvládne, je mu započítáno právě 150 s). Podíl probandů nedokončivších jednotlivé úlohy ukazuje tabulka 7.

Tabulka 7. Procento probandů, kteří úlohu nedokončili.

Proměnná	%
TMT A	1.1 %
TMT B	12.1 %
Stroop barvová úloha	0.5 %
Stroop slovní úloha	0.5 %
Stroop inkongruentní úloha	1.6 %
Fonemická fluence	0.5 %
WAIS podobnosti	0.5 %
ROCF kopie	0.5 %
ROCF replika	1.1 %

U dat chybějících z prvního důvodu byla použita imputace dat (konkrétně *single imputation*), tedy doplnění chybějících dat na základě regresního modelování ostatními proměnnými; za tímto účelem byl použit balíček *mice* v programu *R* (Van Buuren & Groothuis-Oudshoorn, 2011). Do imputace byly zahrnuty všechny testy UDS 2, všechny testy uvedené v kapitole 2.2.3 a dále věk, skóre v Geriatrické škále deprese (GDS 15) a v Beckově škále úzkosti (BAI), nebyly zahrnuty odvozené skóre – ty byly spočteny až po imputaci. V tabulce 8 je uvedeno procento chybějících dat u těchto proměnných. Pro doplnění nominálních proměnných byla použita logistická regrese, pro doplnění kvantitativních proměnných metoda *weighted predictive mean matching*, která pro menší vzorky v porovnání se široce používaným klasickým *predictive mean matching* podává lepší odhady (Kleinke, 2018), alespoň pro *multiple imputation*.

Tabulka 8. Procento chybějících dat u jednotlivých proměnných z důvodu, že test nebyl administrován.

Proměnná	%	Proměnná	%	Proměnná	%	Proměnná	%
CRT	45.3%	Sémantická fluence zvířata	12.6%	AVLT 5	12.6%	16 slov konfabulace s nápovědou	63.2%
MMSE	0.5%	Sémantická fluence zelenina	12.6%	AVLT B	12.6%	16 slov hodnocení výkonu	66.8%
Číselný rozsah popředu	1.1%	Podobnosti	15.8%	AVLT 6	12.1%	BVMTR 1	24.7%
Číselný rozsah pozpátku	1.1%	BNT liché položky bez nápovědy	12.1%	AVLT oddáleně	12.6%	BVMTR 2	24.7%
Symboly	8.4%	BNT liché položky sémantická nápověda	11.6%	AVLT rekognice	47.9%	BVMTR 3	24.7%
Vizuální reprodukce A	95.3%	BNT liché položky fonemická nápověda	13.2%	AVLT falešně pozitivní	47.9%	BVMTR oddáleně	24.7%
Vizuální reprodukce B	94.7%	BNT sudé položky	23.2%	AVLT konfabulace	25.3%	BVMTR rekognice	24.7%



Proměnná	%	Proměnná	%	Proměnná	%	Proměnná	%
Vizuální reprodukce C1	94.7%	BNT sudé položky sémantická nápověda	23.2%	AVLT křivka učení	71.1%	BVMTR falešně pozitivní	24.7%
Vizuální reprodukce C2	94.7%	BNT sudé položky fonemická nápověda	23.2%	AVLT opakování	26.8%	ROCF kopie	4.2%
Doplňování obrázků	94.7%	Logická paměť okamžitě	6.8%	AVLT superoddáleně	98.9%	ROCF kopie strategie	17.4%
TMT A	12.6%	Logická paměť oddáleně	6.8%	AVLT konfabulace superoddáleně	98.9%	ROCF replika	5.3%
TMT B	8.9%	Logická paměť superoddáleně	98.9%	AVLT opakování superoddáleně	98.9%	ROCF replika strategie	28.9%
Stroop barvy	14.2%	AVLT 1	11.6%	16 slov pojmenováno	67.4%	CLK	12.6%
Stroop slova	15.3%	AVLT 2	11.6%	16 slov spontánně vybaveno	35.8%	Kostky	92.1%
Stroop inkongruentní	17.4%	AVLT 3	12.1%	16 slov vybaveno s nápovědou	35.8%	GDS 15	3.2%
Fonemická fluence	1.1%	AVLT 4	12.6%	16 slov konfabulace	37.9%	BAI	13.2%

## 2.3 Výsledky

### 2.3.1 Model pro všechny pacienty

V této kapitole jsou reportovány výsledky analýz s použitím celého vzorku ( $N = 190$ ). Za účelem stručnosti se o pacientech na alzheimerovském kontinuu, tedy pacientech s pozitivními biomarkery amyloidu  $\beta$ , píše jako o *pacientech s AN*. Rozdíl mezi AN a alzheimerovským kontinuem není v této kapitole relevantní, neboť se v této kapitole nepřihlíží k hodnotám biomarkerů proteinu  $\tau$ .

Popisné statistiky analyzovaných proměnných jsou k nalezení v tabulce 9. Za účelem identifikace co nejjednoduššího funkčního modelu byla použita postupná regrese (viz kapitola 2.2.4). Algoritmus byl aplikován jednak na nulový model, který predikuje pravděpodobnost přítomnosti AN pouze na základě relativní četnosti pacientů s AN ve výzkumném souboru (nepřihlíží tedy k žádným prediktorům), a jednak na plný model obsahující všechny testy UDS 2. V obou případech algoritmus identifikoval jako optimální ten model, ve kterém jsou prediktory oddálené vybavení Logické paměti a WAIS symboly. Tento model („*model 1*“) přispívá k identifikaci pacientů s AN ( $\chi^2(2) = 29.4$ ,  $p < 0.001$ ,  $R^2_{McF} = 0.115$ ). Jak vyplývá

z tabulky 10, oddálené vybavení Logické paměti významně přispívá k identifikaci pacientů s AN, výkon v Symbolech je na hraně statistické významnosti.

Tabulka 9. Popisné statistiky analyzovaných proměnných.

Proměnná	AN		bez AN	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
MMSE	25.32	2.76	26.35	2.98
Číselný rozsah popředu	8.20	2.12	8.01	2.11
Číselný rozsah pozpátku	4.92	1.64	4.84	2.07
Symbole	27.65	9.59	31	10.79
TMT A	63.11	33.17	63.56	38.02
TMT B	185.46	82.05	177.54	80.01
Stroop poměrový index	2.49	1.16	2.12	1.11
Fonemická fluence	34.33	14.27	29.53	12.16
Kategorická fluence zvířata	15.95	5.41	16.47	6.62
Kategorická fluence zelenina	8.43	3.17	9.09	3.54
WAIS podobnosti	20.12	6.56	19.64	6.81
BNT	5.94	4.08	5.68	4.30
Logická paměť'	8.58	3.85	10.28	4.00
Logická paměť' oddáleně	4.61	4.52	8.25	4.93
AVLT 5-1	3.85	2.68	4.25	2.51
AVLT B	3.53	1.75	3.77	1.67
AVLT 6	4.36	3.42	5.52	3.71
AVLT oddáleně	3.43	3.74	5.37	4.01
AVLT rekognice	11.1	3.22	11.68	3.15
AVLT falešně pozitivní	10.46	8.22	8.87	8.39
AVLT konfabulace	7.13	6.52	5.61	5.12
AVLT opakování	2.85	3.74	2.97	3.77
16 slov spontánně vybaveno	4.81	3.33	6.31	3.32
16 slov vybaveno s nápovědou	8.22	2.57	8.31	2.33
16 slov konfabulace	2.21	2.68	1.33	2.47
BVMTR 3-1	2.48	2.3	3.27	2.55
BVMTR oddáleně	3.89	3.02	5.44	3.33
BVMTR rekognice	5.05	1.2	5.24	1.05
BVMTR rekognice falešně pozitivní	1.13	1.35	0.89	1.29
ROCF kopie	25.62	7.88	26.27	6.83
ROCF replika	7.22	5.43	8.77	6.53
CLK	12.8	3.13	12.95	3.49

Tabulka 10. Koeficienty modelu 1.

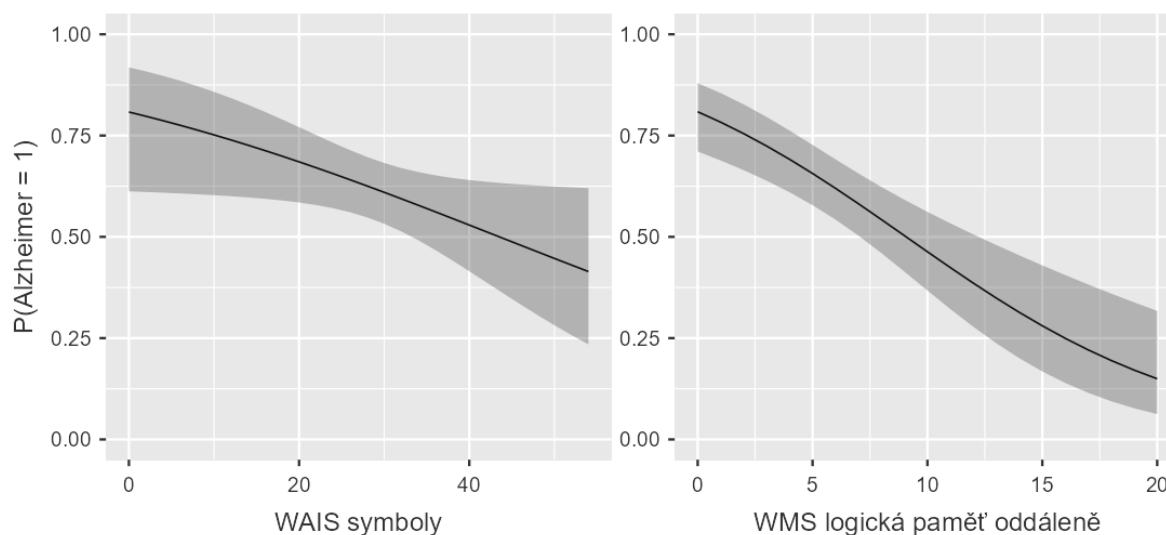
Prediktor	Koeficient	SE	Z	p	Poměr šancí	95% Interval spolehlivosti	
						Spodní	Horní
Průsečík	2.3991	0.5575	4.30	<.001	11.013	3.693	32.845
WMS logická paměť oddáleně	-0.1590	0.0347	-4.58	<.001	0.853	0.797	0.913
WAIS symboly	-0.0330	0.0161	-2.05	0.040	0.968	0.937	0.998

Pravděpodobnost, že má pacient s MCI Alzheimerovu nemoc, lze na základě *modelu 2* odhadnout podle následujícího vzorce:

$$P(\text{Alzheimer} = 1) = \frac{1}{1 + e^{-(2.399 - 0.033 \cdot \text{symboly} - 0.159 \cdot \text{logická paměť oddáleně})}}$$

Platí, že každý okopírovaný symbol snižuje šanci na přítomnost AN 1.07 krát a každá oddáleně vybavená položka v Logické paměti 1.17 krát (viz poměr šancí v tabulce 10, resp. jeho převrácená hodnota). Pacienti s AN si tedy v obou testech vedou hůře než pacienti bez AN. Vztah mezi pravděpodobností přítomnosti AN a oběma prediktory ukazuje graf 4.

Graf 4. Pravděpodobnost přítomnosti AN v závislosti na prediktorech modelu 1.

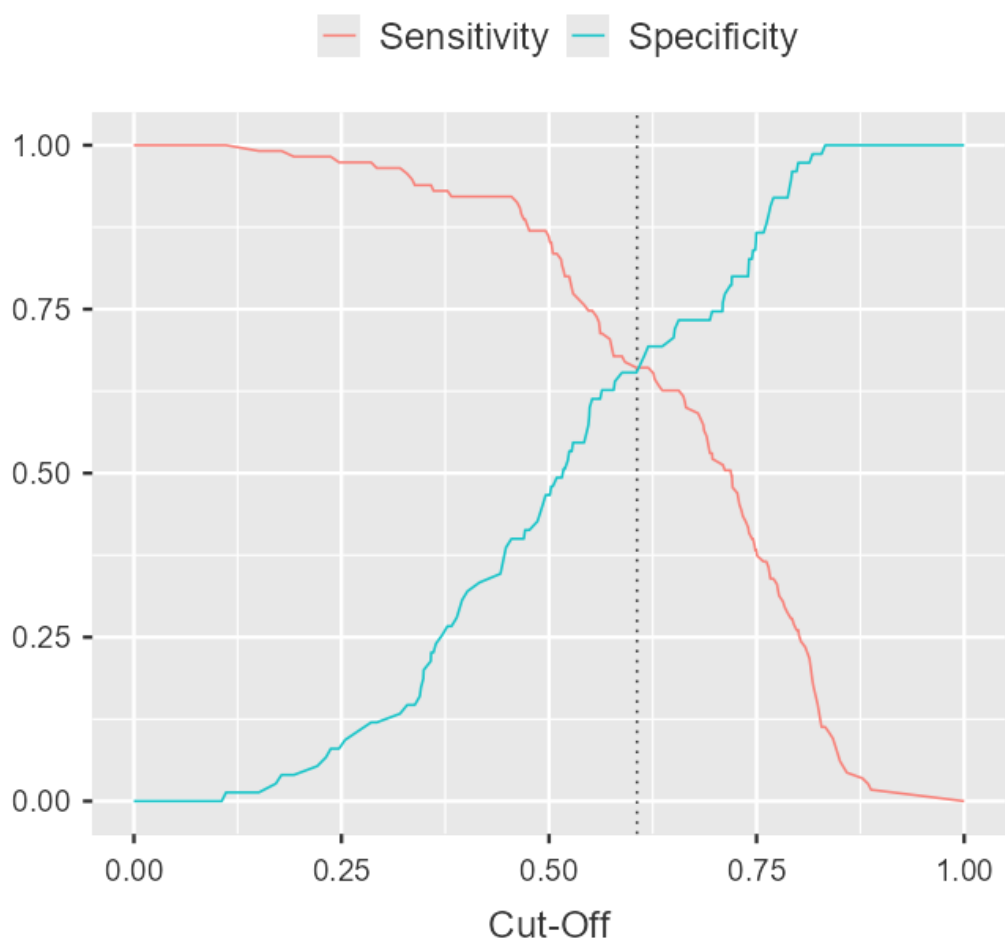


Nejvyšší hodnota senzitivity a specifity bude v modelu 1 dosažena, pokud se za pacienty s AN budou považovat ti, u kterých je pravděpodobnost přítomnosti AN alespoň 0.606 (viz graf 5 a tabulka 11). AUC modelu na základě ROC analýzy je 0.730.

Tabulka 11. Klasifikační tabulka modelu 1 pro cutoff 0.606.

Pozorováno	Predikováno		% Správně
	0	1	
0	50	25	66.7
1	39	76	66.1

Graf 5. Cutoff plot modelu 1.



Vzhledem k tomu, že byli participantů v CBAS studii vyšetřováni i dalšími testy (viz kapitola 2.2.3), byly do algoritmu postupně regrese přidány i ty (kromě CRT, který byl použit pro odhad premorbidní inteligence, tedy demografického, nikoliv klinického údaje). Algoritmus doporučil původní *model 1* rozšířit ještě o následující proměnné: poměrový Stroop index, 6. pokus v AVLT, konfabulace v 16 slovech, strategie při kopii Reyovy figury (hodnocená administrátorem jako „dobrá“ vs. „špatná“) a diskrepanční skóre verbální fluence. Tento nový model („*model 2*“) dokáže přítomnost AN predikovat signifikantně lépe než nulový model ( $\chi^2(7) = 47.4, p < 0.001, R^2_{McF} = 0.186$ ) i než *model 1* ( $\chi^2(5) = 17.9, p = 0.003$ ), AIC

*modelu 2* je nižší než AIC *modelu 1* (viz tabulka 13). Jak je vidět v tabulce 12, ne všechny koeficienty *modelu 2* jsou signifikantně odlišné od nuly, jejich odstraněním se však nesignifikantními stanou jiné prediktory, navíc se zvýší AIC a sníží AUC (viz tabulka 13). Schopnost tohoto redukovaného *modelu 2* rozpoznat pacienta s AN na druhou stranu není významně horší v porovnání s plným *modelem 2* ( $\chi^2(3) = 7.61, p = 0.055$ ). Vzhledem k tomu, že cílem této práce je zejm. najít specificky alzheimerovský profil v baterii UDS 2, nebyl optimální model, který by zohledňoval i testy nezahrnuté v UDS 2, dále hledán.

Tabulka 12. Koeficienty *modelu 2*.

Prediktor	Koeficient	SE	Z	p	Poměr šancí	95% Interval spolehlivosti	
						Spodní	Horní
Průsečík	1.7146	0.7514	2.28	0.022	5.554	1.274	24.223
WAIS symboly	-0.0538	0.0189	-2.85	0.004	0.948	0.913	0.983
WMS logická paměť oddáleně	-0.1526	0.0439	-3.47	< .001	0.858	0.788	0.936
AVLT 6. pokus	0.0847	0.0577	1.47	0.142	1.088	0.972	1.219
16 slov konfabulace	0.1110	0.0721	1.54	0.124	1.117	0.970	1.287
PST poměrový index	0.3120	0.1742	1.79	0.073	1.366	0.971	1.922
ROCF kopie strategie	-0.9122	0.3930	-2.32	0.020	0.402	0.186	0.868
Verbální fluence diskrepanční skór	-0.0384	0.0157	-2.44	0.015	0.962	0.933	0.992

Tabulka 13. AIC a AUC porovnávaných modelů.

Model	AIC	AUC
Model 1	232	0.730
Model 2	224	0.784
Model 2 bez nesignifikantních prediktorů	225	0.761
Model 3	166	0.769
Model 4	151	0.848
Model 4 bez nesignifikantních prediktorů	152	0.835

### 2.3.2 Model po vyloučení pacientů s možnou komorbiditou

Jak bylo popsáno v kapitole 2.2.2, explorace byla provedena podruhé, a to po vyloučení pacientů, kteří sice měli pozitivní biomarkery amyloidu  $\beta$ , ale negativní biomarkery fosforylovaného proteinu  $\tau$ , což podle Jacka et al. (2018) značí pravděpodobnou přítomnost komorbidit Alzheimerovy nemoci a jiných patofyziologických procesů. Stejně tak byli

z následujících analýz vyloučení pacienti s pozitivními biomarkery amyloidu  $\beta$  a nevyšetřenými biomarkery fosforylovaného proteinu  $\tau$  (u kterých nebylo možné přítomnost komorbidity vyhodnotit). Označení *pacient s AN* v této kapitole tedy používám ve stejném smyslu jako Jack et al. (2018).

Popisné statistiky pro vzorek analyzovaný v této podkapitole jsou uvedeny v tabulce 14. Po aplikování modelu postupné regrese na testy baterie UDS 2 byl jako optimální vyhodnocen model s prediktory TMT A, WAIS symboly a oddálené vybavení Logické paměti („*model 3*“), model je významně lepší než model nulový ( $\chi^2(3) = 30.4, p < 0.001, R^2_{McF} = 0.161$ ), koeficienty modelu jsou uvedeny v tabulce 15.

Tabulka 14. Popisné statistiky analyzovaných proměnných bez pacientů s nejistou etiologií.

Proměnná	AN		bez AN	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
<b>CRT</b>	18.35	11.18	23.63	13.96
<b>MMSE</b>	24.92	2.9	26.35	2.98
<b>Číselný rozsah popředu</b>	8.44	2.41	8.01	2.11
<b>Číselný rozsah pozpátku</b>	4.89	1.78	4.84	2.07
<b>Symboly</b>	27.71	9.57	31.00	10.79
<b>TMT A</b>	59.71	27.77	63.56	38.02
<b>TMT B</b>	180.93	81.47	177.54	80.01
<b>Stroop poměrový index</b>	2.40	1.02	2.12	1.11
<b>Fonemická fluence</b>	36.85	14.18	29.53	12.16
<b>Kategorická fluence zvířata</b>	17.00	4.61	16.47	6.62
<b>Kategorická fluence zelenina</b>	8.42	3.21	9.09	3.54
<b>WAIS podobnosti</b>	20.89	5.69	19.64	6.81
<b>BNT</b>	5.58	3.73	5.68	4.30
<b>Logická paměť</b>	8.31	3.84	10.28	4.00
<b>Logická paměť oddáleně</b>	4.23	4.39	8.25	4.93
<b>AVLT 5-1</b>	3.85	2.95	4.25	2.51
<b>AVLT B</b>	3.39	1.75	3.77	1.67
<b>AVLT 6</b>	4.42	3.17	5.52	3.71
<b>AVLT oddáleně</b>	3.29	3.76	5.37	4.01
<b>AVLT rekognice</b>	11.15	3.07	11.68	3.15
<b>AVLT falešně pozitivní</b>	10.60	8.09	8.87	8.39
<b>AVLT konfabulace</b>	8.06	6.58	5.61	5.12
<b>AVLT opakování</b>	2.81	3.71	2.97	3.77
<b>16 slov spontánně vybaveno</b>	4.94	3.33	6.31	3.32
<b>16 slov vybaveno s nápovědou</b>	7.69	2.49	8.31	2.33
<b>16 slov konfabulace</b>	2.69	3.03	1.33	2.47
<b>BVMTR 3-1</b>	2.42	2.46	3.27	2.55
<b>BVMTR oddáleně</b>	3.87	3.25	5.44	3.33
<b>BVMTR rekognice</b>	5.02	1.18	5.24	1.05

Proměnná	AN		bez AN	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
BVMTR rekognice falešně pozitivní	1.16	1.37	0.89	1.29
ROCF kopie	25.94	7.10	26.27	6.83
ROCF replika	7.19	5.81	8.77	6.53
CLK	12.45	3.41	12.95	3.49

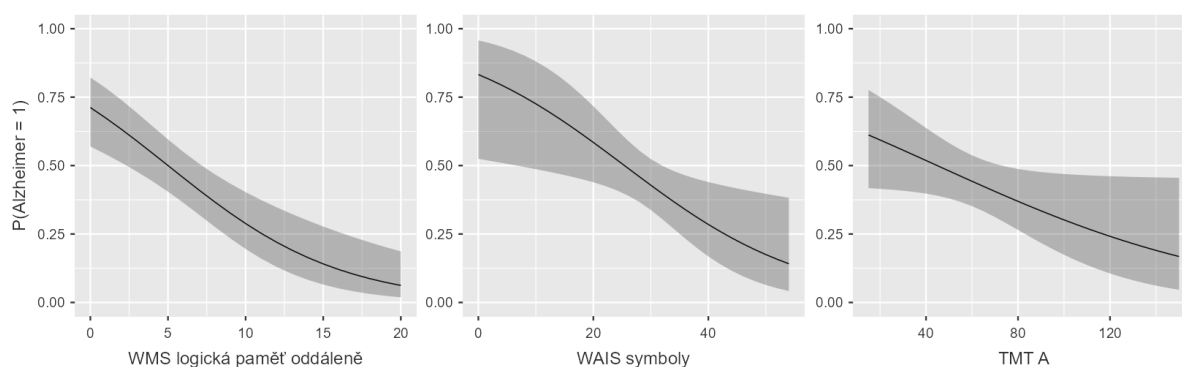
Tabulka 15. Koeficienty modelu 3.

Prediktor	Koeficient	SE	Z	p	Poměr šancí	95% Interval spolehlivosti	
						Spodní	Horní
Průsečík	3.7079	1.17926	3.14	0.002	40.769	4.042	411.265
WAIS symboly	-0.0631	0.02574	-2.45	0.014	0.939	0.893	0.987
TMT A	-0.0152	0.00778	-1.96	0.050	0.985	0.970	1.000
WMS logická paměť oddáleně	-0.1809	0.04274	-4.23	<.001	0.835	0.767	0.907

Obdobně jako v *modelu 1* platí, že čím více okopírovaných symbolů, tím menší je pravděpodobnost AN (poměr šancí je 1.06) a čím více vybavených položek v oddálené Logické paměti, tím menší pravděpodobnost přítomnosti AN (poměr šancí je 1.20), v obou případech je vztah mezi prediktory a přítomností AN těsnější než v *modelu 1*. *Model 3* navíc obsahuje TMT A, která je na hranici statistické významnosti, platí, že čím déle pacientovi úkol trvá, tím menší pravděpodobnost přítomnosti AN (s každou další sekundou se šance na AN snižuje 1.02 krát). Vztah prediktorů *modelu 3* a pravděpodobnosti přítomnosti AN zobrazuje graf 6. Pravděpodobnost přítomnosti AN se na základě *modelu 3* dá odhadnout pomocí následujícího vzorce:

$$P(\text{Alzheimer} = 1) = \frac{1}{1 + e^{-(3.708 - 0.063 \cdot \text{symboly} - 0.181 \cdot \text{logická paměť oddáleně} - 0.015 \cdot \text{TMT A})}}$$

Graf 6. Vztah prediktorů modelu 3 a pravděpodobnosti přítomnosti AN.



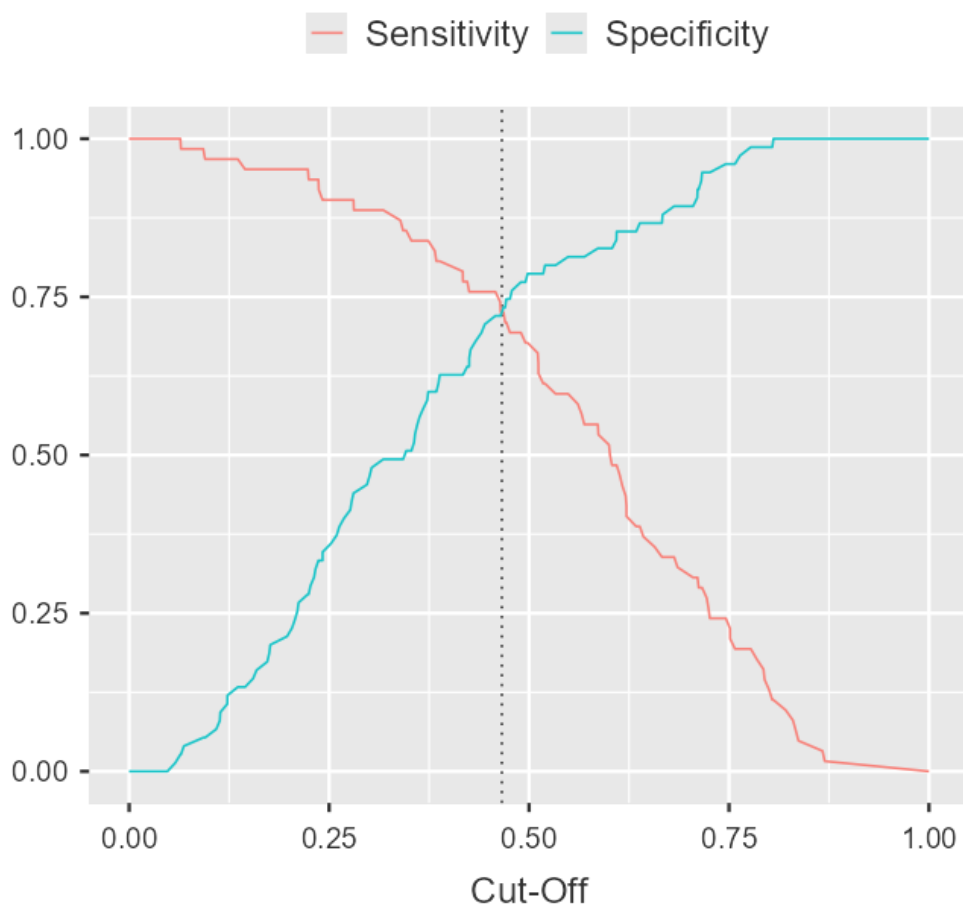
Z grafu 7 je patrné, že *model 3* má nejvyšší možnou senzitivitu a specificitu, pokud jako pacienty s AN označíme ty, jimž *model* predikuje pravděpodobnost AN alespoň 0.466. Senzitivita a specificita *modelu 3* je v porovnání s *modelem 1* vyšší, jak ukazuje tabulka 16, stejně tak AUC modelu je vyšší (0.769).

Tabulka 16. Klasifikační tabulka modelu 3 při cutoff skóre 0.466.

Pozorováno	Predikováno		% Správně
	0	1	
0	55	20	73.3 (specificita)
1	17	45	72.6 (senzitivita)



Graf 7. Cutoff plot modelu 3.



Po zařazení dalších testů používaných v CBAS algoritmus doporučil nad rámec prediktorů *modelu 3* použít ještě 6. pokus v AVLT, konfabulace v AVLT, počet opakování v AVLT, hodnocení strategie kopie ROCF a diskrepanci mezi fonemickou a kategoričnou fluencí. I Tento model („*model 4*“) je lepší než nulový model ( $\chi^2(8) = 56.1, p < 0.001, R^2_{McF} = 0.297$ ) a než *model 3* ( $\chi^2(5) = 25.7, p < 0.001$ ). Koeficienty jsou k nalezení v tabulce 17. Z té je zjevné, že ne všechny prediktory jsou signifikantní.

Tabulka 17. Koeficienty modelu 4.

Prediktor	Koeficient	SE	Z	p	Poměr šancí	95% Interval spolehlivosti	
						Spodní	Horní
Průsečík	3.7373	1.21649	3.07	0.002	41.987	3.869	455.604
WAIS symboly	-0.1018	0.02972	-3.43	< .001	0.903	0.852	0.957
TMT A	-0.0226	0.00900	-2.51	0.012	0.978	0.961	0.995
WMS logická paměť oddáleně	-0.2570	0.06052	-4.25	< .001	0.773	0.687	0.871
AVLT 6	-0.1691	0.08202	-2.06	0.039	0.844	0.719	0.992

Prediktor	Koeficient	SE	Z	p	Poměr šancí	95% Interval spolehlivosti	
						Spodní	Horní
AVLT konfabulace	0.0946	0.03801	2.49	0.013	1.099	1.020	1.184
ROCF kopie strategie	-0.7689	0.47983	-1.60	0.109	0.464	0.181	1.187
AVLT opakování	0.1239	0.06376	1.94	0.052	1.132	0.999	1.283
Verbální fluence diskrepance	-0.0598	0.02127	-2.81	0.005	0.942	0.903	0.982

Koeficienty *modelu 4 bez nesignifikantních prediktorů* uvádím v tabulce 18. Tento model je stále významně lepší než *model 3* ( $\chi^2(3) = 19.98, p < 0.001$ ) a zároveň není významně horší než *model 4* ( $\chi^2(2) = 5.69, p = 0.058$ ). Vztahy mezi prediktory a pravděpodobností přítomnosti AN jsou očekávatelné: s vyšší pravděpodobností přítomnosti AN souvisí horší oddálené vybavení Logické paměti, horší výkon v Symbolech, horší výkon v 6. pokusu AVLT, více konfabulací v AVLT a horší výkon v sémantické fluenci v porovnání s fonemickou. Podobně jako v *modelu 3* je s přítomností AN asociován lepší výkon v TMT A.

Tabulka 18. Koeficienty *modelu 4 bez nesignifikantních prediktorů*.

Prediktor	Koeficient	SE	Z	p	Poměr šancí	95% Interval spolehlivosti	
						Spodní	Horní
Průsečík	3.4165	1.20199	2.84	0.004	30.462	2.888	321.285
WAIS symboly	-0.0930	0.02876	-3.23	0.001	0.911	0.861	0.964
TMT A	-0.0215	0.00859	-2.50	0.012	0.979	0.962	0.995
WMS logická paměť oddáleně	-0.2302	0.05704	-4.04	< .001	0.794	0.710	0.888
AVLT 6	-0.1648	0.08071	-2.04	0.041	0.848	0.724	0.993
AVLT konfabulace	0.0940	0.03622	2.59	0.009	1.099	1.023	1.179
Verbální fluence diskrepance	-0.0540	0.02043	-2.65	0.008	0.947	0.910	0.986

## 2.4 Diskuse

Neuropsychologická baterie UDS 2 dokázala v předkládané studii rozeznat pacienty s AN od pacientů bez AN díky oddálenému vybavení Logické paměti (subtest WMS) Symbolům (subtest WAIS), po vyřazení pacientů s kognitivním deficitem nejisté etiologie i díky TMT A. V obou případech byl poměr šancí na Alzheimerovu nemoc vyšší u oddáleného

vybavení Logické paměti – to tedy dokáže mezi skupinami rozlišovat spolehlivěji. Tento výsledek není překvapivý vzhledem k tomu, že deficity epizodické paměti jsou nejtypičtějším projevem AN už v časných fázích onemocnění (Lezak et al., 2012). Fakt, že mezi skupinami rozlišoval nejlépe právě test epizodické paměti, je v souladu s výsledky podobných studií představených v kapitole 1.2.2 (Ophey et al., 2021; Reul et al., 2017; Ritter et al., 2017; Besser et al., 2016; Wicklund et al., 2006).

Zarážející je, že po vyloučení pacientů AN s možnými komorbiditami jako dobrý prediktor přítomnosti AN ukázaly jak WAIS Symboly, tak TMT A. Ukázalo se totiž, že pacienti s AN byli v TMT A lepší než druhá skupina (čím déle jim úkol trval, tím nižší byla pravděpodobnost přítomnosti AN), zatímco v Symbolech byli horší (čím více symbolů okopírovali, tím nižší pravděpodobnost přítomnosti AN), oba testy přitom byly do baterie zařazeny jako testy rychlosti zpracování informací (Weintraub et al., 2009). Z toho vyplývá, že mezi skupinami pacientů nemůže rozlišovat rychlost zpracování informací, ale jiné kognitivní domény, které testy měří. Je možné, že horší výsledek v Symbolech u pacientů s AN byl způsobený jejich zhoršenou schopností se učit, takže si nebyli schopni jednotlivé symboly zapamatovat a museli je neustále kopírovat. V TMT A se zase mohla projevit zhoršená schopnost zrakového vyhledávání u pacientů s narušenými exekutivními funkcemi. Je však třeba zmínit, že prediktor TMT A byl na hranici statistické významnosti ( $p = 0.05$ ; 95% interval spolehlivosti pro poměr šancí obsahuje 1). Podobné kontradikce objevily i jiné studie (Ritter et al., 2017; viz kapitola 1.2.2).

Že měly obě skupiny srovnatelný skór v BNT, TMT B, kategorické fluenci, číselném rozsahu a MMSE není překvapivé. Podobné studie se totiž příliš neshodují na specifickém profilu jednotlivých onemocnění v UDS 2 nad rámec postižení paměti (viz kapitola 1.2.2). Jak je patrné z grafu 3, skupina pacientů bez AN byla navíc značně heterogenní, lze předpokládat, že měla i velmi heterogenní kognitivní profil: v čem byli jedni její příslušníci horší než pacienti s AN, mohli být jiní její příslušníci naopak lepší.

V obou analýzách – před i po vyloučení pacientů bez jisté Alzheimerovy nemoci ve smyslu Jacka et al. (2018) – se ukázalo, že samotná baterie UDS 2 není optimální pro detekci Alzheimerovy nemoci: po zohlednění výsledků v dalších testech se totiž statisticky významně zlepšila schopnost modelů pacienty s AN rozpoznat. U obou datových souborů se zvýšila schopnost modelů klasifikovat pacienty do obou skupin i podle AUC spočteného z ROC analýzy, což otevírá možnost vyšší senzitivity i specifity. Potvrzuje se tedy jednak tvrzení

autorů baterie, že se jedná o baterii zkrácenou nenahrazující plnohodnotné neuropsychologické vyšetření (Weintraub et al., 2009), a jednak zjištění různých výzkumných týmů, že kupř. samotný test Logické paměti plně nepostihuje všechny informace o pacientově paměti (Perri et al., 2013; Wicklund et al., 2006). Pacienti s AN měli lepší strategii při kopírování Reyovy figury a lepší výkon ve fonemické fluenci v porovnání se sémantickou. Z tohoto pohledu bylo rozšíření UDS 3 o sémantickou fluenci a Bensonovu figuru rozumným krokem (Weintraub et al., 2018). Schopnost diskrepančního skóru verbální fluence rozlišovat pacienty s AN je v souladu s mnoha studiemi reportovanými v kapitole 2.2.3.4 (Marra et al., 2021; Vaughan et al., 2018; Rascovsky et al., 2007), ale v rozporu s metaanalýzou Lawse, Duncana a Galeho (2010). Po vyloučení pacientů s nejasnou etiologií měli pacienti s AN lepší fonemickou fluenci než sémantickou, více konfabulací v AVLT a horší výsledek v 6. pokusu AVLT. Schopnost AVLT pomoci s rozlišováním pacientů AN nad rámec schopnosti Logické paměti podporuje doporučení autorů UDS 2 test na bázi AVLT do vyšetření baterií zařadit (Weintraub et al., 2008).

Limitem této studie je možné zkreslení výběru: většina dobrovolníků přišla dobrovolně na vyšetření z důvodu obav ohledně vlastního kognitivního výkonu, případně jsou na vyšetření doporučení svým lékařem; participanti se rekrutují z pacientů paměťových klinik (Sheardová et al., 2019). Vzorek tedy není reprezentativní, některé skupiny pacientů v něm nejsou nedostatečně zastoupeny (kupř. pacienti, u kterých jsou v popředí psychiatrické projevy a nikoliv poruchy kognitivních funkcí). Metaanalýza Mitchella et al. (2009) přitom ukázala, že se závěry studií hodnotících testy kognitivních funkcí liší podle toho, zdali se participanti rekrutují z paměťových klinik či jiných prostředí. To, že byli probandi rekrutováni z paměťových klinik, pravděpodobně stojí za nevyrovnaným složením skupiny pacientů bez AN, kde dominuje alzheimerovská prezentace, zatímco kupř. parkinsonovská prezentace symptomů je přítomna pouze u jednoho probanda (viz graf 3) – zůstává otázkou, jak by se výsledky studie změnilly, kdyby bylo zastoupení jednotlivých onemocnění vyrovnanější. Mezi další limity patří malý vzorek, který neumožňuje odhalit malé efekty, ty však na druhou stranu nemusejí být klinicky významné. Je třeba mít na paměti, že předkládaná studie je pouze *explorativní*: jejím cílem nebylo hodnotit předem stanovené hypotézy odvozené z teorií, ale *navrhnout* model pomocí explorační dat. Navržené modely je tedy třeba před případným používáním v praxi validovat.

Zkreslení do výsledků mohla vnést i imputace dat. Základní podmínka pro použití imputace dat, tedy aby data *chyběla náhodně* (*missing at random*), je plauzibilní, neboť to, zdali data chyběla, závisí na aktuální podobě toho času používané baterie, nikoliv na chybějících hodnotách samotných (viz kapitola 2.2.4.1). Byla nicméně použita metoda *single imputation*, ve které jsou chybějící hodnoty nahrazeny pouze jednou hodnotou. Tato metoda je sice velmi rozšířená (Bell, Fiero, Horton & Hsu, 2014), nicméně vede ke zkresleným odhadům (Jakobsen, Gluud, Wettersly & Winkel, 2017). Pokročilejší statistické metody jako jsou *multiple imputation* nebo metody založené na teorii maximální věrohodnosti by mohly poskytnout spolehlivější výsledky.

Výhodou předkládané studie je naopak vyšetření biomarkerů, které na rozdíl od hodnocení klinických projevů onemocnění může prokázat přítomnost konkrétních patofyziologických procesů (Blennow et al., 2015). Biomarkerový přístup je však i limitem: jak se opakovaně píše v teoretické části této práce, táž patofyziologie se může projevovat různým profilem atrofie nervové tkáně, a tudíž různými klinickými syndromy (kupř. Shea et al., 2021). Zatímco např. jedni pacienti s FTLD mohou mít potíže zejm. s jazykovými úlohami, druzí budou mít potíže zejm. s testy exekutivních funkcí (Rascovsky et al., 2007).

## Závěr

Cílem práce bylo popsat specificky alzheimerovský profil kognitivního deficitu v baterii UDS 2 a posoudit, nakolik je vyšetření samotnou baterií vhodné při posuzování etiologie deficitu. Z výsledků empirické části a rešerše dříve publikované literatury vyplývá, že v baterii UDS 2 je pro pacienty s Alzheimerovou nemocí v porovnání s pacienty s kognitivním deficitem jiné etiologie typický slabý výkon v oddáleném vybavení Logické paměti. U dalších testů nejsou rozdíly mezi pacienty s AN a ostatními pacienty tak jednoznačné. Samotné vyšetření baterií UDS 2 není k určení pravděpodobné etiologie kognitivního deficitu postačující: po zohlednění dalších testů v empirické části se přesnost určení příčiny pacientova deficitu zvýšila. V tomto ohledu lze kvitovat změny v UDS 3 jak v podobě rozšíření základní baterie o testy vizuokonstrukčních dovedností, neverbální paměti a fonemické fluence, tak v podobě vzniku modulů s testy, jež by měly být senzitivní k frontotemporální degeneraci a nemoci s Lévyho tělísky.

V budoucím výzkumu by bylo užitečné pracovat se skupinami nealzheimerovských etiologií odděleně a sledovat vývoj kognitivního profilu v čase. Zajímavé by bylo i zohlednění atrofie různých mozkových struktur jako mediační proměnné. Žádoucí by byla adaptace třetí verze UDS do českého prostředí.

## Reference

- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers & Dementia*, 7(3), 270-279. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008
- Allone, C., Lo Buono, V., Corallo, F., Bonanno, L., Palmeri, R., Di Lorenzo, G., Marra, A., Bramanti, P., & Marino, S. (2018). Cognitive impairment in Parkinson's disease, Alzheimer's dementia, and vascular dementia: the role of the clock-drawing test. *Psychogeriatrics*, 18(2), 123-131. doi: 10.1111/psyg.12294
- Americká psychiatrická asociace (2013). *Diagnostic and Statistic Manual for Mental Disorders* (5<sup>th</sup> ed.). doi: 10.1176/appi.books.9780890425596
- Amieva, H., Meillon, C., Proust-Lima, C., & Dartigues, J. F. (2019). Is Low Psychomotor Speed a Marker of Brain Vulnerability in Late Life? Digit Symbol Substitution Test in the Prediction of Alzheimer, Parkinson, Stroke, Disability, and Depression. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 47(4-6), 297-305. doi: 10.1159/000500597
- Arevalo-Rodriguez, I., Smailagic, N., Figuls, M. R. I., Ciapponi, A., Sanchez-Perez, E., Giannakou, A., ... & Cullum, S. (2015). Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3:CD010783. doi: 10.1002/14651858.CD010783.pub2
- Ashendorf, L., Jefferson, A. L., O'Connor, M. K., Chaisson, C., Green, R. C., & Stern, R. A. (2008). Trail Making Test errors in normal aging, mild cognitive impairment, and dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(2), 129-137. doi: 10.1016/j.acn.2007.11.005
- Bell, M. L., Fiero, M., Horton, N. J., & Hsu, C.-H. (2014). Handling missing data in RCTs; a review of the top medical journals. *BMC Medical Research Methodology*, 14:118. doi: 10.1186/1471-2288-14-118
- Ben-David, B. M., Tewari, A., Shakuf, V., & Van Lieshout, P. H. H. M. (2014). Stroop Effects in Alzheimer's Disease: Selective Attention Speed of Processing, or Color-naming? A

- Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 38(4), 923-938. doi: 10.3233/JAD-131244
- Besser, L., Kukull, W., Knopman, D. S., Chui, H., Galasko, D., Weintraub, S., ... & Morris, J. S. (2018). Version 3 of the National Alzheimer's Coordinating Center's Uniform Data Set. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 32(4), 351-358. doi: 10.1097/WAD.0000000000000279
- Besser, L. M., Litvan, I., Monsell, S. E., Mock, C., Weintraub, S., Zhou, X. H., & Kukull, W. (2016). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease versus Alzheimer's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 27, 54-60. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.04.007
- Bezdíček, O., Lukavský, J., Štěpánková, H., Nikolai, T., Axelrod, B. N., Michalec, J., Růžička, E., & Kopeček, M. (2015). The Prague Stroop Test: Normative standards in older Czech adults and discriminative validity for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 37(8), 794-807. doi: 10.1080/13803395.2015.1057106
- Blennow, K., Mattsson, N., Schöl, M., Hansson, O., & Zettberg, H. (2015). Amyloid biomarkers in Alzheimer's disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, 36(5), 297-309. doi: 10.1016/j.tips.2015.03.002
- Bright, P., Hale, E., Gooch, V. J., Myhill, T., & Van der Linde, I. (2016). The National Adult Reading Test: restandardisation against the Wechsler Adult Intelligence Scale—Fourth edition, Neuropsychological Rehabilitation. *Neuropsychological Rehabilitation*, 28(6), 1019-1027. doi: 10.1080/09602011.2016.1231121
- Clark, L. R., Delano-Wood, L., Libon, D. J., McDonald, C. R., Nation, D. A., Bangen, K. J., ... & Bondi, M. W. (2013). Are Empirically-Derived Subtypes of Mild Cognitive Impairment Consistent with Conventional Subtypes? *Journal of the International Neuropsychological Society*, 19(6), 635-645. doi: 10.1017/S1355617713000313
- Cohen, M. J., Ricci, C. A., Kibby, M. Y., & Edmonds, J. E. (2000). Developmental progression of clock face drawing in children. *Child Neuropsychology*, 6(1), 64-76. doi: 10.1076/0929-7049(200003)6:1;1-B;FT064
- Coutinho, G., Drummond, C., De Oliviera-Souza, R., Moll, J., Tovar-Moll, F., & Mattos, P. (2015). Immediate story recall in elderly individuals with memory complaints: how much



- does it contribute to memory assessment? *International Psychogeriatrics*, 27(10), 1679-1686. doi: 10.1017/S1041610215000307
- Creese, B., Brooker, H., Ismail, Z., Wesnes, K. A., Hampshire, A., Khan, Z., ... & Ballard, C. (2019). Mild Behavioral Impairment as a Marker of Cognitive Decline in Cognitively Normal Older Adults. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 27(8), 823-834. doi: 10.1016/j.jagp.2019.01.215
- Černochová, D., Goldmann, P., Král, P., Soukupová, T., Šnorek, V., & Havlůj, V. (2010). *Wechslerova inteligenční škála pro dospělé WAIS-III*. Praha: Hogrefe – Testcentrum.
- Drozdová, k., Štěpánková, H., Lukavský, J., Bezdíček, O., & Kopeček, M. (2015). Normativní studie testu Reyovy-Osterreithovy komplexní figury v populaci českých seniorů. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 78(5), 542-549.
- Dubois, B., & Albert, M. (2004). Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurology*, 3(4), 246-248. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00710-0
- Fendrych Mazancová, A., Nikolai, T., Štěpánková, H., Kopeček, M., & Bezdíček, O. (2016). The Reliability of Clock Drawing Test Scoring Systems Modeled on the Normative Data in Healthy Aging and nonamnestic Mild Cognitive Impairment. *Assessment*, 24(7), 945-957. doi: 10.1177/1073191116632586
- Folstein, M. F., Folstein, S., & McHugh, P. R. (1975). *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Frydrychová, Z., & Georgi, H. (2019). Historie a současnost Reyova auditorně-verbálního testu učení (AVLT) v Česku. *E-psychologie*, 13(1), 48-59. doi: 10.29364/epsy.338
- Frydrychová, Z., Kopeček, M., Bezdíček, O., & Štěpánková Georgi, H. (2018). České normy pro revidovaný Reyův auditorně-verbální test učení (AVLT) pro populaci starších osob. *Československá psychologie*, 62(4), 330-349
- Galvin, J. E., Chrisphonte, S., Cohen, I., Greenfield, K. K., Kleiman, M. J., Moore, C., ... & Tolea, M. I., Characterization of dementia with Lewy bodies (DLB) and mild cognitive impairment using the Lewy body dementia module (LBD-MOD). *Alzheimers & Dementia*, 17(10), 1675-1686. doi: 10.1002/alz.12334

- Gefen, T., Teylan, M. A., Besser, L., Pollner, E., Moshkovich, A., & Weintraub, S. (2020). Measurement and characterization of distinctive clinical phenotypes using the Frontotemporal Lobar Degeneration Module (FTLD-MOD). *Alzheimers & Dementia*, *16*(6), 918-925. doi: 10.1002/alz.12098
- Harry, A., & Crowe, F. (2014). Is the Boston Naming Test Still Fit For Purpose? *Clinical Neuropsychologist*, *28*(3), 486-504. doi: 10.1080/13854046.2014.892155
- Havlík, F., Mana, J., Dušek, P., Jech, R., Růžička, E., Kopeček, M., Georgi, H., & Bezdíček, O. (2020). Brief Visuospatial Memory Test-Revised: normative data and clinical utility of learning indices in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *42*(10), 1-12. doi: 10.1080/13803395.2020.1845303
- Hayden, K. M., Kuchibhatla, M., Romero, H. R., Plassman, B. L., Burke, J. R., Browndyke, J. R., Welsh-Bohmer, K. A. (2014). Pre-clinical Cognitive Phenotypes for Alzheimer Disease: A Latent Profile Approach. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *22*(11), 1364-1374. doi: 10.1016/j.jagp.2013.07.008
- Heissler, R., Červenková, M., Kopeček, M., & Georgi, H. (2020). Geriatrická škála deprese (GDS-15): česká normativní studie. *Československá psychologie*, *64*(1), 49-65.
- Henry, J. D., Crawford, J. R., & Phillips, L. H. (2004). Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: A meta-analysis. *Neuropsychologia*, *42*(9), 1212-1222. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2004.02.001
- Girelli, L., Sandrini, M., Cappa, S., & Butterworth, B. (2001). Number-stroop performance in normal aging and Alzheimer's-type dementia. *Brain and Cognition*, *46*(1-2), 144-149. doi: 10.1016/S0278-2626(01)80053-1
- Ismail, Z., Smith, E. E., Geda, Y., Sultzer, D., Brodaty, H., Smith, G., ... & Lyketsos, C. G. (2016). Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimers & Dementia*, *12*(2), 195-202. doi: 10.1016/j.jalz.2015.05.017
- Jakobsen, J. C., Gluud, C., Wetterslev, J., & Winkel, P. (2017). When and how should multiple imputation be used for handling missing data in randomised clinical trials – a practical guide with flowcharts. *BMC Medical Research Methodology*, *17*:162. doi: 10.1186/s12874-017-0442-1

- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Heaberlein, S. B., ... & Silverberg, N. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers & Dementia*, *14*(4), 535-562. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018
- Jenčová, A., & Černochová, D. (2011). *Wechslerova zkrácená paměťová škála WMSa-III*. Praha: Hogrefe – Testcentrum.
- Jessen, F., Amariglio, R. E., Van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G. ... & Wagner, M. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers & Dementia*, *10*(6), 844-852. doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.001
- Kamarádová, D., Praško, J., Látalová, K., Panáčková, L., Švancara, J., Ocisková, M., ... & Vrbová, K. (2016). Validizace české verze Beckova inventáře úzkostnosti. *Česká a slovenská psychiatrie*, *112*(4), 153-158.
- 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 and Clinical Neurosciences*, *60*(2), 139-146. doi: 10.1111/j.1440-1819.2006.01478.x
- Kleinke, K. (2018). Multiple Imputation by Predictive Mean Matching When Sample Size Is Small. *Methodology – European Journal of Research Methods for the Behavioral and Social Sciences*, *14*(1), 3-15. doi: 10.1027/1614-2241/a000141
- Krámská, L. (2014). *Hodnocení premorbidního intelektu v neuropsychologii: Český test čtení slov*. Otrokovice: Propsycho.
- Krámská, L. (2015, září). *Validation study of the Czech Reading Test and WAIS-III*. Poster prezentován na 5<sup>th</sup> Scientific Meeting of the ESN and 12<sup>th</sup> Nordic Meeting in Neuropsychology, Tampere, Finsko. Retrieved from: [https://www.researchgate.net/profile/Lenka-Kramska/publication/284513555\\_Validation\\_study\\_of\\_the\\_Czech\\_Reading\\_Test\\_and\\_WAIS-III/links/57753e2a08ae1b18a7dfdc59/Validation-study-of-the-Czech-Reading-Test-and-WAIS-III.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Lenka-Kramska/publication/284513555_Validation_study_of_the_Czech_Reading_Test_and_WAIS-III/links/57753e2a08ae1b18a7dfdc59/Validation-study-of-the-Czech-Reading-Test-and-WAIS-III.pdf)

- Laws, K. R., Duncan, A., & Gale, T. M. (2010). 'Normal' semantic-phonemic fluency discrepancy in Alzheimer's disease? A meta-analytic study. *Cortex*, 46(5), 595-601. doi: 10.1016/j.cortex.2009.04.009
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment*. Oxford, NY: Oxford University Press.
- Marra, C., Piccininni, C., Iacobucci, G. M., Caprara, A., Gainotti, G., Costantini, E. M., Callea, A., Venneri, A., & Quaranta, D. (2021). Semantic Memory as an Early Cognitive Marker of Alzheimer's Disease: Role of Category and Phonological Verbal Fluency Tasks. *Journal of Alzheimer's Disease*, 81(2), 619-627. doi: 10.3233/JAD-201452
- Marshall, G. A., Rentz, D. M., Frey, M. T., Locascio, J. J., Johnson, K. A., & Sperling, R. A. (2011). Executive function and instrumental activities of daily living in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers & Dementia*, 7(3), 300-308. doi: 10.1016/j.jalz.2010.04.005
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., ... & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging- Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers & Dementia*, 7(3), 263-269. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
- McLaughlin, N. C. R., Chang, A. C., Malloy, P. (2012). Verbal and Nonverbal Learning and Recall in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease. *Applied Neuropsychology – Adult*, 19(2), 86-89. doi: 10.1080/09084282.2011.643944
- 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 Psychiatric Research*, 43(4), 411-431. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.04.014
- Morris, J. C., Weintraub, S., Chui, H. C., Cummings, J., DeCarli, C., Ferris, S., ... & Kukull, W. A. (2006). The uniform data set (UDS): Clinical and cognitive variables and descriptive data from Alzheimer disease centers. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 20(4), 210-216. doi: 10.1097/01.wad.0000213865.09806.92
- Mura, T., Proust-Lima, C., Jacqmin-Gadda, H., Akbaraly, T. N., Touchon, J., Dubois, B., & Berr, C. (2014). Measuring cognitive change in subjects with prodromal Alzheimer's

- disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 85(4), 363-370. doi: 10.1136/jnnp-2013-305078
- Nelson, H. E., & Willison, J. (1982). *The National Adult Reading Test (NART)*. Windsor: NFER-Nelson.
- Nikolai, T., & Bezdíček, O. (2018). Poruchy paměti a neuropsychologické vyšetření paměti v klinické praxi. *Neurologie pro praxi*, 19(6), 405-410. Retrieved from: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2018/06/03.pdf>
- Nikolai, T., Michalec, J., & Maková, T. (2020). Klinická psychologie a neuropsychologie v neurologii a psychiatrii. In T. Uhrová, & J. Roth (Eds.), *Neuropsychiatrie*, (pp. 270-286). Praha: Maxdorf.
- Nikolai, T., Štěpánková, H., Kopeček, M., Šulc, Z., Vyhnálek, M., & Bezdíček, O. (2018). The Uniform Data Set, Czech Version: Normative Data in Older Adults from an International Perspective. *Journal of Alzheimers Disease*, 61(3), 1233-1240. doi: 10.3233/JAD-170595
- Nikolai, T., Štěpánková, H., Michalec, J., Bezdíček, O., Horáková, K., Marková, H., Růžička, E., Kopeček, M. (2015). Testy verbální fluence, česká normativní studie pro osoby vyššího věku. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 78(3), 292-299. doi: 14735/amcsnn2015292
- Ophey, A., Wolfsgruber, S., Roeske, S., Polcher, A., Spottke, A., Frölich, L., ... & Kalbe, E. (2021). Cognitive profiles of patients with mild cognitive impairment due to Alzheimer's versus Parkinson's disease defined using a base rate approach: Implications for neuropsychological assessments. *Alzheimers & Dementia*, 13(1):e12223. doi: 10.1002/dad2.12223
- Park, K. W., Kim, H. S., Cheon, S. M., Cha, J. K., Kim, S. H., & Kim, J. W. (2011). Dementia with Lewy Bodies versus Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Dementia: A Comparison of Cognitive Profiles. *Journal of Clinical Neurology*, 7(1), 19-24. doi: 10.3988/jcn.2011.7.1.19
- Park, J. H., Park, H., Sohn, S. W., Kim, S., & Park, K. W. (2017). Memory performance on the story recall test and prediction of cognitive dysfunction progression in mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia. *Geriatrics & Gerontology International*, 17(10), 1603-1609. doi: 10.1111/ggi.12940

- Perri, R., Fadda, L., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2013). Word List and Story Recall Elicit Different Patterns of Memory Deficit in Patients with Alzheimer's Disease, Frontotemporal Dementia, Subcortical Ischemic Vascular Disease, and Lewy Body Dementia. *Journal of Alzheimers Disease*, 37(1), 99-107. doi: 10.3233/JAD-130347
- Petersen, R. C. (1995). Normal aging, mild cognitive impairment, and early Alzheimer's disease. *Neurologist*, 1(6), 326-344.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment - Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303-308. doi: 10.1001/archneur.56.3.303
- Petersen, R. C., Stevens, J. C., Ganguli, M., Tangalos, E. G., Cummings, J. L., & De Kosky, S. T. (2001). 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*, 56(9), 1133-1142. doi: 10.1212/WNL.56.9.1133
- Petersen, R. C., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Fields, J. A., Geda, Y. E., Graff-Radford, J., ... & Jack, C. R. (2021). NIA-AA Alzheimer's Disease Framework: Clinical Characterization of Stages. *Annals of Neurology*, 89(6), 1145-1156. doi: 10.1002/ana.26071
- R Core Team (2021). *R: A language and environment for statistical computing*. (Version 4.1) [Computer Software]. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Retrieved from <https://www.R-project.org/>.
- Rabin, L. A., Pare, N., Saykin, A. J., Brown, M. J., Wishart, H. A., Flashman, L. A., & Santulli, R. B. (2009). Differential Memory Test Sensitivity for Diagnosing Amnesic Mild Cognitive Impairment and Predicting Conversion to Alzheimer's Disease. *Aging, Neuropsychology & Cognition*, 16(3), 357-376. doi: 10.1080/13825580902825220
- Racovsky, K., Moran, E., Baehr, L., Irwin, D. McMillan, C., & Grossman, M. (2015). Utility and Neuroanatomical Correlates of the FTLN-NACC Neuropsychology Module in the Differential Diagnosis of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease (P1.220). *Neurology*, 84(14). Retrieved from: [https://n.neurology.org/content/84/14\\_Supplement/P1.220](https://n.neurology.org/content/84/14_Supplement/P1.220)

- Rascovsky, K., Salmon, D. P., Hansen, L. A., Thal, L. J., & Galasko, D. (2007). Disparate letter and semantic category fluency deficits in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *21*(1), 20-30. doi: 10.1037/0894-4105.21.1.20
- Rahman-Filipiak, A., Sadaghiyani, S., Davis, K., Bhaumik, A. K., Paulson, H. L., Giordani, B., ... & Hampstead, B. M. (2022). Validation of the National Alzheimer's Coordinating Center (NACC) Lewy Body Disease Module neuropsychological tests. *Alzheimers & Dementia*, *14*(1):e12279. doi: 10.1002/dad2.12279
- Reiner, K., Eichler, T., Hertel, J., Hoffmann, W., & Thyrian, J. R. (2018). The Clock Drawing Test: A Reasonable Instrument to Assess Probable Dementia in Primary Care? *Current Alzheimer Research*, *15*(1), 38-43. doi: 10.2174/1567205014666170908101822
- Reisberg, B., Ferris, S. H., Kluger, A., Franssen, E., Weigle, J., & de Leon, M. J. (2008). Mild cognitive impairment (MCI): a historical perspective. *International Psychogeriatrics*, *20*(1), 18-31. doi: 10.1017/S1041610207006394
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*, *139*(9), 1136-1139. doi: 10.1176/ajp.139.9.1136
- Richard, E., Schmand, B. A., Eikelenboom, P., & Van Gool, W. A. (2013). MRI and cerebrospinal fluid biomarkers for predicting progression to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a diagnostic accuracy study. *BMJ Open*, *3*(6):e002541. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002541
- Ritter, A. R., Leger, G. C., Miller, J. B., & Banks, S. J. (2017). Neuropsychological Testing in Pathologically Verified Alzheimer Disease and Frontotemporal Dementia How Well Do the Uniform Data Set Measures Differentiate Between Diseases? *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *31*(3), 187-191. doi: 10.1097/WAD.0000000000000181
- Ruchinkas, R. (2019). Wechsler adult intelligence scale-4th edition digit span performance in subjective cognitive complaints, amnesic mild cognitive impairment, and probable dementia of the Alzheimer type. *Clinical Neuropsychologist*, *33*(8), 1436-1444. doi: 10.1080/13854046.2019.1585574

- Rusina, R., & Franková, V. (2020). Alzheimerova nemoc. In T. Uhrová, & J. Roth (Eds.), *Neuropsychiatrie*, (pp. 539-549). Praha: Maxdorf.
- Saffaroni, A. M., Weintraub, S., Rascovsky, K., Rankin, K. P., Taylor, J., Fields, J. A., ... & Kramer, J. H. (2021). Uniform data set language measures for bvFTD and PPA diagnosis and monitoring. *Alzheimers & Dementia*, *13*(1):e12148. doi: 10.1002/dad2.12148
- Salo, S. K., Marceaux, J. C., McCoy, K. J. M., & Hilsabeck, R. C. (2021). Removing the noose item from the Boston naming test: A step toward antiracist neuropsychological assessment. *Clinical Neuropsychologist*, *36*(2), 311-326. doi: 10.1080/13854046.2021.1933187
- Sanchez-Cubillo, I., Perianez, J. A., Adrover-Roig, D., Rodriguez-Sanchez, J. M., Rios-Lago, M., Tirapu, J., & Barcelo, F. (2009). Construct validity of the Trail Making Test: Role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *15*(3), 438-450. doi: 10.1017/S1355617709090626
- Shea, Y.-F., Pan, Y., Mak, H. K.-F., Bao, Y., Lee, S.-C., Chiu, P. K.-C., & Chan, H.-W. F. (2021). A systematic review of atypical Alzheimer's disease including behavioural and psychological symptoms. *Psychogeriatrics*, *21*(3), 396-406. doi: 10.1111/psyg.12665
- Sheardová, K., Vyhnálek, M., Nedělská, Z., Laczó, J., Andel, R., Marciniak, R., Cerman, J., Lerch, O., & Hort, J. (2019). Czech Brain Aging Study (CBAS): prospective multicentre cohort study on risk and protective factors for dementia in the Czech Republic. *BMJ Open*, *9*(12):e030379. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030379
- Slot, R. E. R., Sikkens, S. A. M., Berkhof, J., Brodaty, H., Buckley, R., Cavedo, E., ... & Van der Flier, W. M. (2018). Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia. *Alzheimers & Dementia*, *15*(3), 465-476. doi: 10.1016/j.jalz.2018.10.003
- Steenland, K., Macneil, J., Bartell, S., & Lah, J. (2010). Analyses of Diagnostic Patterns at 30 Alzheimer's Disease Centers in the US. *Neuroepidemiology*, *35*(1), 19-27. doi: 10.1159/000302844
- Světová zdravotnická organizace (2019). *International Classification of Diseases and Related Health Problems* (11<sup>th</sup> ed.). Retrieved from: <https://icd.who.int/>



- Štěpánková, H., Nikolai, T., Lukavský, J., Bezdiček, O., Vrajová, M., & Kopeček, M. (2015). Mini-Mental State Examination – Czech Normative Study. *Česká a Slovenská neurologie a neurochirurgie*, 78/111(1), 57-63. doi: 10.14735/amcsnn2015
- Tabert, M. H., Manly, J. J., Liu, X. H., Pelton, G. H., Rosenblum, S., Jacobs, M., ... & Devanand, D. P. (2006). Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Archives of General Psychiatry*, 63(8), 916-924. doi: 10.1001/archpsyc.63.8.916
- Taler, V., & Phillips, N. A. (2008). Language performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A comparative review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(5), 501-556. doi: 10.1080/13803390701550128
- Taragano, F. E., Allegri, R. F., Krupitzky, H., Sarasola, D. R., Serrano, C. M., Lon, L., Lyketos, C. G. (2009). Mild Behavioral Impairment and Risk of Dementia: A Prospective Cohort Study of 358 Patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(4), 584-592. doi: 10.4088/JCP.08m04181
- Tippett, W. J., & Black, S. E. (2008). Regional cerebral blood flow correlates of visuospatial tasks in Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(6), 1034-1045. doi: 10.1017/S1355617708081241
- The jamovi project (2021). *jamovi*. (Version 2.2) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>
- Troyer, A. K., Leach, L., & Strauss, E. (2006). Aging and response inhibition: Normative data for the Victoria Stroop Test. *Aging, Neuropsychology and Cognition*, 13(1), 20-35. doi: 10.1080/138255890968187
- Tsatali, M., Poptsi, E., Moraitou, D., Agogiatou, C., Bakoglidou, E., Gialaouzidis, M., ... & Tsolaki, M. (2021). Discriminant Validity of the WAIS-R Digit Symbol Substitution Test in Subjective Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment (Amnesic Subtype) and Alzheimer's Disease Dementia (ADD) in Greece. *Brain Sciences*, 11(7):881. doi: 10.3390/brainsci11070881
- Urbanová, M., Vyhnálek, M., Nikolai, T., Michalec, J., Sheardová, K., Laczó, J., Hudeček, D., & Hort, J. (2014). Validita Testu 16 slov pro diferenciální diagnostiku demence

- Alzheimerova typu a behaviorální formy frontotemporální demence. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 77/110(5), 576-581.
- Van Buuren, S., & Groothuis-Oudshoorn, K. (2011). mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *Journal of Statistical Software*, 45(3), 1-67. doi. 10.18637/jss.v045.i03.
- Vaughan, R. M., Coen, R. F., Kenny, R., & Lawlor, B. A. (2018). Semantic and Phonemic Verbal Fluency Discrepancy in Mild Cognitive Impairment: Potential Predictor of Progression to Alzheimer's Disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(4), 755-759. doi: 10.1111/jgs.15294
- Weintraub, S., Besser, L., Dodge, H. H., Teylan, M., Ferris, S., Goldstein, F. C., ... & Morris, J. C. (2018). Version 3 of the Alzheimer Disease Centers' Neuropsychological Test Battery in the Uniform Data Set (UDS). *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 32(1), 10-17. doi: 10.1097/WAD.0000000000000223
- Weintraub, S., Salmon, D., Mercaldo, N., Ferris, S., Graff-Radford, N. R., Chui, H., ... & Morris, J. C. (2009). The Alzheimer's Disease Centers' Uniform Data Set (UDS) The Neuropsychologic Test Battery. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 23(2), 91-101. doi: 10.1097/WAD.0b013e318191c7dd
- Weissberger, G. H., Strong, J. V., Stefanidis, K. B., Summers, M. J., Bondi, M. W., & Stricker, N. H. (2017). Diagnostic Accuracy of Memory Measures in Alzheimer's Dementia and Mild Cognitive Impairment: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychology Review*, 27(4), 354-388. doi: 10.1007/s11065-017-9360-6
- Wicklund, A. H., Johnson, N., Rademaker, A., Weitner, B. B., & Weintraub, S. (2006). Word list versus story memory in Alzheimer disease and frontotemporal dementia. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 20(2), 86-92. doi: 10.1097/01.wad.0000213811.97305.49
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipeleto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L.-O., ... & Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment - beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 240-246. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x