Univerzita Karlova
Filozofická fakulta
Katedra psychologie

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Jan Netík

Neuropsychologické vyšetření v diferenciální diagnostice behaviorální varianty frontotemporální demence a Alzheimerovy nemoci

Neuropsychological Assessment in Differential Diagnosis of Behavioural Variant Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease

Praha 2018

Vedoucí práce: doc. PhDr. Petr Kulišťák, Ph.D.

Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval doc. PhDr. Petru Kulišťákovi, Ph.D., vedoucímu práce, který mi při psaní dopřál dostatek tvůrčí svobody a vždy okamžitě zodpovídal mé záludné dotazy či pomohl vyřešit různá dilemata. Vážím si i jeho dlouholeté podpory české neuropsychologie.

Děkuji též Mgr. et Mgr. Tomáši Nikolaiovi, Ph.D., a jeho neuropsychologickým týmům při Neurologických klinikách 1. LF UK a VFN a 2. LF UK a FN Motol, kteří svými volitelnými přednáškami a příkladnou prací přispěli k volbě mého odborného směřování.

Dále mnohokrát děkuji doc. MUDr. Aleši Bartošovi, Ph.D., a celému kolektivu Oddělení kognitivních poruch Národního ústavu duševního zdraví, kteří mi umožnili se v laskavém prostředí s praxí oboru blíže seznámit a motivovali mě k výzkumné činnosti.

Michaele Vaškovicové děkuji za obohacující neuropsychologické diskuse a cenné podněty, které se podstatným dílem zasloužily o výslednou podobu práce.

V neposlední řadě mé poděkování patří také Radce Jiráčkové, která svojí pečlivou jazykovou korekturou významně přispěla k čitelnosti textu.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval samostatně, že jsem řádně citoval všechny použité prameny a literaturu a že práce nebyla využita v rámci jiného vysokoškolského studia či k získání jiného nebo stejného titulu.

V Praze 30. dubna 2018 .....

Jan Netík

Abstrakt

Bakalářská práce shrnuje současné poznatky o behaviorální variantě frontotemporální demence a Alzheimerově chorobě, přičemž se zaměřuje zejména na přínos neuropsychologického vyšetření v jejich diferenciální diagnostice. Uvádí relevantní interdisciplinární poznatky nezbytné pro orientaci v obou klinických jednotkách a nabízí podrobné, komparativně pojaté popisy jejich neuropsychologických profilů, včetně soudobých názorů na jejich povahu. Dále se práce blíže věnuje metodám, které slibují zmíněné diagnózy rozlišovat, načež přímo navazuje návrh výzkumného projektu, jenž se zabývá sestavením diferenciálně diagnostické baterie a ověřením její užitečnosti v diagnostickém procesu.

Klíčová slova:

behaviorální varianta frontotemporální demence; Alzheimerova nemoc; neuropsychologické vyšetření; diferenciální diagnostika

Abstract

The bachelor thesis summarizes contemporary knowledge about behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease with emphasis on examining the contribution of neuropsychological assessment to distinguish between them. It presents relevant interdisciplinary findings necessary for the orientation in both clinical units and provides a comparatively conceived comprehensive description of their neuropsychological profiles, including current opinions on their very nature. Further, the thesis examines the methods with promising discriminant validity, building a basis for the actual research project proposal, in which we assemble a test battery and challenge its utility in a differential diagnosis.

Keywords:

behavioural variant frontotemporal dementia; Alzheimer's disease; neuropsychological assessment; differential diagnosis

Obsah

Seznam zkratek **xv**

Úvod **1**

I Literárně přehledová část 3

1 Frontotemporální lobární degenerace 5

1.1 Obecné informace . . . 5

1.1.1 Epidemiologie . . . 5

1.1.2 Etiopatogeneze, patofyziologie a genetika . . . 6

1.1.3 Diagnostika . . . 7

1.1.4 Terapie . . . 8

1.1.5 Klinický obraz . . . 8

1.2 Behaviorální varianta frontotemporální demence . . . 8

1.3 Nonfluentní varianta primární progresivní afázie . . . 11

1.4 Sémantická varianta primární progresivní afázie . . . 11

1.5 Logopenická varianta primární progresivní afázie . . . 12

2 Alzheimerova nemoc 13

2.1 Obecné informace . . . 13

2.1.1 Epidemiologie . . . 13

2.1.2 Etiopatogeneze, patofyziologie a genetika . . . 14

2.1.3 Diagnostika . . . 14

2.1.4 Terapie . . . 15

2.1.5 Klinický obraz . . . 15

2.2 Amnestická forma . . . 15

2.3 Frontální varianta . . . 16

2.4 Posteriorní kortikální atrofie . . . 17

3 Neuropsychologické profily jednotlivých onemocnění 19

3.1 Behaviorální varianta frontotemporální demence 19

3.1.1 Paměť 20

3.1.2 Exekutivní funkce 21

3.1.3 Pozornost, psychomotorické tempo a pracovní paměť 23

3.1.4 Vizuospaciální/vizuokonstruktivní funkce 24

3.1.5 Fatické funkce 25

3.1.6 Sociální kognice a přidružené oblasti 26

3.2 Demence při Alzheimerově nemoci 27

3.2.1 Paměť 28

3.2.2 Exekutivní funkce 28

3.2.3 Pozornost, psychomotorické tempo a pracovní paměť 29

3.2.4 Vizuospaciální/vizuokonstruktivní funkce 30

3.2.5 Fatické funkce 30

3.2.6 Sociální kognice a přidružené oblasti 31

4 Neuropsychologické metody s diferenciálně diagnostickým potenciálem 33

4.1 Faux Pas Recognition Test 33

4.2 Emotion Recognition Test 34

4.3 Hayling Test 34

4.4 Conflicting Instructions 35

4.5 Go—No Go 35

4.6 Proverb Interpretation 36

4.7 Frontal Behavioral Inventory 36

II Návrh výzkumného projektu 37

5 Validita navrhované baterie pro diferenciální diagnostiku bvFTD a AD 39

5.1 Cíle výzkumu a výzkumné otázky 39

5.2 Výzkumný design a průběh výzkumu 40

5.3 Výzkumný soubor 41

5.4 Výzkumné metody 43

5.5 Způsob zpracování dat 43
5.6 Etika navrhovaného výzkumu 44
5.7 Diskuse 45

Závěr **47**

Literatura **49**

Příloha **65**

Seznam zkratek

AD	Alzheimerova nemoc ve stádiu demence (*demence při AN*)
aMCI	amnestická varianta MCI
AN	Alzheimerova nemoc
ANOVA	analýza rozptylu (z angl. *analysis of variance*)
APP	gen pro *amyloid beta precursor protein*
AUC	plocha pod křivkou ROC (z angl. *area under curve*)
BPSD	behaviorální a psychologické symptomy demence
bvFTD	behaviorální varianta frontotemporální demence
C9orf72	gen na 72. otevřeném čtecím rámci 9. chromozomu
CDR	škála *Clinical Dementia Rating*
CNS	centrální nervová soustava
D–KEFS	baterie *Delis–Kaplan Executive Function System*
EF	exekutivní funkce
FAB	baterie *Frontal Assessment Battery*
FBI	dotazník *Frontal Behavioral Inventory*
FDG-PET	fluorodeoxyglukózová pozitronová emisní tomografie
FTD	frontotemporální demence
FTDC	*International Behavioural Variant FTD Consortium*
FTLD	frontotemporální lobární degenerace

FTLD-CDR	škála *FTLD-modified Clinical Dementia Rating*
FUS	*fused in sarcoma RNA binding protein*
fvAD	frontální varianta AD
GRN	gen pro *granulin precursor protein*
HIV	*human immunodeficiency virus*
IFS	baterie *INECO Frontal Screening*
LBD	nemoc s Lewyho tělísky (z angl. *Lewy body disease*)
lvPPA	logopenická/fonologická varianta PPA
MANOVA	multivariační ANOVA
MAPT	gen pro *microtubule associated protein tau*
MCI	mírná kognitivní porucha (z angl. *Mild Cognitive Impairment*)
MKN	Mezinárodní klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů
MMSE	screeningový test *Mini-Mental State Examination*
MR	magnetická rezonance
naMCI	neamnestická MCI
nfvPPA	nonfluentní/agramatická varianta PPA
PCA	posteriorní kortikální atrofie (z angl. *posterior cortical atrophy*)
PGRN	viz GRN
phFTD	syndrom fenokopie bvFTD (z angl. *phenocopy bvFTD*)
PNFA	primární progresivní nonfluentní afázie (nověji nfvPPA)
PPA	primární progresivní afázie
PSEN1	gen pro *presenilin-1*

PSEN2	gen pro *presenilin-2*
ROC	*receiver operating characteristic* analýza
SD	směrodatná odchylka
SEA	baterie *Social Cognition and Emotional Assessment*
SPECT	jednofotonová emisní výpočetní tomografie (z angl. *single-photon emission computed tomography*)
SSRI	selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (z angl. *selective serotonin reuptake inhibitor*)
svPPA	sémantická varianta PPA
TARDBP	gen pro TDP-43
TDP-43	*transactive response DNA binding protein* (s hmotností 43 kilodaltonů)
ToM	teorie mysli (z angl. *Theory of Mind*)
VCP	gen pro *valosin containing protein*
WCST	Wisconsinský test třídění karet (z angl. *Wisconsin Card Sorting Test*)
WHO	Světová zdravotnická organizace (z angl. *World Health Organization*)

Úvod

Primárně zásluhou neustálého prodlužování délky lidského života narážejí odborníci i laická veřejnost stále častěji na kognitivní poruchy ústící do obrazu demence, která se díky produkci ohromné ekonomické zátěže a krajně nepříznivým epidemiologickým prognózám konečně dostává i do vládních programů (Nikolai, Vyhnálek, Štěpánková, & Horáková, 2013; World Health Organization [WHO], 2017a). Přibližně ze dvou třetin (Hort, Laczó, & Vyhnálek, 2014) má takový invalidizující stav na svědomí již *relativně* dobře probádaná (leč doposud kauzálně neléčitelná) Alzheimerova nemoc (AN), avšak díky neustále se zdokonalující diagnostice a z hlediska terapie nezbytné diferenciálně diagnostické rozvaze odborníků se do popředí zájmu postupně dostávají také ostatní nosologické jednotky, které mohou obdobným způsobem zasáhnout do života i mnohem mladších jedinců.

Příkladným zástupcem těchto tzv. *early-onset*[1] neurodegenerativních onemocnění je i skupina *frontotemporálních lobárních degenerací* (FTLD), do níž se v současnosti řadívá poměrně široká řada klinicky, neuropatologicky, ale i geneticky heterogenních obtíží (viz Josephs et al., 2011; Mackenzie et al., 2011; Matěj & Rusina, 2012). V naší práci se však vzhledem k rozsahu a zmíněné různorodosti diagnóz věnujeme zejména *behaviorální variantě frontotemporální demence* (bvFTD), klinickému projevu spojovanému s FTLD zdaleka nejvíce. V rámci skupiny je nejprevalentnější (Dickerson, Ducharme, & Onyike, 2016; Hogan et al., 2016; Johnson et al., 2005), z hlediska neurovědního poskytuje zajímavý náhled na doposud nejméně probádané oblasti lidského mozku a (kognitivním) neuropsychologům nabízí toto onemocnění postihující frontální a temporální kůru cennou demonstraci úzkého propojení mozkového parenchymu s chováním člověka, jeho osobností, motivací, vůlí či např. s teorií mysli.

---

[1] Za věkovou hranici, která dělí nemocné na *early-onset* a *late-onset*, se považuje arbitrárně stanovených 65 let. Toto dělení používá např. i WHO (2017b) ve své *Mezinárodní klasifikaci nemocí a přidružených zdravotních problémů* (MKN).

Z této, značně široké potenciální nabídky různých aspektů si však pro následující text vybíráme téma diferenciální diagnostiky, o němž bychom chtěli zpravit čtenáře především z toho důvodu, že je – ač se to na první pohled nemusí tak jevit – relevantní ke každodenní klinickoneuropsychologické praxi. Vyšetření pomocí neuropsychologických metod je totiž považované za jeden z nejdůležitějších, či dokonce vůbec nejdůležitější příspěvek do celého diagnostického procesu kognitivních poruch (např. Bozoki & Farooq, 2009; Nikolai & Vyhnálek, 2017), který je téměř vždy procesem diferenciálně diagnostickým, a jehož úkolem je poskytnou kvalitní a zevrubný popis profilu kognitivního deficitu tak, aby ošetřující lékař spolu s dalšími daty mohl favorizovat jednu, či druhou diagnózu, indikovat optimální léčbu a s vyšší mírou jistoty určit prognózu onemocnění, jejíž znalost může být pro pacienta a jeho okolí naprosto klíčová, stejně tak jako znalost diagnózy samotné (osobní sdělení z *uzavřené* diskusní skupiny americké neziskové organizace *The Association for Frontotemporal Degeneration*).

Také z tohoto důvodu se domníváme, že téma neuropsychologického rozlišení chorob ze spektra FLTD od nejprevalentnější AN je nejenom akademickým, ale i praktickým a aktuálním problémem, který bohužel doposud v českém písemnictví – přes globální růst zájmu – nenalezl adekvátní prostor. Touto bakalářskou prací bychom tedy chtěli tento stav alespoň náznakem napravit a vytvořit příspěvek, který by na příkladu výše zmíněných onemocnění pomohl při nesnadné orientaci v aktuálních poznatcích o možnostech a úskalích neuropsychologického vyšetření v diferenciální diagnostice neurodegenerativních chorob. V následujícím textu se konkrétně budeme snažit odpovědět na otázku, čím se z našeho hlediska onemocnění liší a zdali lze vůbec výše nastíněné diagnózy pomocí neuropsychologických metod mezi sebou rozlišit. Pokud ano, zajímá nás, jak může být taková diskriminace kvalitní, a jestli je využitelná v klinické praxi.

Oddíl I.

Literárně přehledová část

1. kapitola

Frontotemporální lobární degenerace

Prvním onemocněním, které tvoří jádro našeho zájmu, je již v úvodu práce předznamenaná *frontotemporální lobární degenerace* (FTLD). Aktuálně se dle Rusiny a Matěje (2014) na FTLD nahlíží jako na velmi heterogenní *neuropatologicky* definovanou skupinu s různorodými klinickými projevy zahrnujícími buď *kognitivní a behaviorální postižení*, *progresivní fatické onemocnění*, anebo *kombinaci demence s poruchami hybnosti* (s parkinsonským syndromem či onemocněním motoneuronu). Majoritu fenotypů FTLD tvoří první dvě kategorie, a tak se v minulosti označení FTLD považovalo za klinické pojmenování bvFTD a PPA. Dnes začíná odborná veřejnost mezi klinickým a patologickým pohledem striktněji rozlišovat, pročež vzniklo označení *frontotemporální demence* (FTD) – to zahrnuje stále stejné jednotky, které jsou i v současnosti považovány za úzce spojené fenotypy, a tudíž zkoumané pohromadě (Hodges & Piguet, 2018).

1.1 Obecné informace

Dříve než přistoupíme k podrobnějšímu rozpracování samotné bvFTD, pokusíme se nejprve shrnout dosavadní poznatky o FTLD, které jsou pro hlubší porozumění a orientaci v tématu podle našeho názoru nezbytné.

1.1.1 Epidemiologie

Podle všech dostupných údajů jsou choroby se spektra FTLD poměrně *vzácné*. Celkově se po nejprevalentnější AD a nemoci s Lewyho tělísky (LBD) jedná o třetí nejčastější neurodegenerativní onemocnění, přičemž celkově tvoří odhadem 10 % všech demencí (Rusina & Matěj, 2014a). Pokud však uvážíme pouze skupinu pacientů s časným nástupem příznaků (do 65 let), FTLD je podle epidemiologických odhadů zastoupená stejně jako AD (Ratnavalli, Brayne, Dawson, & Hodges, 2002); některé zdroje ji dokonce uvádí jako častější (Ikejima et al., 2009; Kelley, Boeve, & Josephs, 2008). Teprve se stárnutím kohorty totiž

pravděpodobně dochází k exponenciálnímu překryvu incidencí AD a dalšími etiologiemi více spojenými s vyšším věkem.

Co se týče odhadů prevalence, nejčastěji se hovoří o 15–22 jedincích na 100 000 obyvatel starých 45–64 let[1], incidence se uvádí v rozmezí 2,7–4,1 případů na 100 000 obyvatel ve věku 45–64 let za rok (Onyike & Diehl-Schmid, 2013). V recentní meta-analýze pak Hogan et al. (2016) konsensuálně udávají prevalenci 7–30 případů na 100 000 obyvatel mladších 65 let s tím, že bez věkového omezení dosahuje číslo až 461 jedinců na 100 000 občanů. Také Warren, Rohrer a Rossor (2013, s. 1) shodně uvádějí, že *„prevalence FTLD je zejména ve vyšších věkových kategoriích takřka s jistotou podhodnocena"*. Dodejme, že muži a ženy jsou chorobou zasahováni pravděpodobně rovnoměrně a nástup příznaků se umisťuje nejčastěji do pátého až šestého decennia, s průměrným věkem 58 let[2] (Rusina & Matěj, 2014a); výjimkou však nejsou ani případy v širokém rozmezí od 21 do 86 let (Baborie et al., 2011; Snowden, Neary, & Mann, 2004). Pouze u přibližně 25 % však nemoc propuká po 65. narozeninách (Rabinovici, 2017).

1.1.2 Etiopatogeneze, patofyziologie a genetika

Velmi zjednodušeně řečeno se za obecný mechanismus vzniku neurodegenerativních chorob považuje abnormální ukládání určitých, doposud správně syntetizovaných a fyziologicky funkčních proteinů, jejichž patologicky konformovaná depozita již organismus nedokáže dostatečně odbourávat a která začnou zasahovat do normální funkce neuronu za doprovodu složité kaskády dějů, jež v konečném důsledku vedou k apoptóze buňky. Podle toho, jaké skupiny neuronů proces postupně postihuje, lze pozorovat typické klinické příznaky (spolu se změněným výkonem pacienta v neuropsychologických testech) a předpokládat pravděpodobný další vývoj (Rusina & Matěj, 2014c).

U skupiny FTLD nalézají neuropatologové celou řadu specifických intracelulárních inkluzí s obsahem patologických proteinů známých pod názvy *tau, ubiquitin, TDP-43, FUS* a další, méně časté (Mackenzie et al., 2010). Platí, že různé proteinopatie mohou

[1] Podle našeho, velmi zjednodušeného výpočtu na základě aktuálních dat Českého statistického úřadu (2017) se počet pohybuje odhadem v rozmezí 413–605 nemocných na celkových 2 751 222 jedinců ve věkové kohortě 45–64 let.

[2] Zde vidíme zásadní odlišnost v porovnání s Alzheimerovou nemocí, jejíž *„prevalence v populaci výrazně narůstá po 65 roce věku"* (Hort et al., 2014, s. 102).

být příčinou stejného klinického syndromu a naopak (Rusina & Matěj, 2017). Je třeba mít na paměti, že neuropatologickým podkladem uvedených syndromů může být z části i Alzheimerova nemoc – obzvlášť u *logopenické varianty primární progresivní afázie* (lvPPA) (Deramecourt et al., 2010; Mesulam et al., 2008).

Přibližně třetina pacientů má v příbuzenstvu prvního stupně podobné onemocnění (Jones & Neary, 2016; Rohrer & Warren, 2011), a tak je pro FTLD rovněž příznačné, že za výše zmíněnými procesy relativně často stojí genetická zátěž. Ta byla v mnoha případech již identifikovaná (dohromady vysvětluje 10–20 % nemocných; Warren et al., 2013) a hovoří se o mutacích častokrát poměrně nedávno objevených genů *C9orf72, PGRN (GRN), MAPT, TARDBP, VCP* a dalších, přičemž některé z nich mají výrazný překryv s onemocněními motoneuronu, jako je amyotrofická laterární skleróza (Rabinovici, 2017). Většina pak vykazuje autozomálně dominantní typ dědičnosti (Rusina & Matěj, 2014b).

1.1.3 Diagnostika

Tak jako u ostatních chorob ústících do obrazu demence, i u FTLD se diagnostika opírá hned o několik zdrojů (podrobná anamnéza, interní, neurologické, biochemické, hematologické a neuropsychologické vyšetření, využívá se strukturálních i funkčních zobrazovacích metod a někdy i analýzy *likvoru*), které slouží primárně k vyloučení jiných, častokrát léčitelných etiologií kognitivního deficitu a k odlišení od ostatních neurodegenerativních onemocnění. Podobné je také rozlišení klinické diagnózy, jež může nabývat úrovní *možná* (viz přílohu) či *pravděpodobná*[1], a diagnózy neuropatologické, kterou však lze v drtivé většině případů vystavit až po *autopsii*. U FTLD se pak častěji než u ostatních neurodegenerací můžeme setkat s genetickým průkazem (viz výše).

Současná diagnostická kritéria syndromů FTD pocházejí od dvou mezinárodních týmů – pro bvFTD stanovila podmínky v roce 2011 skupina *International Behavioural Variant FTD Criteria Consortium* (FTDC) vedená neuropsycholožkou Katyou Rascovskou (Rascovsky et al., 2011); uznávanou podobu primárních progresivních afázií (PPA) pak separátně sestavili Gorno-Tempiniová et al. (2011).

[1] Nutný je navíc průkaz zhoršování v čase či konkluzivní průkaz poškození frontálních a/nebo temporálních laloků na zobrazovacích metodách.

1.1.4 Terapie

Přes veškeré snahy pro pacienty doposud neexistuje žádná schválená kauzální léčba (Bang, Spina, & Miller, 2015). Kognitiva (např. *inhibitory acetylcholinesterázy* či *inhibitory glutamátergní transmise*) indikovaná při AD se ukazují jako neúčelná, a dokonce mohou symptomatiku pacientů s FTLD ještě *zhoršit* (Rabinovici, 2017). Léčba se tedy věnuje neuropsychiatrickým projevům, je výhradně symptomatická a spočívá zejména na psychiatrické medikaci (Bang et al., 2015).

1.1.5 Klinický obraz

Samotný klinický projev FTLD se různí podle počáteční lokalizace léze. Z tohoto důvodu byly popsány jednotlivé klinické varianty, jejichž projevy však po několika letech[1] splývají v syndrom těžké frontální demence. Platí přitom, že časně vyjádřené příznaky jednotlivých klinických diagnóz v obrazu dominují až do pokročilých stádií (Rusina, Matěj, & Cséfalvay, 2014). Kvůli zaměření práce na počáteční fáze onemocnění a z důvodu různorodosti jednotlivých variant se jim proto podrobněji věnujeme v následujících oddílech textu, přičemž hlavní důraz pochopitelně klademe na bvFTD.

1.2 Behaviorální varianta frontotemporální demence

Jedná se o variantu, která bývá s termínem FTLD spojována zdaleka nejčastěji, a v rámci FTD jde také o diagnózu nejprevalentnější (Dickerson et al., 2016), jelikož podle Johnsona et al. (2005) zaujímá přibližně 57 % těchto onemocnění[2]. V porovnání s ostatními neurodegeneracemi se pacienti s bvFTD dožívají relativně nízkého věku – od prvotních odhadovaných příznaků (s výskytem průměrně v 58 letech) do smrti uplyne asi 7,6 let, od klinické diagnózy pak pouhých 4,2 roků[3] (Garcin et al., 2009). Nápadný časový rozdíl mezi výskytem prvních příznaků a diagnózou je podle nás způsoben mnoha faktory, z nichž jedním bude patrně obecně špatné povědomí o chorobě, druhým pak podcenění

[1] Symptomy ostatních variant FTLD se podle Banga et al. (2015) začínají přidávat k zprvu fokálním deficitům po přibližně dvou letech.

[2] K jinému zastoupení došli recentně Hogan et al. (2016), kteří ve své meta-analýze uvádějí necelých 80 %.

[3] Pokud jsou v čase diagnózy pozorovány fatické poruchy, dožití bývá významně kratší (Garcin et al., 2009).

její skutečné prevalence – kolem 51 % případů je totiž např. chybně rozpoznáno coby primární psychiatrická porucha (Woolley, Khan, Murthy, Miller, & Rankin, 2011). Diagnózu i výzkum významně komplikuje také poměrně nedávno popsaný syndrom „fenokopie" bvFTD (phFTD), který „pravou" bvFTD v mnoha příznacích napodobuje[1].

Symptomatika je podmíněna atrofií začínající povětšinou v *orbitofrontální a ventromediální krajině prefrontální kůry, předním cingulu, přední insule a předních temporálních lalocích mozku,* přičemž se šíří na konvexitu a do dalších oblastí frontálního a temporálního laloku (Rascovsky, 2016). Rusina and Matěj (2014b) uvádějí také postupné postižení parietálního kortexu a bazálních ganglií[2]; relativně ušetřena podle nich bývá okcipitální kůra. Odpovídající nález snížené utilizace glukózy a hypoperfuze frontálních a předních temporálních laloků ukáže fluorodeoxyglukózová pozitronová emisní tomografie (FDG-PET), resp. jednofotonová emisní výpočetní tomografie (SPECT; Rohrer, 2016).

Z hlediska klinického se tedy u onemocnění setkáváme s odpovídající řadou kvalitativně i kvantitativně různě vyjádřených symptomů, které se u pacienta objevují s nejasně ohraničeným, plíživým počátkem. Obrazu již v časných stádiích obecně dominují poruchy chování a osobnosti následované kognitivním a exekutivním deficitem, změnami v oblasti emocí a sociální kognice i významné potíže při rozhodování. Prominentním znakem je též relativně časná *anosognozie* (Rascovsky, 2016).

Mezi konkrétní charakteristické projevy se řadí *disinhibice*, která se již časně projeví narušením chování v různorodých sociálních situacích, nerespektováním komunikačních vodítek, společenských pravidel a etikety – pacient se až moriaticky vysmívá neštěstí druhých, užívá vulgarismů, nemístných poznámek (často sexuálního rázu), postupně se může objevit i agresivní chování. Dále pozorujeme impulzivní a neuvážené činy, které zahrnují drobné krádeže (často jídla či salientních objektů), nebezpečné řízení vozidel,

[1] Fenokopie bvFTD vykazuje stejné klinické změny, avšak probíhá pod netypickým obrazem žádné či extrémně pomalé progrese. Běžné zobrazovací metody jsou bez nálezu, neuropsychologické vyšetření *někdy* odhalí deficit exekutivních funkcí (EF). Dle některých zdrojů (Power et al., 2017) mívají pacienti v anamnéze četné stresové události a nápadnou premorbidní osobnost; Meijboom et al. (2017) pak poukazují na strukturální „mikrozměny" v bílé hmotě mozku a možnou spojitost se „skutečnou" bvFTD.

[2] Landin-Romero et al. (2017) hovoří zejména o *striatu*, které dávají do souvislosti s narušeným vnímáním odměny v sociálních interakcích a sníženou motivací účastnit se kontaktů s ostatními.

neracionální nákupy i prodeje, různé závislostní chování, neuvážené sdílení osobních údajů apod. (Rascovsky, 2016).

U značné části pacientů pak pozorujeme *apatii, netečnost a těžkou abulii,* která napodobuje afektivní poruchy, ale pravá depresivní nálada je vzácná. Takoví jedinci opouští své doposud oblíbené koníčky a práci, dny tráví aktivitami, jako je sledování televize; postupně jsou u nich nutné i vnější pobídky k úkonům hygieny a ostatním běžným denním aktivitám. Dochází k potížím s iniciací a udržováním např. i jednoduchých komunikačních aktů. Apatie bývá považována za časnější projev než disinhibice a na zobrazovacích metodách ponejvíce koreluje s hypoperfuzí mediálních ploch prefrontálních laloků (Rascovsky, 2016).

Zvláštní pozornost je v symptomatice věnována deficitu ve schopnosti *empatie*, kterou jsme již nastínili výše a která se projevuje „chladností", odtažitostí, bezohledností, nedostatkem očních kontaktů, nepochopením a indiferencí k zejména negativním emocím druhých lidí. Výzkumy opakovaně prokázaly velice dobrou specificitu tohoto znaku, který odlišuje bvFTD od ostatních neurodegenerací a zároveň je jejím velmi časným projevem (Rascovsky, 2016).

Dále bývá zmiňováno stereotypní jednání, jež se v podobě četných perseverací odráží i v neuropsychologických testech, a sklon ke kompulzivnímu, až „rituálnímu" chování. Může jít o různé poklepávání, škrábání, pobrukování, mlaskání či pohupování, výjimkou však nejsou ani komplexnější aktivity zahrnující hromadění věcí, zdánlivě obsesivní kontrolování, počítání či čištění. Pacienti mohou bez jakéhokoliv úmyslu pravidelně vcházet do určitých místností, dokola opakovat „oblíbená" slova, věty nebo celé příběhy (většinou s nulovou informační, ale i komunikační hodnotou; Rascovsky, 2016).

Posledními charakteristickými symptomy, které v této části uvedeme, jsou *hyperoralita, utilizace a změna jídelních zvyklostí*. Pacienti často nutkavě berou různé objekty do rukou, mohou je zkoumat ústy (přičemž se může vyskytnout i *pica*) a ojedinělé není ani přejídání (s charakteristickým ulpíváním na určité potravině, často se zaměřením na sladké; Rascovsky, 2016; Rascovsky et al., 2011).

1.3 Nonfluentní varianta primární progresivní afázie

S první variantou tzv. *primární progresivní afázie* (PPA)[1], zahrnované spolu s bvFTD pod termín FTD, se lze setkat také pod alternativním názvem *agramatická PPA*, kterým chtějí někteří autoři vyjádřit charakteristické chyby v gramatických pravidlech větné stavby. Obecně se však jedná o výrazně heterogenní spektrum příznaků (včetně např. izolované *apraxie řeči*; viz Bardoň et al., 2017). Obraz připomíná Brocovu afázii, řeč je výrazně namáhavá, neplynulá, typicky se objevují fonémické parafázie a artikulační, fonologické chyby. Neuroanatomický korelátem je atrofie *Brocovy arey a insulární kůry* (Cerami & Cappa, 2016; Hodges & Piguet, 2018).

1.4 Sémantická varianta primární progresivní afázie

Tento fenotyp je svým zpočátku *relativně izolovaným* postižením sémantické paměti z hlediska kognitivní psychologie velmi zajímavý, a někteří ho dokonce navrhují jako model pro studium paměťových procesů relativně nezatížených ostatními proměnnými (Hodges & Piguet, 2018; Vyhnálek, Škoda, Varjassyová, & Hort, 2005). Obraz se kromě deficitu sémantické paměti vyznačuje těžkou *anomií* prominentní zejména při úlohách konfrontačního pojmenování. Pacienti obtížně získávají přístup k *lexikonu* a dochází u nich k *sémantickým parafáziím*, kdy zaměňují správné názvy za jiné zástupce dané kategorie. Postupně užívají jen prototypických odpovědí a neurčitých zájmen. Amnézie jde *proti* Ribotovu gradientu, což se projevuje ušetřením recentní epizodické a narušením rané autobiografické paměti. Vše je na podkladě většinou výrazně levostranné atrofie[2] *perirhinální kůry* a předního pólu temporálního laloku s postupnou frontální progresí (Cerami & Cappa, 2016; Gorno-Tempini et al., 2011; Hodges & Piguet, 2018).

---

[1] O PPA uvažujeme, pakliže u pacienta pozorujeme relativně izolovanou *fatickou* poruchu bez výše zmíněných, behaviorálních projevů a bez nálezu *nedegenerativního* substrátu lépe vysvětlujícího vyjádřené obtíže. Podle našeho přesvědčení by se při podezření na PPA měl kromě neuropsychologa k případu vyjádřit vždy také zkušený klinický logoped.

[2] Méně častá, pravostranná atrofie se vyznačuje progresivní *prosopagnozií* a *osobnostními* alteracemi (S. A. Thompson, Patterson, & Hodges, 2003).

1.5 Logopenická varianta primární progresivní afázie

Jedná se o nejnovější formu, která vznikla odtržením od bývalé *primární progresivní nonfluentní afázie* (PNFA). Jelikož lvPPA ve většině případů způsobuje *Alzheimerova nemoc*, šlo o klasifikační krok s nesmírně důležitou terapeutickou implikací. Obrazu dominují již v běžné řeči výrazné potíže s hledáním slov (anomické pauzy, opravování se) tvořící *dojem* neplynulosti, deficit *fonologické smyčky* pracovní paměti, narušené porozumění složitějším větám i jejich opakování. Zobrazovací metody ukáží levostrannou atrofii zadních částí *gyrus temporalis superior et medius* a *lobulus parietalis inferior* (Cerami & Cappa, 2016).

2. kapitola

Alzheimerova nemoc

Jak jsme již zmínili v úvodu práce, jedná se o zdaleka nejčastější příčinu demence ve vyšším věku, přičemž své prvenství pravděpodobně drží také u pacientů mladších 65 let, kde je ovšem zastoupena téměř stejně jako onemocnění ze skupiny FTLD. Právě s těmi se AN překvapivě často (vzhledem k „učebnicovým představám“) dostává do diferenciálně diagnostické úvahy (Jones & Neary, 2016), a z tohoto důvodu jsme ji také do práce zařadili. Jelikož k významnému překryvu klinických obrazů obou chorob pravděpodobně dochází u *early-onset* AN, která se mnohdy prezentuje atypicky (bez časného postižení epizodické paměti), zmíníme také tyto případy.

2.1 Obecné informace

Abychom lépe porozuměli odlišnostem mezi diagnózami v rovinách, z nichž neuropsychologické projevy vlastně vychází, uvedeme tuto část práce – podobně jako v případě kapitoly pojednávající o FTLD – obecně platnými informacemi o AN[1].

2.1.1 Epidemiologie

Podle patrně nejnovější meta-analytické epidemiologické studie (Fiest et al., 2016) se prevalence AD v populaci starší 60 let pohybuje v rozmezí 2 906 – 5 559 nemocných na 100 000 jedinců. To podle našeho přepočtu na základě aktuálních dat Českého statistického úřadu (2017) představuje 78 487 – 150 142 českých pacientů na celkový počet 2 700 877 obyvatel starších 60 let. Incidence se pak pohybuje mezi 1 290 a 1 940 jedinci na 100 000 obyvatel starších 60 let za rok. Data se shodují s poznatky Horta et al. (2014), kteří

[1] Zkratku AN používáme pro vyjádření neuropatologicky definované choroby, kdežto AD (Alzheimerovu demenci) chápeme jako označení *klinické* diagnózy, pro níž se mnohdy užívá pojmu „demence při Alzheimerově nemoci“ (McKhann et al., 2011; Vyhnálek, Laczó, Nikolai, Sheardová, & Hort, 2012).

v roce 2010 odhadovali počet 80 000 pacientů s AD a v souladu s WHO (2017b) hovoří o budoucích dramatických nárůstech spojených se stárnutím populace.

2.1.2 Etiopatogeneze, patofyziologie a genetika

Mechanismy vedoucí ke vzniku AN jsou oproti komplexu FTLD relativně dobře prozkoumány. Za klinickými projevy stojí patologicky změněné proteiny, které se postupně[1] agregují do formy oligomerů peptidu známého pod názvem *beta-amyloid* a tvoří těžko odbouratelné fibrily skládající se v amyloidové (senilní, neuritické) plaky. Tyto jsou pro nervovou buňku toxické a spolu s dalšími procesy vedou k jejímu zániku. Klíčovým prvkem této kaskády je již v předchozí kapitole zmiňovaný *tau-protein*, jehož hyperfosforylovaná forma se na rozdíl od *beta-amyloidu* ukládá intracelulárně, v cytoplasmě neuronů, kde škodí jinak fyziologické stavbě neurofibril a tvoří tzv. *neurofibrilární klubka* či *smotky* (angl. *neurofibrillary tangles;* Rusina & Matěj, 2017). Dodejme, že stejně jako v případě neuropsychologických metod, i neuropatologický průkaz AN nutně srovnává nález s věkově vázanými normami.

Hledisko dědičnosti nabývá u AN ve srovnání s FTLD daleko menšího významu, neboť pouze asi u 5 % případů lze nalézt nějaký geneticky podmíněný podklad (byly popsány takřka stovky mutací na genech *APP, PSEN1 a PSEN2* a rizikové alely *apolipoproteinu E*). Z našeho pohledu je však zajímavé, že právě tito pacienti se více než sporadické varianty prezentují atypickým obrazem, jehož první projevy zároveň začínají mnohem dříve – ve čtvrtém či pátém decenniu (Rusina & Matěj, 2017). Dochází zde tudíž k významnému věkovému překryvu s bvFTD.

2.1.3 Diagnostika

Diagnostický proces se velmi podobá postupu nastíněnému v předchozí kapitole o FTLD. Pozornost se ovšem ve větší míře upírá na odlišení klinické prezentace od přirozeného stárnutí, jež se nejen klinickými projevy, ale částečně také neuropatologicky s AD překrývá

[1] Dnes je konsensuálně přijímán názor, že k patologickému procesu dochází až několik desítek let (20–30) před propuknutím demence (Jansen et al., 2015). Longitudinální studie pak přicházejí se zajímavými důkazy, že k „laboratorně" zachytitelným kognitivním změnám dochází již 15–16 let před diagnózou u jedinců s vyšším vzděláním a přibližně 7 let u lidí se vzděláním nižším (Amieva et al., 2014).

(Rusina & Matěj, 2017). S tímto faktem souvisí současné zaměření na časnou diagnostiku a pojem tzv. *mírné kognitivní poruchy* (MCI), která se – přestože původně nebyla popsána výlučně ve vztahu k AN – právě s touto diagnózou pojí zdaleka nejčastěji (např. Albert et al., 2011; Petersen, 2004). Termín „MCI při FTLD" se oproti tomu podle naší rešerše nikdy nepoužil, ačkoliv se poslední dobou začínají objevovat snahy o co nejčasnější záchyt nemoci. Relativně často se ovšem operuje s pojmem *neamnestická MCI* (naMCI), která se vyznačuje postižením jiných než mnestických funkcí a jež má podle některých prací překvapivě vyšší incidenci než „klasická" amnestická varianta (Luck et al., 2007; Palmer, Bäckman, Winblad, & Fratiglioni, 2008).

2.1.4 Terapie

Další odlišností vyvstávající při srovnání se spektrem FTLD jsou současné terapeutické možnosti ovlivnění průběhu AD[1]. V předchozí kapitole jsme již zmínili využívání kognitiv, které při včasné indikaci v počínající fázi onemocnění mohou zpomalit rozvoj některých příznaků, a tím *„zlepšit kvalitu života nemocných a snížit zátěž pečujících."* (Hort et al., 2014, s. 110). Využívá se též ergoterapie a kognitivního tréninku, který cílí na krátkodobou paměť a kompenzační strategie (Holmerová, 2014).

2.1.5 Klinický obraz

Oproti rozmanitým klinickým projevům FTLD se AN ve valné většině případů prezentuje výrazně méně variabilnějším způsobem, který krátce popíšeme v následujících odstavcích. Jak jsme uvedli výše, stručně zmíníme i pro nás relevantní, atypické fenotypy.

2.2 Amnestická forma

Jde o zdaleka nejčastější variantu AD, která zastupuje tři čtvrtiny (Vyhnálek & Nikolai, 2017) až 86–94 % (Dubois et al., 2014) všech jejích prezentací. V literatuře se proto název většinou nespecifikuje, ale lze se setkat též s pojmenováními „typická", „senilní" nebo „stařecká" forma.

[1] Podle přehledové studie Langa a Levinové (2014) není dříve než ve stádiu AD indikována farmakologická léčba. Odůvodnění přesahuje rámec této práce.

Amnestická AD je charakteristická tím, že maximum patologických změn vedoucích k poškození mozkové tkáně (a následné atrofii) pozorujeme nejdříve v *mediotemporálních strukturách* (kde je uložena *hipokampální formace*), odkud onemocnění progreduje na *temporální konvexitu* a extratemporálně do *parietálních i frontálních laloků*, *zadní části cingula*[1] a dále. Klinickým projevem těchto změn je typické a relativně časné *anterográdní* postižení zejména *epizodické* složky paměti, k níž se později přidává porucha *orientace v prostoru* a dalších domén. Onemocnění tak postupně vede k povšechnému postižení kognice i některých somatických funkcí (Hort et al., 2014; Vyhnálek & Nikolai, 2017). Specifika kognitivního deficitu podrobněji popíšeme v následující kapitole.

Přestože zejména pacienti s tzv. *kognitivní rezervou*[2] (operacionalizovávána jako počet let vzdělávání, především v mládí) se poměrně dlouho nemusejí jevit nikterak nápadně, u značné části (70–90 %) dochází v průběhu onemocnění k tzv. *behaviorálním a psychologickým symptomům demence* (BPSD; Uhrová, 2014). Ve srovnání s bvFTD však tyto projevy – především v počátečních fázích onemocnění – obrazu zdaleka nedominují. Uhrová (2014) uvádí, že s AD jsou častěji asociovány poruchy myšlení a cirkadiánního rytmu, nicméně poměrně častá je též depresivní komorbidita (mnohdy vyjádřená vyhýbáním se sociálním kontaktům; Starkstein, Mizrahi, & Power, 2008), které bychom měli věnovat pozornost také z toho důvodu, že v „izolované" formě může ve stáří demenci napodobovat (pak mluvíme o tzv. *pseudodemenci;* Nikolai et al., 2013).

2.3 Frontální varianta

První ze dvou atypických prezentací AD, kterou na tomto místě stručně zmíníme[3], je varianta *frontální* (někdy se užívá zkratka fvAD). V současných diagnostických kritériích (McKhann et al., 2011) nalezneme takový obraz pod názvem „exekutivně dysfunkční

[1] Zde vidíme relativně významnou odlišnost od bvFTD, kde je cingulární kůra poškozena typicky vepředu (Rascovsky, 2016).

[2] S konceptem se pracuje i u bvFTD – Dodichová et al. (2018) uvádějí větší kognitivní rezervu u pacientů pracujících na pozicích zvlášť vyžadujících četnější a bohatější sociální interakce a zvýšenou „kognitivní kontrolu". Tito pacienti mají signifikantně horší metabolismus vybraných frontálních oblastí, ale příznaky u nich nastupují později.

[3] Za třetí atypickou variantu je považována logopenická varianta PPA, o níž se krátce zmiňujeme již v předchozí kapitole. Zdůrazňujeme, že valnou většinu případů neuropatologicky provází typické alzheimerovské změny (např. Spinelli et al., 2017).

neamnestická prezentace AD“, v jiných pramenech je pak uveden jako „prezentace predominantně dysexekutivní či behaviorální“. Např. Ossenkoppele et al. (2015) ve „state-of-the-art“ publikaci však poslední dva názvy nepovažují za synonyma, nýbrž za dvě odlišné varianty.

Jak plyne ze zatím „nepotvrzené“ terminologie, při této atypické formě je „ohnisko“ neurodegenerativních změn oproti typické AD umístěno více frontálně[1], kde se manifestuje klinickými projevy relativně podobnými těm u bvFTD, což pochopitelně představuje značný diferenciálně diagnostický problém. Pacienti se ovšem dle Ossenkoppela et al. (2015) většinou iniciálně prezentují spíše kognitivním než behaviorálním deficitem a typické behaviorální znaky jsou navíc u frontálních variant AD méně výrazné – v obrazu více než u bvFTD dlouhodobě prominuje mnestický a vizuospaciální deficit.

2.4 Posteriorní kortikální atrofie

O této variantě diagnostická kritéria (McKhann et al., 2011) referují jako o „vizuospaciální neamnestické prezentaci“, z čehož vyplývá netypická počáteční lokalizace atrofických změn posteriorně parietálně až okcipitálně. *„V závislosti na tom, jaká část je postižena neuropatologickým procesem, může být v popředí buď porucha funkcí vizuospaciálních, vizuální agnózie, popř. korové poruchy vizu…“* (Vyhnálek & Nikolai, 2017, s. 477). Součástí však mohou být i fokální fenomény typu *alexie, agrafie či apraxie*. Zvláštní je také relativně pomalá progrese, kdy ostatní kognitivní domény mohou zůstat dlouho intaktní (Crutch et al., 2012; Vyhnálek & Nikolai, 2017).

[1] Podle zjištění Ossenkoppela et al. (2015) není atrofie frontálního laloku nikterak výrazná. Stále se jedná spíše o temporoparietální krajinu, a tak autoři doporučují anatomicky neutrální termín „behaviorální/dysexekutivní varianta AD“.

3. kapitola

Neuropsychologické profily jednotlivých onemocnění

Jak jsme zmínili v úvodní části práce, jádrem neuropsychologické činnosti v oblasti diferenciální diagnostiky neurodegenerativních chorob je zejména určení *profilu*[1] případného kognitivního deficitu a jeho hloubky. V následující kapitole se proto budeme věnovat jeho podrobnému popisu u dvou výše definovaných onemocnění. Zaměříme se jak na „tradiční" neuropsychologické domény, tak i na „nové" funkce, které jsou prozatím měřeny spíše výzkumně, avšak v diferenciální diagnostice bvFTD a AD mohou mít podle našeho názoru nedocenitelný klinický význam[2].

3.1 Behaviorální varianta frontotemporální demence

Z předchozích kapitol víme, že u bvFTD dochází již v časných stádiích onemocnění k nápadnému narušení sociální kognice, společenského taktu, emoční regulace, k výrazné apatii, disinhibici a mnohým dalším projevům (viz sekci 1.2). Vedle těchto příznaků se diagnóza bvFTD opírá také o neuropsychologický profil, v němž musí prominovat deficit v testech EF při současném *relativním* ušetření epizodické paměti a vizuospaciálních funkcí (viz písmeno „F" v příloze). Tato kritéria jsou však poměrně obecná a již Rascovská et al. (2011) upozorňují, že by se k nim mělo přistupovat s určitou „klinickou rozvahou" – to bohužel vede k poměrně nízké interrater reliabilitě: $\kappa = 0{,}41$ (LaMarre et al., 2013). Na-

[1] V zahraniční literatuře se setkáváme s pojmem „neuropsychologický profil", který zahrnuje nejen kognitivní (a exekutivní) domény, ale někdy také konativní či emoční aspekty, které jsou u bvFTD obzvlášť důležité (viz např. Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012; Rascovsky et al., 2011).

[2] V tomto duchu hovoří též současná diagnostická kritéria (Rascovsky et al., 2011) i mnozí další autoři (Torralva, Cuitiñoa, & Manes, 2016; Torralva, Roca, Gleichgerrcht, Bekinschtein, & Manes, 2009), kteří reagují na výtky (např. Gregory, Serra-Mestres, & Hodges, 1999), že standardní neuropsychologické vyšetření – stejně jako zobrazovací techniky – nedosahuje potřebné senzitivity ani specificity k raným stádiím bvFTD.

vzdory tomu má dle Harrise et al. (2013) toto, neuropsychologické kritérium (z celkových šesti) zdaleka nejvyšší senzitivitu (91 %) a jednu z nejvyšších specificit (83 %). Kritéria uvádí, že pacient musí ve standardních zkouškách EF[1] skórovat pod hranicí 5. percentilu[2] (včetně; ve srovnání s věkově a vzdělanostně vázanými normami). Dále mají pacienti během testování projevovat perseverativní chyby či různá porušení pravidel a instrukcí (Rascovsky et al., 2011). V následujících sekcích se pokusíme shrnou stav současného poznání podrobněji.

3.1.1 Paměť

Přestože je deficit mnestických funkcí pochopitelně ponejvíce spojován s amnestickou MCI (aMCI) a zejména s AD, velmi často se v klinické praxi projeví také u bvFTD, kde je dokonce porucha anterográdní epizodické paměti v určitém procentu případů (hrubým odhadem 10 %) prvotním a nejvýraznějším příznakem[3] (Graham et al., 2005). Desítky let ovšem převažoval názor, že pacienti s bvFTD skórují v paměťových testech v mezích normy (Hornberger & Piguet, 2012) a případný deficit se *de facto* doposud považuje za vylučovací kritérium (Fernández-Matarrubia et al., 2017). Možným důvodem je podle Hornbergera, Pigueta, Grahama, Nestora a Hodgese (2010) smíchávání skupiny „pravé" bvFTD se skupinou phFTD, která závažný deficit dlouhodobě neprokazuje (viz s. 9). Zcela nezbytné je též sledovat fázi onemocnění – Ranasingheová et al. (2016) na doposud největším longitudinálně sledovaném souboru v časném stádiu narušení nepozorovali, avšak s progresí již spatřovali závažný deficit (výkon pacientů s AD byl pak ve všech stádiích statisticky významně horší).

Současné poznatky dospívají k názoru, že u bvFTD *dochází* k narušení epizodické paměti, které se prezentuje zejména obtížemi při spontánní reprodukci (free recall), což může při „hrubé interpretaci" vyvolávat obdobný dojem jako výkon pacientů s AD

[1] Kritéria sice nestanovují konkrétní metody, avšak odrazují od užívání Wisconsinského testu třídění karet (WCST) či Stroopova testu. Vhodné jsou prý naopak úlohy, při nichž pacient generuje verbální nebo neverbální odpovědi, a zkoušky náročné na plánování, mentální flexibilitu, inhibici odpovědí apod. (Rascovsky et al., 2011)

[2] 5. percentil představuje přibližně 1,65 směrodatné odchylky (SD) pod normou.

[3] Např. Graham et al. (2005) dokládají u pacientů s neuropatologicky potvrzenou bvFTD dokonce také výskyt výrazné hipokampální atrofie, která je částečně pozorovatelná i u „většinového" fenotypu.

(Hornberger et al., 2010; Pennington, Hodges, & Hornberger, 2011). V testech využívajících paradigmatu kontrolovaného učení a efektu nápovědy jedinci s bvFTD tedy dosahují v celkovém vybavení (total recall) lepších výsledků než pacienti s AD, kteří z nápovědy téměř neprofitují (u nich se předpokládá deficit již při kódování, konsolidaci či retenci paměťové stopy). Ve prospěch této teorie hovoří též výraznější ztráta informací mezi okamžitým a oddáleným vybavením u AD (J. C. Thompson, Stopford, Snowden, & Neary, 2005). Zajímavostí dokladující deficit ve výbavnosti u bvFTD je porucha retrográdní, autobiografické paměti, kde probandi s bvFTD vybavují zážitky napříč životem rovnoměrně obtížně, bez patrného časového gradientu (srov. s AD a svPPA; Hornberger & Piguet, 2012). Co se týče dalších oblastí paměti, některé výzkumy ukázaly ve srovnání s AD takřka intaktní sémantickou paměť (Rogers et al., 2006). Paměť na vizuální podněty je dle Kramera et al. (2003) také relativně ušetřena, ale Pennington et al. (2011) uvádějí totéž pouze u skupiny phFTD, nikoliv u „pravé" bvFTD, kde nebyl žádný z měřených indexů ani statisticky od AD rozdílný.

Dodejme, že popsaný mnestický deficit u bvFTD se v literatuře objevuje pod pojmem „porucha paměti nehipokampálního typu" (Dubois et al., 2014; Urbanová et al., 2014), čímž někteří autoři vyzdvihují větší podíl „frontálních" funkcí na strategii vybavování a organizaci paměťových stop, než je tomu u AD, kde převažuje již časné postižení hipokampální formace mající klíčovou úlohu při kódování a konsolidaci paměťové stopy. Deficit EF spojovaný s dysfunkcí prefrontální kůry však podle zjištění Bertouxe, Ramanana et al. (2016) paměťové obtíže pacientů s bvFTD dostatečně nevysvětluje; nadto autoři upozorňují na námi výše zmíněný fakt, že někteří pacienti se prezentují s „pravým" amnestickým syndromem. Zajímavý je v tomto kontextu poznatek Glossera, Galla, Clarka a Grossmana (2002), kteří poukazují na nevýhodný postup pacientů při oddáleném vybavování – pacienti s bvFTD více než ostatní skupiny *při volném vybavení* (free recall) reprodukovali slova v podobném pořadí, ve kterém je slyšeli, namísto efektivnější organizace do „clusterů" (zdánlivý „serial recall").

3.1.2 Exekutivní funkce

Jde o neuropsychologickou doménu, která je s bvFTD spojována zdaleka nejsilněji. Jak jsme předznamenali v předchozí sekci, deficit EF má dalekosáhlé důsledky na ostatní oblasti

kognice, a může tak zkreslovat výsledky některých testů ostatních domén. Problémem domény je však mnohými kritizovaná, nedostatečně odůvodněná spojitost s konkrétními oblastmi či sítěmi mozku (pro přehled viz Kulišťák, 2011; Lezak et al., 2012; Obereignerů, 2017), a proto se EF považují spíše za neuropsychologický *konstrukt* zdaleka nevymezený pouze oblastí prefrontální kůry či jejích spojů. Jedná se o široký koncept zahrnující „vyšší" psychické funkce, jako je *plánování, rozhodování, cílevědomé jednání, řešení problémů,* ale také *abstraktní uvažování* a mnohé další (Johanidesová, 2014). Za jejich komponentu se pak mj. považuje i pracovní paměť (Tranel, Anderson, & Benton, 1994), což vychází i z Baddeleyho modelu (2018). EF operacionalizujeme také na schopnost *naplánovat, iniciovat, udržet, monitorovat, přizpůsobit* (změnit nastavení), *vyhodnotit a vhodně ukončit* svou činnost (Johanidesová, 2014).

Přes takřka „notoricky" známou spojitost deficitu těchto funkcí s bvFTD se dnes již téměř konzistentně uvádí, že postižení EF buď není možné s dostatečnou senzitivitou v časných stádiích nemoci zachytit, nebo se dokonce vůbec nevyskytuje (Hodges & Piguet, 2018). Hovoří se o až překvapivé diskrepanci mezi očekávaným deficitem EF *teoreticky plynoucím* z postižení frontálních laloků a výkonem v tradičních úlohách testujících např. pracovní paměť, plánování, mentální flexibilitu, inhibici či konceptualizaci (Wittenberg et al., 2008). Problém se pak netýká jen raných stádií – v kontrastu s tradičním názorem jsou také závěry Ramanana et al. (2017), kteří sledovali kohortu pacientů s AD a bvFTD po čtyři roky a v EF nenalezli *klinicky* významný rozdíl (obě skupiny se oproti zdravým kontrolám zhoršovaly podobně). Výsledky lze tedy shrnou tak, že v časném stádiu bvFTD nemusí být deficit EF ve formálních testech jakkoliv patrný (Reul, Lohmann, Wiendl, Duning, & Johnen, 2017), avšak dostavuje se ve fázích pozdějších, kdy již ovšem dochází k výraznému překryvu s AD (Hutchinson & Mathias, 2007).

Shoda však panuje na *kvalitativních chybách* plynoucích z exekutivní dysfunkce, které se do celkových skórů většinou nepromítají (J. C. Thompson et al., 2005), a v mnohých studiích tak nepřímo přispívají ke zkreslenému závěru, že onemocnění nelze neuropsy-

chologicky v klinické praxi odlišit[1] (viz např. meta-analýzu Hutchinson & Mathias, 2007)[2]. Z kvalitativního pohledu však pacienti s bvFTD projevují během mnoha různých zkoušek např. *perseverativní chyby* a *paměťové intruze*, které vznikají při neschopnosti opustit dříve využitá řešení nebo jejich strategii, což se projevuje zvýšenou tendencí používat odpovědi z předchozích testů či přímo opakováním stejných řešení v rámci jedné úlohy (např. při testech, kde má pacient generovat co nejvíce slov nebo kreseb; J. C. Thompson et al., 2005). Při těchto zkouškách lze také pozorovat *snížené respektování pravidel*, což se vykládá omezenou schopností udržet při plnění plánu v pracovní paměti vedlejší cíle či podmínky a případná porušení detekovat a opravit (error insensitivity; Ranasinghe et al., 2016). Častokrát narážíme též na neschopnost vlastní *generace plánu a strategie* plnění testové úlohy, kterou lze dobře pozorovat např. při kresbě složitějších objektů s výraznými nároky na EF. Posledním uváděným kvalitativním specifikem pacientů s bvFTD jsou pak četné *konfabulace*, které mohou být vyloženy jako porucha inhibice (neschopnost potlačit nežádoucí odpovědi), kdy pacient např. uvádí slova mimo učené seznamy (Fernández-Matarrubia, Matías-Guiu, Moreno-Ramos, & Matías-Guiu, 2014; Nedjam, Devouche, & Barba, 2004).

3.1.3 Pozornost, psychomotorické tempo a pracovní paměť

Jde o domény relativně svázané s výše diskutovanými EF, ale často se v podobě použité v nadpisu oddílu uvádí zvlášť (viz např. Johanidesová, 2014). V recentní práci Ranasingheové et al. (2016) nalezneme zmínku o zachovalé sluchové pozornosti (měřená opakováním čísel popředu), která na počátku onemocnění u pacientů spadá do širšího průměru a v čase nevykazuje signifikantní zhoršení.

Pracovní paměť (čísla pozpátku) je též ušetřena v časném stádiu mírné demence, ale s progresí se již významně horší. Ve srovnání s AD je patrný rozdíl až ve fázi středně těžké demence, kdy pacienti s AD vykazují známky významně horší pracovní paměti než

[1] Na tomto faktu v literatuře podle naší rešerše panuje takřka shoda. Jak ovšem uvádějí Rascovsky et al. (2011) či Wittenberg et al. (2008), jádrem a hlavním přínosem neuropsychologické práce je posouzení profilu deficitu a povahy chyb, nikoliv izolovaných skórů.

[2] Problematické je však podle nás zejména u starších studií (před kritérii Nearyho et al., 1998) nevhodné složení výběrového souboru, kdy se směšovaly skupiny napříč spektrem FTLD a docházelo také k opomenutí stádia onemocnění.

jedinci s bvFTD srovnatelného věku a stádia dle škály Clinical Dementia Rating[1] (CRD; Morris, 1993). Jinou informaci pak nabízejí Stopfordová, Thompsonová, Neary, Richardsonová a Snowdenová (2012), kteří spojují bvFTD s deficitem pracovní paměti v důsledku nepozornosti (zejména jejího zaměření), potíží se změnami nastavení (set-shiftingem) a inhibicí odpovědí. Výkon bvFTD byl v některých zkouškách horší při distrakci, zatímco u AD bylo postižení patrné již bez distrakce či oddálení odpovědi. Výrazný problém pacientů s bvFTD byl také v „řazení" při opakování čísel po examinátorovi, kdežto ti s AD se spíše dopouštěli „vynechávání". AD se dle autorů obecně prezentuje zhoršeným výkonem zejména v důsledku omezené kapacity pracovní paměti *per se*.

Co se týče psychomotorického tempa, Ranasingheová et al. (2016) uvádějí již velmi časné snížení pohotovosti k reakcím a narušení rychlosti zpracování informace (při pojmenovávání barevných bodů); z části prý za výkonem obecně stojí snížené úsilí pacientů. K nepatrnému, leč statisticky významnému poklesu dochází až u středně těžké bvFTD. Při srovnání s AD pak autoři nenalezli významné rozdíly.

3.1.4 Vizuospaciální/vizuokonstruktivní funkce

Je obecně známo, že zrakové vnímání a konstrukce jsou u člověka zprostředkovány sítěmi, jejichž hlavní uzly se umisťují do oblastí okcipitálních laloků (Kalat, 2016). Jak víme z předchozích kapitol, jejich kůra je relativně ušetřena až do velmi pozdních fází onemocnění. Již kritéria FTDC uvádějí zachování orientace v prostoru (tu však z velké části zajišťují *hipokampy;* Kalat, 2016), relativně dobrou schopnost překreslovat jednodušší kresby, skládat různé konfigurace z kostek a posuzovat prostorové umístění objektů. Z kritérií se taktéž dozvídáme, že výsledek může být výrazně narušen, pokud úloha klade vysoké „exekutivní nároky" (Rascovsky et al., 2011).

Ranasingheová et al. (2016) uvádějí v počátečních fázích relativně intaktní schopnost prostorové diskriminace (ta se zhoršovala až s progresí nemoci), avšak pozorují narušení při kopii komplexní kresby (srov. s předchozím odstavcem). Oproti bvFTD byli v obou úlohách pacienti s AD narušeni již velmi časně, a zvláště ve vizuokonstrukci

[1] Sledování progrese je u FTD stále nedořešeným problémem. Upozorňujeme, že původní škála CDR je určena pro AD a *podhodnocuje* postižení pacientů s FTD. Proto byly vyvinuty vhodnější metody, které by se měly používat (Knopman et al., 2008 nebo Mioshi, Hsieh, Savage, Hornberger, & Hodges, 2010).

docházelo v čase k mnohem *masivnější* deterioraci než u bvFTD. Zdá se tedy nanejvýš účelné sledovat stav a zejména progresi narušení právě této domény.

K dalším odlišnostem dospějeme při kvalitativní analýze (v souladu s tzv. *bostonským procesuálním přístupem;* např. Ashendorf, Swenson, & Libon, 2013). U vizuokonstruktivních úloh můžeme v zásadě rozlišovat nízký skór z důvodu špatné strategie nebo chyb v prostorové konfiguraci. Ani jeden pacient s bvFTD ve studii J. C. Thompsonové et al. (2005) neskóroval špatně kvůli prostorovým chybám (spatial errors), zatímco valná většina AD ano. Naopak chyby v organizaci kresby, perseverativní chyby („sériová" kopie nadměrného počtu *správně umístěných* prvků) či „hyperelaborovaná" (overelaborated) kopie[1] jsou údajně silnými markery bvFTD. Gaspariniová et al. (2008) však výsledky nezreplikovali a poukazují na nevyrovnané skupiny z hlediska stádia, pohlaví a věku. Hovoří však o deficitu ve zpracování vnitřních detailů figury u bvFTD, který lze díky vysoké negativní prediktivní hodnotě využít spíše k vyloučení AD než k favorizaci bvFTD.

Anatomicky lze u bvFTD vysledovat korelaci mezi výkonem v překreslení podnětu (Bensonova figura) a objemem *pravé dorzolaterální prefrontální kůry*, přičemž pacienti s AD patrně selhávají z důvodu poškození *pravého parietálního kortexu* (okcipitální laloky byly u probandů relativně zachovalé). Oblasti jsou mezi diagnózami vzájemně exkluzivní (Possin, Laluz, Alcantar, Miller, & Kramer, 2011). Výkon pak autoři dávají u bvFTD do souvislosti s *plánováním* a deficitem *pracovní paměti* (top-down proces), kdežto pacienti s AD údajně selhávají kvůli špatné *prostorové percepci* a *pozornosti* (bottom-up proces).

3.1.5 Fatické funkce

Narušení fatických funkcí je, jak jsme uvedli v příslušné kapitole, charakteristické spíše pro „temporální" varianty FTD (PPA), ale s progresí onemocnění se pochopitelně může objevit u bvFTD i AD. V raných stádiích pacienti skórují při opakování komplexních vět i při čtení slov s nepravidelnou výslovností v mezích širšího průměru. Již časně je však narušeno konfrontační pojmenování, rychlé opakování víceslabičných slov či porozumění syntakticky složitým větám. S progresí pak dochází k patologickému výkonu ve většině

[1] Objevuje se též pojem „grafické konfabulace". Existují případy, kdy pacient z Reyovy–Osterriethovy komplexní figury např. vytvoří kostel s mnoha detaily či jinou kresbu se zjevným významem. Jev je patrný *zejména při oddálené reprodukci* a vyskytuje se stejnoměrně napříč etiologiemi (Pelati et al., 2011).

testů. Deficit u AD je obdobný, pouze s rychlejší deteriorací ve schopnosti opakovat složitější věty (Ranasinghe et al., 2016). Hardy et al. (2016) uvádějí sníženou spontánní řeč, pojmenování objektů i činností a zhoršené porozumění jednotlivým slovům; z hlediska celkového profilu dokonce přirovnávají bvFTD k svPPA. Přes poměrně malý vzorek se výzkumu zúčastnilo relativně hodně pacientů s mutacemi na genu *MAPT*, kteří se vyznačovali většími deficity v pojmenování a v porozumění slovům než pacienti s bvFTD v důsledku mutace *C9orf72*. Reulová et al. (2017) kritizují fakt, že průměrné trvání příznaků bylo 7,2 let; ve vlastním výzkumu na pacientech s časnějšími fázemi nálezy nezreplikovali a objevili pouze mírné deficity v pojmenování, navíc velmi podobné těm u AD.

3.1.6 Sociální kognice a přidružené oblasti

Jak vyplývá z předchozích částí práce, oblast sociální kognice, která se v praxi podle našich informací bohužel rutinně neposuzuje, je pro bvFTD možná klíčovější než výše zmíněné kognitivní/exekutivní domény. Jde o patrně nejčasněji narušenou schopnost, jež se dává do spojitosti s raným postižením *orbitofrontální a ventromediální oblasti prefrontální kůry* (Rascovsky, 2016), které bývají považovány za důležité uzly sítí účastnících se právě na komplexních procesech sociální kognice a sociálního chování, empatie, rozpoznávání emocí a jejich regulace, kontroly impulzů, analýzy dlouhodobých dopadů své činnosti, rozhodování, plánování apod. (Lezak et al., 2012). Hornberger et al. (2011) z těchto důvodů navrhují kombinovat vybrané neuropsychologické testy s vizuálním ratingem orbitofrontální kůry na magnetické rezonanci (MR), což údajně umožňuje až 91 % správně klasifikovaných pacientů (bvFTD vs. AD vs. kontroly).

Ve výzkumu bvFTD se již několik let *napříč autorskými týmy* systematicky zjišťuje postižení rozmanitých oblastí sociální kognice, které někteří autoři přirovnávají k projevům poruch autistického spektra (Hodges & Piguet, 2018). Ponejvíce se v odborných kruzích hovoří o významném deficitu v psychologickém konceptu *teorie mysli* (ToM), který vyjadřuje schopnost atribuce mentálních stavů vlastní osobě a ostatním jedincům, což umožňuje usuzovat na záměry, emoce, znalosti, myšlenky (atp.) druhých lidí (Premack & Woodruff, 1978). Hodges a Piguet (2018) předpokládají, že právě narušení ToM stojí za významnou poruchou *empatie*, která okolí znepokojí jako jeden z prvních příznaků a velmi negativně působí především na pečovatele; pacienti přitom udávají, že žádné potíže

nemají (Hsieh, Irish, Daveson, Hodges, & Piguet, 2013). Snížení empatie se vyskytuje jak v kognitivní, tak i v afektivní a morální rovině (Baez et al., 2014).

Další poškozenou oblastí je u bvFTD rozpoznávání především *negativních emocí*[1], jejíž porucha byla popsána v mnoha kontextech – pacienti např. chybují v *percepci výrazu tváře* a nedokáží přiřadit emoci k nabídnutým možnostem (Kumfor & Piguet, 2012). Na modalitě podnětu nezáleží, jelikož deficit nalezneme i při rozpoznávání *vokálních projevů* základních emocí (Keane, Calder, Hodges, & Young, 2002), a dokonce je přítomen i při vnímání hudby či citového zabarvení slov, což svědčí pro hypotézu *primárního deficitu zpracování emocí* (Kumfor & Piguet, 2012). Dlužno dodat, že např. Miller et al. (2012) uvádí podobné postižení i u pacientů s AD a svPPA. Recentní meta-analýza Bory, Velakoulise a Walterfanga (2016) však svědčí pro *skutečný rozdíl* mezi bvFTD a AD, kdy prvně jmenovaní jsou mnohem významněji postiženi v rozpoznávání všech emocí kromě *radosti*. Rozdíl mezi diagnózami je navíc mnohem větší než rozdíl v deficitu EF (!). Bertoux, de Souza, et al. (2016) pak uvádějí velmi dobrou rozlišovací schopnost (87,9%) této oblasti i u bvFTD s *výrazným postižením paměti* (tzv. „amnesic bvFTD“).

Dále se hovoří o poruše integrace informací mnohotvárné povahy (v souladu s typickým poškozením *přední insuly*; Ibañez & Manes, 2012; O'Callaghan et al., 2016), mezi něž se jistě řadí i sociální a komunikační vodítka a normy; deficit je zjevný např. při řešení *morálních dilemat* (Gleichgerrcht, Torralva, Roca, Pose, & Manes, 2011). Aktuálně zkoumanou oblastí je pak mechanismus sociální odměny, jenž se zdá být u bvFTD taktéž narušen (patrně v důsledku atrofie *striatum ventrale;* Hodges & Piguet, 2018; Wong et al., 2017).

3.2 Demence při Alzheimerově nemoci

Neuropsychologický profil demence při AN je na rozdíl od bvFTD dobře popsán jak ve světové, tak i v tuzemské literatuře, což je u takto epidemiologicky závažné nemoci pochopitelné. V následující části práce, která je identické struktury jako předchozí subkapitola,

[1] Vnímání pozitivních emocí (radosti) je pozoruhodně zachováno i v obtížných úlohách, které byly vytvořeny kvůli stropovému efektu (ceiling effect) u zdravých kontrol (Lough et al., 2006).

se tedy zaměříme na podle nás nejdůležitější aspekty užitečné v kontextu diferenciální diagnostiky bvFTD a AD.

3.2.1 Paměť

Jak uvádějí mezinárodní kritéria (McKhann et al., 2011, s. 265), plíživý deficit v *„učení se a ve vybavení recentně naučených informací“* (epizodické paměti) je nejcharakterističtějším znakem typické, amnestické varianty AD. Objektivní narušení mimo očekávané, věkově a vzdělanostně vázané pásmo je patrné již ve stadiu MCI, kdy je však pacient ještě plně soběstačný (Albert et al., 2011). Uvádí se, že deficit má *hipokampální charakter*, který se projevuje *ponejvíce* poruchou konsolidace paměťové stopy a návazné neschopnosti ji v potřebné kvalitě retinovat. Oproti bvFTD nepozorujeme významný efekt nápovědy a potíže při vybavení tedy mnohem méně závisí na strategii vybavení (Hort et al., 2014; Vyhnálek & Nikolai, 2017). Dokládá to i deficit *rekognice*, při níž pacienti udávají časté falešně pozitivní odpovědi v důsledku obtíží s rozlišením cílů a distraktorů (bvFTD skórují mnohem lépe; Hornberger et al., 2010). Časté jsou *paměťové intruze a konfabulace*, kdy pacient uvádí typické zástupce identifikovaných kategorií či odpovědi zcela mimo prezentované podněty a dochází i k opakování již uvedených odpovědí (pro bvFTD jsou charakterističtější perseverativní chyby, zatímco AD zapomínají, že stejné již uvedli; Stopford et al., 2012). Postupně se přidává retrográdní postižení následující Ribotův temporální gradient, který je dobře pozorovatelný na poruše paměti *autobiografické*. Procedurální a sémantická paměť je také výrazněji zasažena až s progresí onemocnění (Lezak et al., 2012). Lezaková et al. (2012) dodává, že u AD dochází i k časnému narušení *prospektivní paměti*.

3.2.2 Exekutivní funkce

Dle *teoretické* představy se u AD alespoň v časných fázích deficit EF nevyskytuje, nebo je v porovnání s narušením mnestických funkcí v obrazu nevýrazný. Právě EF by tak měly diskutovaná onemocnění rozlišovat. Jak jsme však opakovaně viděli již v předchozí části kapitoly, tento předpoklad se ukazuje být do značné míry chybný a v klinické praxi obtížně využitelný (např. Giovagnoli, Erbetta, Reati, & Bugiani, 2008). Weintraubová, Wicklundová a Salmon (2012, s. 4) ve svém přehledovém článku uvádějí již časné postižení schopnosti

„mentální manipulace s informacemi a řešení problémů“ u AD, přičemž postižení sahá do fáze MCI. Již při velmi mírné AD lze údajně pozorovat deficit v úlohách vyžadujících set-shifting[1], sledování průběhu své aktivity či řazení úkonů komplexní činnosti (sequencing). Relativně intaktní je pak řešení verbálně definovaných problémů (nikoliv úloh typu Tower of London/Hanoi, WCST apod.). Baudicová et al. (2006) popsali u velmi raných stádií rovněž potíže s konceptualizací. Celkově shrnuto se tedy časná porucha EF u AD považuje za prokázanou a společně s deficitem paměti se uvádí jako časný marker AD (např. Baudic et al., 2006; Quental, Brucki, Bueno, & Laks, 2013; Traykov, Rigaud, Cesaro, & Boller, 2007).

3.2.3 Pozornost, psychomotorické tempo a pracovní paměť

Co se týče pozornosti u AD, relativně konsensuálně se hovoří již o raném narušení, jež je zpočátku kvantitativně obdobné jako deficit u pacientů s bvFTD stejného stádia, avšak ve stádiu středně těžké demence jsou jedinci s AD statisticky horší (Ranasinghe et al., 2016). Lezaková et al. (2012) uvádějí u AD konkrétně deficit záměrné pozornosti a potíže s jejím rozdělením a přesouváním, nicméně relativně ušetřený je prý rozsah pozornosti a schopnost jejího udržení (Weintraub et al., 2012).

Psychomotorické tempo je již zpočátku demence deficitní a od bvFTD takřka nerozlišitelné i v pozdějších fázích (Ranasinghe et al., 2016), i když Nikolai et al. (2013, s. 25) upozorňují, že testy měřící pozornost a psychomotorické tempo mohou být *„bez nápadností“*.

Jisté zhoršení pozorujeme rovněž u pracovní paměti (opakování čísel pozpátku), která je zpočátku na spodní hranici normy (-1 SD), postupně deterioruje a ve fázi středně těžké demence je horší u AD (Ranasinghe et al., 2016). Lezaková et al. (2012) však uvádějí v této úloze již časný deficit, stejně jako Nikolai et al. (2013).

---

[1] V „tradiční“ set-shifting úloze, jakou je Trail Making Test B (Reitan, 1955), potřebují sice pacienti s AD k dokončení více času než bvFTD. Pacienti s bvFTD však udělají mnohem více chyb, které samovolně neopraví (Ranasinghe et al., 2016), a pacienti s AD predominantně v přepínání „setů“ nechybují (Nikolai et al., 2013).

3.2.4 Vizuospaciální/vizuokonstruktivní funkce

Z *transentorhinální arey* (u AD typicky prvně postižené oblasti) se patologický proces rozšíří do parietálních a okcipitálních laloků (a relevantních sítí[1]) rychleji (Braak & Braak, 1995; Braak, Braak, & Bohl, 1993) než u bvFTD, kde – jak již víme – dochází k časnému postižení prefrontální oblasti a přední, polární části temporálních laloků. Z toho vyplývá i neuropsychologický obraz AD, kde můžeme již u mírné demence pozorovat narušení mnoha dílčích funkcí diskutované domény (Pal et al., 2016; Quental et al., 2013). Titíž autoři upozorňují, že většina neuropsychologických testů zejména vizuokonstruktivních schopností klade nemalé nároky na zapojení ostatních domén, které je třeba brát v potaz, nebo použít testy jiné. I tehdy je však deficit u AD přítomný. Konkrétně se jedná o poruchu *rozpoznávání* netypicky orientovaných objektů (úloha pro dorzální zrakový proud; Jacobs et al., 2015) či poruchu *diskriminace* přes sebe zobrazených obrázků (Alegret et al., 2009). Při překreslování komplexní figury se pacienti s AD častěji dopouštějí chyb v prostorové konfiguraci prvků spíše než perseverací, „hyperelaborace" či chyb v organizaci (J. C. Thompson et al., 2005).

3.2.5 Fatické funkce

Někteří autoři (např. Nikolai et al., 2013) do této domény řadí kromě úloh pojmenování, repetice, porozumění (vše deficitní; Ranasinghe et al., 2016) také testy slovních produkcí. Ty se ukazují být při rozlišení *časných* AD a bvFTD podstatné – v úlohách kategoriální/sémantické fluence (zvířata) skórují obě skupiny takřka stejně, ale ve fonémické/lexikální fluenci (slova od „D") lze vypozorovat mnohem lepší výkon u pacientů s AD (Ranasinghe et al., 2016). Dobrým prediktorem etiologie demence se tedy zdá být tzv. *sémantický index*, což je poměr slov z kategoriální fluence ku celkovému počtu slov v obou úlohách (Rascovsky, Salmon, Hansen, Thal, & Galasko, 2007). Nikolai et al. (2013) u AD uvádějí obecně zhoršený přístup ke slovní zásobě, časté *cirkumlokuce, anomie* bez efektu fonémické nápovědy a ve fluencích horší *„clustering"*. Kvalitativní analýza velikosti

[1] Klíčovými uzly *ventrálního a dorzálního* „proudu" zrakové percepce jsou rovněž struktury jako *zadní cingulum a retrosplenická kůra*, které u AD též atrofují, a poměrně časně působí dezintegraci zmíněných sítí (Jacobs et al., 2015).

„clusterů“ a počtu „přepnutí“ (switches) klasifikuje AD a bvFTD na hranici náhodnosti (Ramanan, Narayanan, D’Souza, Malik, & Ratnavalli, 2015).

3.2.6 Sociální kognice a přidružené oblasti

Již jsme uvedli, že tato doména skýtá nemalý diskriminační potenciál. Oproti jedincům s bvFTD se dle Ranasingheové et al. (2016) u pacientů s AD v celém průběhu choroby až do těžkých stádií *nesetkáme* s klinicky významným deficitem *pojmenování emocí*[1] z fotografií (ve smyslu „-1 SD a hůře“). Reulová et al. (2017) u AD sice uvádějí narušení oproti zdravým kontrolám, ale v méně než polovině případů; pacienti s bvFTD byli narušení většinově. K výraznějšímu rozdílu došlo u zkoušky napodobování výrazů tváře a v pantomimě, s čímž měli opět větší potíže pacienti s bvFTD.

Co se týče konceptu ToM, který jsme popsali v předchozí sekci kapitoly, dochází u pacientů s AD k potížím *zejména* u „false-belief“ úloh druhého řádu (tj. „co si osoba A myslí o tom, co si myslí osoba B“), jež ovšem kladou velké nároky na pracovní paměť, a jejich interpretace je tak obtížná (Elamin, Pender, Hardiman, & Abrahams, 2012). Ramanan, de Souza, et al. (2017) využili hierarchickou clusterovou analýzu a u AD zjistili těsnou souvislost se stavem EF, které vysvětlovaly necelých 49 % variance v ToM. U bvFTD autoři nic podobného nenalezli, a tak hovoří o nezávislosti výkonu v úlohách ToM na kognici. Můžeme shrnout, že u AD se sice vyskytují měřitelné deficity v sociální kognici a přidružených oblastech, avšak s velkou pravděpodobností nejsou způsobeny jejich *primárním narušením.*

[1] Za deficitem pravděpodobně z části stojí narušené vizuospaciální schopnosti. Globální kognitivní postižení s diskutovanou doménou nesouviselo (Luzzi, Piccirilli, & Provinciali, 2007). Totéž (ale u ToM) popisují Haj, Gély-Nargeotová a Raffard (2015), kteří přidávají poznatek o narušené „destination memory“ u AD, kteří mají problém retinovat adresáta komunikátů.

4. kapitola

Neuropsychologické metody s diferenciálně diagnostickým potenciálem

V předchozích kapitolách práce jsme nahlédli do toho, jak se vybrané klinické diagnózy hned v několika rovinách projevují a jaký mají pravděpodobný neuropsychologický profil. Nyní tak můžeme uvažovat o metodách, které mohou zmíněné znaky již v časných stádiích dostatečně senzitivně zachycovat a které lze uplatnit při snaze bvFTD a AD „neuropsychologicky" rozlišit. V následující kapitole, jež tvoří pomyslný most mezi literárně přehledovou a „výzkumnou" částí práce, si tedy klademe za cíl upozornit na podle nás[1] nejvhodnější metody, které lze využít v klinické praxi i ve výzkumu, jehož návrhem provází další kapitola. Vyhýbáme se přitom „tradičním" neuropsychologickým testům, jelikož jednak v potřebné kvalitě nesplňují uvedená kritéria, za druhé pak předpokládáme jejich současné použití vedle námi nabízené baterie, která potenciálně nalezne své místo zejména u nejasných případů s nekonkluzivními výsledky baterie komplexní. Je také možné ji samostatně chápat jako screeningový soubor senzitivní k bvFTD (ale méně k AD).

4.1 Faux Pas Recognition Test

Existuje několik úloh adresujících sociální kognici využitelných při diskriminaci mezi bvFTD a AD (viz Gregory et al., 2002), avšak k mnohým jsou třeba složité podnětové materiály či rovnou administrace na počítači. Jednou z nejlépe diskriminujících metod, jež navíc nevyžaduje pomůcky, je test rozpoznávání *faux pas*[2]. Vychází z hypotézy narušeného

[1] Vycházíme ze studia literatury a několika citovaných screeningových baterií zaměřených na obdobný cíl, přičemž hledíme na použitelnost v klinické praxi a maximalizaci rozlišovací schopnosti.

[2] Test od Stoneové a Baron-Cohena prvně nalezl využití při diagnostice Aspergerova syndromu u dětí. Autoři ho upravili pro dospělé v roce 1998 (Stone, Baron-Cohen, & Knight, 1998).

posuzování sociálních norem, detekce sarkasmu a neschopnosti rozlišovat těžké morální prohřešky od lehkých pochybení u bvFTD (Elamin et al., 2012). Původní test obsahuje celkem 20 krátkých příběhů, kde vystupuje několik aktérů, přičemž jeden se dopustí *faux pas* (v 10 kontrolních úlohách nikoliv). Úkolem probanda je u každého příběhu určit, zdali se *faux pas* vůbec odehrálo, a případně postupně identifikovat jeho „původce", samotné *faux pas*, záměr postavy, kognitivní ToM („*věděla postava A, že…* ") i afektivní ToM („*jak se postava A cítila*"). Ve výzkumu použijeme zkrácenou verzi (Gregory et al., 2002) s 5 + 5 příběhy, které bychom četli a zároveň by je pacient měl vytištěné před sebou, aby se minimalizovaly nároky na *neměřené* domény. Sleduje se počet správně identifikovaných *faux pas*, počet správně zamítnutých kontrolních příběhů a počet správně zodpovězených následných otázek.

4.2 Emotion Recognition Test

Tato zkouška využívá vybrané Ekmanovy fotografie (Ekman & Friesen, 1975) zobrazující základní emoce. Objevuje se např. v baterii „Social Cognition and Emotional Assessment" (SEA; Funkiewiez, Bertoux, de Souza, Lévy, & Dubois, 2012). V SEA má pacient u celkem 35 postupně prezentovaných fotografií říkat, jakou emoci daná osoba na snímku vyjadřuje. Proband má po celou dobu k dispozici seznam možných odpovědí, který sestává ze šesti základních emocí (strach, smutek, odpor/znechucení, překvapení, hněv a radost) a možnosti „neutrální". Každá možnost se objeví celkem pětkrát a počítá se procentuální zastoupení správných odpovědí (Funkiewiez et al., 2012).

4.3 Hayling Test

Jde o jeden z dvojice testů vydaných v roce 1996 Burgessem a Shallicem, který byl vytvořen pro měření behaviorální regulace – konkrétně *rychlosti iniciace činnosti a inhibice odpovědi*. Obsahuje dva sety po 15 větách bez posledního, avšak silně se nabízejícího slova. Vyšetřující čte první sérii takto otevřených vět a proband má za úkol je *co nejrychleji* dokončovat (měří se čas). Při druhé sérii vět je však instruován, aby co nejrychleji doplnil právě to slovo, které s obsahem věty *žádným způsobem* nesouvisí. Tato úloha klade vysoký požadavek na inhibici „silně aktivovaného" slova a generaci zcela nové odpovědi s dosti

restriktivní specifikací (měří se čas, počet a druh chyb, které mohou být charakteru „zcela fungující doplnění“ či „doplnění jistým způsobem související“; Strauss, Sherman, & Spreen, 2006). Zkrácenou verzi s celkem 10 větami přinesli Leslie et al. (2016), kteří upozorňují na možnost zachytit pro bvFTD specifické, sociálně nepřípustné odpovědi.

4.4 Conflicting Instructions

Zkouška pochází z „Frontal Assessment Battery“ (FAB; Dubois, Slachevsky, Litvan, & Pillon, 2000), pravděpodobně nejznámějšího a i u nás užívaného souboru úloh k posouzení hned několika exekutivních („frontálních“) funkcí. Mnohé studie (včetně autorů samotných; Slachevsky et al., 2004) u FAB popisují relativně vysokou senzitivitu k bvFTD; specificita k diagnóze je však otázkou sporu (pro přehled viz Hurtado-Pomares et al., 2018). Některé týmy (Bertoux, Funkiewiez, O’Callaghan, Dubois, & Hornberger, 2013; Custodio et al., 2016; Gleichgerrcht, Roca, Manes, & Torralva, 2011) ověřily validitu jednotlivých částí, přičemž jako nejpoužitelnější se ukázal subtest „Go—No Go“, kterému podle nás musí předcházet zkouška „Konfliktní pokyny“ (alt. „interference sensitivity“). V ní se proband naučí reagovat na *jeden* úder testujícího (např. propiskou o stůl) svými *dvěma* údery *a naopak*, načež přichází samotná série předepsaných úderů examinátora, na které proband podle zmíněných pravidel odpovídá. Ve výše citovaných studiích se v této úloze pacienti s bvFTD a AD sice statisticky významně nelišili, avšak ve všech studiích systematicky hůře skórovali ti s AD.

4.5 Go—No Go

Jedná se o zkoušku testující *motorickou inhibici*, jež bezprostředně následuje subtest z předchozího odstavce. Úkolem je opět reagovat na examinátora skrze vlastní údery propiskou o stůl, avšak tentokrát se pravidla *mění* – na jeden úder proband rovněž odpoví pouze jedním úderem a na examinátorovy dva údery nemá reagovat *nijak* (Dubois et al., 2000). Ve studiích zmíněných v sekci 4.4 pacienti s bvFTD skórovali významně hůře než ti s AD. Jak „Go—No Go“, tak i „Conflicting Instructions“ skórujeme podle pravidel uvedených v původním článku (Dubois et al., 2000).

4.6 Proverb Interpretation

Tato zkouška *verbální abstrakce*[1] pochází od Gorhama (1956) a je součástí baterií „Delis–Kaplan Executive Function System“ (D–KEFS; Strauss et al., 2006) a „INECO Frontal Screening“ (IFS; Torralva, Roca, Gleichgerrcht, López, & Manes, 2009). Její podoba v druhé uvedené baterii (tu použijeme ve výzkumu) spočívá jednoduše v přečtení třech přísloví, která má proband vysvětlit. Potíže s odtržením se od konkrétních významů mají zabránit pacientům s bvFTD v uchopení metaforického, abstraktního významu přísloví. Autoři rozlišují mezi odpovědí plně adekvátní (1 bod), vysvětlením na příkladu (0,5 bodu) a odpovědí veskrze chybnou (0 bodů). Podle Strauss et al. (2006) mají v rámci baterie D–KEFS probandi v případě chyby ještě na výběr ze čtyř možností. V „komerční“ D–KEFS je přísloví celkem osm (Obereignerů, 2017).

4.7 Frontal Behavioral Inventory

Pro bvFTD jsou zcela klíčové behaviorální a „neuropsychiatrické“ symptomy, které se při formálním vyšetření nemusí projevit, přestože v běžném životě pacienta invalidizují. Existují snahy o komplexní zkoušky, jež v tomto ohledu poskytují nedocenitelné informace, avšak jsou extrémně časově i organizačně náročné a zejména obtížně proveditelné v klinické praxi (viz např. Torralva et al., 2016; Torralva, Roca, Gleichgerrcht, Bekinschtein, & Manes, 2009). Podle nás ovšem zcela postačují dotazníkové metody, které by měl vzhledem k možné *anosognozii* pacienta optimálně vyplňovat pečovatel. Jedním z takových dotazníků je „Frontal Behavioral Inventory“ (FBI; Kertesz, Davidson, & Fox, 1997), jenž byl vyvinut speciálně pro symptomatiku FTD (sic) a ukázal se jako vhodný nástroj kvantifikující pacientovy obtíže (navíc s diferenciálně diagnostickým potenciálem). Pečovatel hodnotí na stupnici od „0“ do „3“ závažnost celkem 12 „negativních“ (např. *apatie, abulie, apraxie…*) a 12 „pozitivních“ (např. *hypersexualita, utilizace, hyperoralita…*) příznaků (Kertesz, Nadkarni, Davidson, & Thomas, 2000).

[1] Obdobnou funkci (konceptualizaci) adresuje i subtest „Similarities“ z FAB, který však na rozdíl od diskutovaného testu pacienty s bvFTD a AD dobře nerozlišuje (pro zdroje viz sekci 4.4).

Oddíl II.

Návrh výzkumného projektu

5. kapitola

Validita navrhované baterie pro diferenciální diagnostiku bvFTD a AD

Poslední kapitola literárně přehledové části práce představila krátkou baterii, kterou jsme sestavili zejména na základě kapitol předchozích, v nichž byly shrnuty dosavadní poznatky o neuropsychologických odlišnostech jednotlivých klinických diagnóz včetně nových zjištění, která mohou rozlišení bvFTD a AD více usnadnit. Pokud je nám známo, žádná z existujících baterií nekombinuje námi proponovanou skladbu testů a povětšinou míří na maximalizaci senzitivity k bvFTD. Navrhovaná baterie se navíc v omezených podmínkách klinické praxe (zejména časově) snaží o co nejefektivnější rozlišení *mezi* oběma diagnózami, které je kriticky důležité pro stanovení pravděpodobné prognózy onemocnění i terapii. Případná realizace výzkumu by mohla v rámci české populace přinést první důkazy o validitě podobných, neinvazivních a finančně nenáročných vyšetření pro zpřesnění diferenciálně diagnostické úvahy.

5.1 Cíle výzkumu a výzkumné otázky

Hlavním cílem proponovaného výzkumu (a celé práce) je odpovědět na otázku, zdali lze pomocí navrhovaných neuropsychologických metod rozlišit časné stádium bvFTD od rané AD a zdravých kontrol srovnatelného věku a vzdělání. Dále nás zajímá, jak spolehlivá taková diskriminace případně je a nakolik ke klasifikaci probandů přispívají jednotlivé testy baterie. Zodpovědět bychom rovněž chtěli otázku případné bodové hranice dělící jednotlivé skupiny (zejména bvFTD a AD). Ke splnění těchto cílů je zapotřebí otestovat následovně formulované výzkumné hypotézy:

H_1: Skóry probandů v testové baterii se mezi skupinami liší.

H_2: Skóry probandů v konkrétních testech se mezi skupinami liší.

H_3: Skóry probandů v testové baterii jsou prediktory příslušnosti ke skupině.

H_4: Plocha pod křivkou (AUC) *receiver operating characteristics* (ROC) se nerovná 0,5.

5.2 Výzkumný design a průběh výzkumu

Výzkum by z povahy výše uvedených otázek měl být kvantitativního charakteru. Jelikož nelze libovolně rozhodovat, kdo onemocní kterou nemocí, jednalo by se o kvaziexperimentální plán *ex post facto*, kde nekontrolovatelnými vlivy určená příslušnost ke skupině je ekvivalentem nezávisle proměnné a výsledky neuropsychologického vyšetření proměnnými „závislými". Z hlediska metodologie lze náš projekt označit též za validační studii, jelikož vlastně jistým způsobem ověřujeme kontrastní validitu[1] vybraných metod.

Vzhledem ke značné složitosti problematiky, její finanční náročnosti i potřebného personálního zajištění je téměř nemožné výzkum provést v jednočlenném „týmu" osobně, takže se celá studie spoléhá na grantovou podporu a začlenění do dalších řešených výzkumných projektů pracovišť zmíněných dále v textu. Náš výzkum počítá s interdisciplinárním odborným kolektivem, který pacienty vyšetří v souladu s platnými mezinárodními kritérii zmíněnými v literárně přehledové části práce. Kvalitu podobných studií naprosto determinuje kvalita diagnostiky, která by měla být v ideálním případě založená na celé škále metod, včetně molekulárně genetického vyšetření, zobrazovacích metod a biomarkerů. Zvláštní důraz by byl kladen na případné fenokopie bvFTD, které bychom do našeho výzkumu zařadit určitě nechtěli. Naši baterii by pak měli administrovat zkušení (neuro)psychologové předem dohodnutým, nacvičeným způsobem, a to *bez znalosti diagnózy* (zaslepeně).

Samotné testování by probíhalo za standardních podmínek – v tiché vyšetřovně s dostatečným osvětlením, bez distraktorů odvádějící pozornost. Probandi (a jejich doprovod) by byli dopředu instruováni, aby si s sebou vzali – pokud používají – kompenzační pomůcky (zejména brýle na čtení, naslouchátko apod.). Termíny a časy vyšetření bychom nabídli tak, aby si probandi mohli svobodně vybrat denní dobu, kdy se cítí být „nejvý-

[1] V angl. literatuře se často užívá pojmu „discriminant validity", kdy diskriminací se myslí rozlišení právě dvou chorob. V českém prostředí je ovšem „diskriminační validita" testu více vykládána coby míra jeho nezávislosti na proměnných, které s ním teoreticky souviset nemají.

konnější“. Vzhledem k odhadovanému času potřebnému ke zvládnutí celé baterie není potřeba přestávky, ale vyšetření se nepatrně prodlouží o úvod, kdy je vhodné pacienta jednak uvést do testové situace, zmírnit případnou testovou anxietu a motivovat k výkonu, za druhé je nezbytné vyřídit informovaný souhlas, čemuž by byl přítomen i doprovod – ten by se před započetím vlastního testování odebral vyplnit dotazník FBI a/nebo by se případně nechal také otestovat baterií. Nakonec bude třeba určit aktuální stádium onemocnění (s pacientem a pečovatelem zvlášť), což může dohromady trvat i několik desítek minut. Počítáme i s „debriefingem“.

5.3 Výzkumný soubor

Jak jsme uvedli v literárně přehledové části práce, bvFTD je poměrně vzácné onemocnění aktuálně postihující v České republice pravděpodobně „jen“ několik stovek až tisíc jedinců. Ze studia literatury víme, že běžný počet probandů ve skupině bvFTD je přibližně několik nižších desítek a na početnější kohorty aspirují jen velké mezinárodní týmy. V našem výzkumu by tedy bylo naprosto nezbytné vyšetřit pacienty z většího počtu ordinací a klinik, přičemž bychom se v první řadě zaměřovali na konziliární a superkonziliární pracoviště, která dispenzarizují jednotky až desítky diagnostikovaných pacientů. Jednalo by se zejména o oddělení Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Fakultní nemocnice v Motole, Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, ve fakultních nemocnicích v Hradci Králové, Ostravě, Olomouci, Plzni a v Krajské nemocnici Tomáše Bati ve Zlíně[1]. Na stejných pracovištích bychom také rovnou rekrutovali pacienty s AD; přednostně ty, kteří se aktuálně nacházejí v obdobném stádiu choroby jako jedinci ze skupiny bvFTD. Ačkoliv náš výzkum míří na časné fáze obou onemocnění, kdy je diagnostika bezesporu nejpotřebnější a klinický obraz pochopitelně splývá zdaleka nejméně, uvědomujeme si, že budeme nuceni zahrnout i jedince s pokročilejšími stádii bvFTD. Pacientů s AD je mnohonásobně více, a tak bychom u nich přistoupili k *vyrovnávání* pomocí kvótního výběru s kritérii *fáze onemocnění, pohlaví a vzdělání.* Věk ignorujeme z toho důvodu, že se pacienti s *early-onset* AD mnohem pravděpodobněji

[1] Tato pracoviště jsou „specializovanými neurologickými centry se zkušeností s diagnostikou kognitivních poruch a demencí“ podle *Opatření obecné povahy 06-17* vydaného dne 15. 12. 2017 Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

prezentují atypickými obrazy, na něž není naše práce primárně zaměřená („bayesovsky" vycházíme z nejpravděpodobnějších scénářů klinické praxe). Pokud by toto vyrovnání nebylo možné, přistoupili bychom – stejně jako u *věku*[1] – k matematické korekci přidáním kritérií jako kovariátů či faktorů analýz.

Zdravé kontroly bychom coby srovnávací soubor chtěli vybírat přibližně stejného věku, vzdělání a pohlaví (aby meziskupinové rozdíly těchto znaků nebyly statisticky významné). Ze znalosti průměrného věku pacientů s časnou bvFTD a AD vyplývá, že v ideálním případě bychom měli sestavit srovnávací soubory dva (pro každou diagnózu zvlášť). Je však naprosto běžnou praxí utvořit skupinu jedinou, s charakteristikami průměru bvFTD a AD, čehož bychom využili i v našem výzkumu. Nejedná se o závažný problém, jelikož naším primárním cílem je srovnání skupin bvFTD a AD *mezi sebou*. Probandy srovnávací skupiny bychom sháněli metodou kvótního výběru s cílem respektovat proporce výše uvedených proměnných v pacientských skupinách. Oslovované by byly např. místní domovy důchodců a známí pacientů, kteří však nejsou příbuzní (kontraindikace z důvodu velké genetické zátěže zejména u bvFTD). Těmto probandům bychom za účast nabídli kvalifikované posouzení jejich kognitivní výkonosti, jež by rovnou sloužilo jako průkaz absence kognitivního deficitu pro naší studii. Kontroly nesmí mít v současnosti ani v anamnéze psychiatrickou (včetně abúzu návykových látek) či neurologickou chorobu, aktuální nekompenzovanou interní morbiditu mající vliv na kognici (thyreopatie, hepatální či renální onemocnění), prodělané neuroinfekce (včetně boreliózy či HIV, které mohou napadat CNS), kraniocerebrální traumata či nedávnou celkovou anestezii (cca v posledních 2 letech). Nevybírali bychom ani takové osoby, které mají *výrazné* subjektivní stížnosti na kognici.

Co se týče odhadu velikosti vzorku, jsme opět limitováni prevalencí bvFTD. Jelikož se snažíme skupiny vyrovnávat a očekáváme relativně velké efekty (jiné nejsou v klinické praxi ani využitelné), není podle výpočtu velikosti vzorku v programu *G*Power* (Faul, Erdfelder, Lang, & Buchner, 2007) nikterak rozsáhlý soubor potřeba. Při zohlednění všech

[1] Podle některých autorů (např. Possin et al., 2011) však kontrolou této proměnné můžeme dojít ke zkresleným závěrům, neboť neodstraníme pouze rušivý vliv věku, ale pravděpodobně i samotné diagnózy (ta je totiž specificky vázaná právě na určitý věk).

těchto faktorů tak vychází přibližně 30 pacientů s bvFTD, 30 jedinců s AD a 60 zdravých kontrol (mj. z důvodu absence norem a potřeby vyrovnat obě pacientské skupiny).

5.4 Výzkumné metody

Nejdůležitějším nástrojem je navrhovaná baterie, kterou jsme představili v předchozí kapitole. Značná část testů není v českém jazyce dostupná, tudíž by bylo nezbytné vyžádat si souhlas původních autorů, standardním způsobem metody přeložit a alespoň pilotně otestovat. Jednotlivé testy bychom zadávali ve zmíněném pořadí, které není tak závazné jako v bateriích s paměťovými testy. FBI by vyplňoval doprovod dobře seznámený s každodenním fungováním pacienta (partner/ka, manžel/ka).

Klíčovou otázkou je metoda stanovení stádia onemocnění. Pokud je tato proměnná kontrolována, pak se velmi často používá screeningový test „Mini-Mental State Examination“ (MMSE; Folstein, Folstein, & McHugh, 1975), který je ovšem k souběžnému zkoumání bvFTD a AD nevhodný – časné fáze bvFTD zachycuje velmi špatně a zcela ignoruje behaviorální symptomatiku. Borroni et al. (2010) nenašli žádný vztah MMSE s bilaterární frontální ani temporální hypoperfuzí na SPECT, zato potvrdili vysokou závislost se škálou „FTLD-modified CDR“ (FTLD-CDR; Knopman et al., 2008), která vychází z původní CDR (vytvořené pro AN), ale navíc ke zhodnocení přidává *behaviorální a jazykovou* doménu (nedochází tudíž k podhodnocení bvFTD).

5.5 Způsob zpracování dat

Jak plyne z výše uvedených pracovních hypotéz, ke zpracování dat by bylo zapotřebí hned několika na sebe navazujících analýz. Prvně je nezbytné provést testování na případné porušení podmínek zamýšlených testů. Pro tuto práci počítáme s tím, že všechny budou splněny. Analýzy budou provedeny v *IBM SPSS* (či v prostředí *R*), kde jako hladinu významnosti využijeme konvenční $\alpha = 0{,}05$ (s případnými korekcemi na vícenásobná srovnání). Hrubé skóry standardizujeme lineární z-transformací podle srovnávací skupiny.

První hypotézu bychom testovali pomocí *jednofaktorové multivariační analýzy rozptylu* (one-way MANOVA), kde příslušnost ke skupině by byla kategoriální nezávisle proměnnou (faktorem) a výsledky ve všech testech baterie proměnnými závislými. Oproti

sérii jednoduchých ANOVA testů se vyhneme zvýšení rizika chyb 1. druhu, a především takto můžeme testovat lineární *kombinaci* („kompozit“) testů. Jelikož tímto „omnibus“ testem hodnotíme pouze hypotézu o rozdílu mezi *nejméně dvěma* skupinami, je třeba následně dopočítat *plánované kontrasty*, abychom zjistili, které konkrétní skupiny se mezi sebou liší a v kterých konkrétních testech (máme *a priori* hypotézu o horším výkonu obou pacientských skupin oproti srovnávací, přičemž bvFTD mají navíc skórovat hůře než AD). Získané informace z těchto analýz lze využít pro případné vyřazení testů, jejichž skóry by se mezi skupinami (pacientskými a srovnávací a pacientskými mezi sebou) nelišily.

S vybranými testy, v nichž se skupiny signifikantně lišily, bychom následně provedli *polytomickou logistickou regresní analýzu* (multinomial logistic regression), jež slouží mj. ke zjištění kvality klasifikace probandů testovou baterií. Poté bychom přistoupili k binární variantě, kde by byly sledovány jen prediktory příslušnosti k jedné, či druhé pacientské skupině, což nás zajímá nejvíce. Výhodou analýzy je evaluace přínosu konkrétního testu k celkové klasifikaci.

Poté, co ověříme, že je testová baterie významným klasifikátorem, bychom chtěli zjistit hodnotu konkrétního kompozitního skóru[1], který nejlépe rozlišuje pacienty na ty s bvFTD a ty s AD. K tomu se nám jeví vhodná ROC analýza, která umožňuje vybrat optimální *cut-off* skór (s maximálním Youdenovým indexem) a zároveň zhodnotit jeho senzitivitu, specificitu, prediktivní hodnoty pozitivního i negativního výsledku, věrohodnostní poměr pozitivního i negativního výsledku a diagnostický poměr šancí, což jsou nezbytné parametry každého diagnostického testu.

5.6 Etika navrhovaného výzkumu

Výzkum počítá s průchodem etickou komisí, která by pečlivě zkontrolovala případné nedostatky. Těm se budeme snažit vyhnout svobodným informovaným souhlasem, v němž probandům podrobně, ale srozumitelným jazykem vysvětlíme, co je cílem studie, k čemu mohou být její výsledky užitečné, jakým způsobem a jak dlouho bude orientačně probíhat, že svoji dobrovolnou účast mohou kdykoliv přerušit apod. Zdůrazníme plnou anonymitu

[1] Kompozitní skór je možné vypočítat jako součet vybraných testů, optimálně bychom však jednotlivé výsledky vážili podle získaného předpisu z logistické regrese.

dat, která budeme kódovat tak, aby nebylo možné zpětně spárovat data s konkrétními osobními údaji. Upozorníme, že *souhrnné* výsledky mohou být použity ve vědeckých publikacích. Jelikož pacienti budou již diagnostikovaní, odpadá řešení otázky sdělení diagnózy, které by jinak mělo být zvlášť ošetřeno. Nová zjištění nečekáme a vzhledem k tomu, že navrhovaná baterie nebyla nikdy testována, bylo by neetické dělat z výsledků jakékoliv jiné než výzkumné závěry.

5.7 Diskuse

Proponovaný návrh samozřejmě doprovází celá řada limitů a potenciálních úskalí. Předně se jedná o zmiňovanou kvalitu diagnostiky probandů, na kterou se interpretace výsledků naprosto spoléhá – závěry podobných studií mají vždy ambici vypovídat o nemocných se „skutečnou", neuropatologicky chápanou chorobou, jelikož právě na patogenetické procesy (popsané v první a druhé kapitole) míří možná budoucí léčba. Špatná klinická diagnóza tedy může výzkum v každém aspektu ohrozit. Pokud by se návrh realizoval, počítali bychom s *autopsií,* v rámci níž je možné *prokázat* neuropatologické změny charakteristické pro dané onemocnění (pokud by nebyl jasný molekulárně genetický průkaz *in vivo*).

Dalším velkým problémem, který jsme v rámci *návrhu* výzkumu, jenž se nebude realizovat, pochopitelně neřešili, je absence českého vydání několika testů navrhované baterie. Pokud by došlo k realizaci, museli bychom si u některých, autorsky chráněných metod vyžádat patřičná práva, jakož i často nedostupné psychometrické údaje (kvůli předběžnému výběru vhodných položek do zkrácených verzí). S tím bytostně souvisejí také normy, jež u nás podle našich informací nejsou dostupné (kromě orientačních u FAB; viz Maková, 2013). Mj. z tohoto důvodu jsme navýšili minimální počet probandů ve srovnávací skupině.

Možná úskalí pak spatřujeme v proponovaných analýzách, které vyžadují množství předpokladů o normalitě rozdělení, homoskedasticitě, multikolinearitě, odlehlých hodnotách apod. Při skutečném výzkumu existuje velká šance, že bychom museli distribuce transformovat, uvažované statistické modely nahradit jinými či analýzy „zrobustnit" *bootstrapingem.* Limitem je též zhodnocení „diskriminační validity", neboť ho nelze uspokojivě provést na stejném výběrovém souboru (existují však korektivní metody jako *jackknife* či *křížová validace;* viz např. Field, 2018; Hendl, 2015).

Závěr

Na předchozích stranách jsme se pokusili shrnout dosavadní poznatky o bvFTD a AD v kontextu jejich diferenciální diagnostiky, ve které hraje nezastupitelnou roli neuropsychologické vyšetření, jehož přínos jsme si dali za cíl kriticky přezkoumat. Autoři, kteří si před námi vytkli stejný úkol, mnohdy přicházejí s odlišnými závěry, což je s největší pravděpodobností důsledkem nejednotného přístupu a metodologických nedostatků, kterým se však v oblasti s takto rychle se vyvíjející poznatkovou základnou složenou z mnoha „interdisciplinárních vrstev" dá jen obtížně předcházet. Velkým problémem jsou ve výzkumu patologicky nepotvrzené diagnózy, které nevylučují zahrnutí neprogresivního syndromu *fenokopie bvFTD*, jenž se většinou nevyznačuje kognitivním deficitem; nedořešené potíže jsou také při srovnávání stádií obou onemocnění, která propukají v rozdílných životních etapách a progredují odlišnou rychlostí.

Majíce na paměti všechny uvedené nesnáze, lze podle nás v dosavadním neuropsychologickém bádání vypozorovat některé konzistentní poznatky – přestože srovnávání izolovaných hrubých skórů sice ve výzkumu může přinést signifikantní výsledky, nelze takový postup doporučit v klinické praxi, jelikož se tímto způsobem kvantifikované výkony pacientů s bvFTD a AD do značné míry překrývají.

K mnohem konkluzivnějším závěrům můžeme dojít, pokud budeme na výsledky posuzovaných kognitivních/exekutivních domén pohlížet jako na *profil*, v němž můžeme vypozorovat větší postižení v jedné oblasti, ale zároveň relativní zachování oblasti jiné. U bvFTD např. bývá malý rozdíl mezi výkonem v testu kategoriální a fonémické verbální fluence, což u AD v takové míře neplatí. Pacienti s bvFTD mívají alespoň v počátečních fázích onemocnění zachovalé vizuospaciální funkce ve srovnání s vizuokonstrukcí, která je do značné míry ovlivněna EF (u AD jde pravděpodobněji o „pravý" percepční deficit; výkon se pak v porovnání s bvFTD mnohem rychleji zhoršuje). Výrazný nepoměr u bvFTD můžeme také pozorovat ve spontánním vybavení a vybavení s vodítky, která výkon pacientů s AD příliš nenormalizují, a tak je tato diskrepance u nich menší. Pacienti s bvFTD rovněž nemívají tak vážný problém s rekognicí.

Ještě přesvědčivější důkazy pro diferenciálně diagnostickou hypotézu nasbíráme, pokud se zaměříme na *kvalitativní* aspekty výkonu a analýzu toho, jak k případným chybám došlo – více než u AD můžeme u bvFTD v celé řadě úloh pozorovat četné konfabulace, perseverace, porušování pravidel, „necitlivost" k vlastním chybám, selhání v organizaci mentálních reprezentací, tvorbě účelných strategií a jejich exekuce, sklony k sociálně nepřípustným odpovědím apod. Pro AD jsou charakterističtější deficity např. v kapacitě pracovní paměti *per se* (spíše než v její *centrální exekutivě,* což pozorujeme u bvFTD) nebo chyby v prostorové konfiguraci jednotlivých prvků ve vizuokonstruktivních úlohách (namísto organizačních a perseverativních u bvFTD).

Zcela nejlepší „diskriminační validity" ovšem podle soudobé literatury dosáhneme testováním v praxi poněkud opomíjených domén, mezi něž řadíme sociální kognici a přidružené oblasti. Např. narušená schopnost usuzovat na mentální obsahy ostatních (ToM) se ukazuje být jedním z nejvíce senzitivních a specifických markerů již velmi časné bvFTD. Podobně je tomu též v oblasti rozpoznávání emocí, kde při kontrole na kognitivní a exekutivní funkce dosahují pacienti s AD nesrovnatelně lepšího výkonu. Tento směr se tak ukazuje jako velmi slibný a postupně navrhované metody by podle nás měly jakožto neinvazivní, rychlé a levné způsoby zpřesnění uvažované diagnózy vstoupit do doporučených postupů při jakémkoliv podezření na bvFTD. Obzvlášť, když se ukazuje, že standardně používané komplexní baterie nejsou dostatečně senzitivní k raným fázím bvFTD, které se vyznačují mnohdy téměř absentujícím kognitivním deficitem (tyto úlohy totiž spíše zatěžují zpočátku relativně intaktní, dorzolaterální prefrontální kůru). Je však třeba mít na paměti, že proponované metody jsou v kontextu bvFTD poměrně nové a vyžadují ještě dalšího zkoumání.

Stejná situace pak zůstává i kolem samotného onemocnění, které přes veškeré snahy bohužel stále celosvětově zasahuje do života statisíců jedinců. Jejich pravá diagnóza přitom zůstává v mnoha případech až do konce neodkryta, což je smutný fakt, který musíme do příchodu účinné léčby včas napravit. Ukazuje se, že právě neuropsychologické vyšetření může k řešení tohoto nelehkého úkolu významným způsobem přispět.

Literatura

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. *Alzheimer's & Dementia*, *7*(3), 270–279. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008

Alegret, M., Boada-Rovira, M., Vinyes-Junqué, G., Valero, S., Espinosa, A., Hernández, I., … Tárraga, L. (2009). Detection of visuoperceptual deficits in preclinical and mild Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *31*(7), 860–867. doi: 10.1080/13803390802595568

Amieva, H., Mokri, H., Goff, M. L., Meillon, C., Jacqmin-Gadda, H., Foubert-Samier, A., … Dartigues, J.-F. (2014). Compensatory mechanisms in higher-educated subjects with Alzheimer's disease: A study of 20 years of cognitive decline. *Brain*, *137*(4), 1167–1175. doi: 10.1093/brain/awu035

Ashendorf, L., Swenson, R., & Libon, D. (2013). *The Boston process approach to neuropsychological assessment: A practitioner's guide.* Oxford: Oxford University Press.

Baborie, A., Griffiths, T. D., Jaros, E., McKeith, I. G., Burn, D. J., Richardson, A., … Mann, D. M. A. (2011). Pathological correlates of frontotemporal lobar degeneration in the elderly. *Acta Neuropathologica*, *121*(3), 365–371. doi: 10.1007/s00401-010-0765-z

Baddeley, A. D. (2018). *Exploring working memory: Selected works of Alan Baddeley.* Abingdon: Routledge.

Baez, S., Manes, F., Huepe, D., Torralva, T., Fiorentino, N., Richter, F., … Ibanez, A. (2014). Primary empathy deficits in frontotemporal dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*, 1–11. doi: 10.3389/fnagi.2014.00262

Bang, J., Spina, S., & Miller, B. L. (2015). Frontotemporal dementia. *The Lancet*, *386*(10004), 1672–1682. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00461-4

Bardoň, J., Nevrlý, M., Kaňovský, P., Otruba, P., Čecháčková, M., Večerková, M., & Baláž, M. (2017). Primární progresivní apraxie řeči. *Neurologie pro praxi*, *18*(1), 64–66.

Baudic, S., Barba, G., Thibaudet, M., Smagghe, A., Remy, P., & Traykov, L. (2006). Executive function deficits in early Alzheimer's disease and their relations with episodic memory. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *21*(1), 15–21. doi: 10.1016/j.acn.2005.07.002

Bertoux, M., de Souza, L. C., O'Callaghan, C., Greve, A., Sarazin, M., Dubois, B., & Hornberger, M. (2016). Social cognition deficits. *Journal of Alzheimer's Disease*, *49*(4), 1065–1074. doi: 10.3233/JAD-150686

Bertoux, M., Funkiewiez, A., O'Callaghan, C., Dubois, B., & Hornberger, M. (2013). Sensitivity and specificity of ventromedial prefrontal cortex tests in behavioral variant frontotemporal dementia [Special issue]. *Alzheimer's & Dementia*, *9*(5), S84–S94. doi: 10.1016/j.jalz.2012.09.010

Bertoux, M., Ramanan, S., Slachevsky, A., Wong, S., Henriquez, F., Musa, G., … Dubois, B. (2016). So close yet so far: Executive contribution to memory processing in behavioral variant frontotemporal dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, *54*(3), 1005–1014. doi: 10.3233/JAD-160522

Bora, E., Velakoulis, D., & Walterfang, M. (2016). Meta-analysis of facial emotion recognition in behavioral variant frontotemporal dementia: Comparison with Alzheimer disease and healthy controls. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *29*(4), 205–211. doi: 10.1177/0891988716640375

Borroni, B., Agosti, C., Premi, E., Cerini, C., Cosseddu, M., Paghera, B., … Padovani, A. (2010). The FTLD-modified Clinical Dementia Rating scale is a reliable tool for defining disease severity in frontotemporal lobar degeneration: E evidence from a brain SPECT study. *European Journal of Neurology*, *17*(5), 703–707. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02911.x

Bozoki, A. C., & Farooq, M. U. (2009). Frontotemporal lobar degeneration: Insights from neuropsychology and neuroimaging. In A. Minagar (Ed.), *Neurobiology of dementia* (Vol. 84, pp. 185–213). Amsterdam: Academic Press. doi: 10.1016/S0074-7742(09)00410-3

Braak, H., & Braak, E. (1995). Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiology of Aging*, *16*(3), 271–278. doi: 10.1016/0197-4580(95)00021-6

Braak, H., Braak, E., & Bohl, J. (1993). Staging of Alzheimer-related cortical destruction. *European Neurology*, *33*(6), 403–408. doi: 10.1159/000116984

Burgess, P. W., & Shallice, T. (1996). Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*, *34*(4), 263–272. doi: 10.1016/0028-3932(95)00104-2

Cerami, C., & Cappa, S. F. (2016). Primary progressive aphasia. In B. C. Dickerson (Ed.), *Hodges' frontotemporal dementia* (2nd ed., pp. 55–67). Cambridge: Cambridge University Press.

Český statistický úřad. (2017). *Věkové složení obyvatel k 31. 12. 2016.* Retrieved from https://www.czso.cz/documents/10180/45948544/1300641707.xlsx.

Crutch, S. J., Lehmann, M., Schott, J. M., Rabinovici, G. D., Rossor, M. N., & Fox, N. C. (2012). Posterior cortical atrophy. *The Lancet Neurology*, *11*(2), 170–178. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70289-7

Custodio, N., Herrera-Perez, E., Lira, D., Roca, M., Manes, F., Báez, S., & Torralva, T. (2016). Evaluation of the INECO Frontal Screening and the Frontal Assessment Battery in Peruvian patients with Alzheimer's disease and behavioral variant frontotemporal dementia. *ENeurologicalSci*, *5*, 25–29. doi: 10.1016/j.ensci.2016.11.001

Deramecourt, V., Lebert, F., Debachy, B., Mackowiak-Cordoliani, M. A., Bombois, S., Kerdraon, O., … Pasquier, F. (2010). Prediction of pathology in primary progressive language and speech disorders. *Neurology*, *74*(1), 42–49. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c7198e

Dickerson, B. C., Ducharme, S., & Onyike, C. U. (2016). Overview of clinical assessment of frontotemporal dementia syndromes. In B. C. Dickerson (Ed.), *Hodges' frontotemporal dementia* (2nd ed., pp. 91–105). Cambridge: Cambridge University Press.

Dodich, A., Carli, G., Cerami, C., Iannaccone, S., Magnani, G., & Perani, D. (2018). Social and cognitive control skills in long-life occupation activities modulate the brain reserve in the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Cortex*, *99*, 311–318. doi: 10.1016/j.cortex.2017.12.006

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., … Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*, *13*(6), 614–629. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0

Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: A Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, *55*(11), 1621–1626. doi: 10.1212/WNL.55.11.1621

Ekman, P., & Friesen, W. B. (1975). *Pictures of facial affect.* Palo Alto: Consulting Psychologists Press.

Elamin, M., Pender, N., Hardiman, O., & Abrahams, S. (2012). Social cognition in neurodegenerative disorders: A systematic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *83*(11), 1071–1079. doi: 10.1136/jnnp-2012-302817

Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., & Buchner, A. (2007). G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, *39*(2), 175–191. doi: 10.3758/BF03193146

Fernández-Matarrubia, M., Matías-Guiu, J., Moreno-Ramos, T., & Matías-Guiu, J. (2014). Behavioural variant frontotemporal dementia: Clinical and therapeutic approaches. *Neurología*, *29*(8), 464–472. doi: 10.1016/j.nrleng.2013.03.004

Fernández-Matarrubia, M., Matías-Guiu, J. A., Cabrera-Martín, M. N., Moreno-Ramos, T., Valles-Salgado, M., Carreras, J. L., & Matías-Guiu, J. (2017). Episodic memory dysfunction in behavioral variant frontotemporal dementia: A clinical and FDG-PET study. *Journal of Alzheimer's Disease*, *57*(4), 1251–1264. doi: 10.3233/JAD-160874

Field, A. (2018). *Discovering statistics using IBM SPSS statistics* (5th ed.). Thousand Oaks: SAGE Publications.

Fiest, K. M., Roberts, J. I., Maxwell, C. J., Hogan, D. B., Smith, E. E., Frolkis, A., … Jetté, N. (2016). The prevalence and incidence of dementia due to Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis [Special issue]. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, *43*(S1), S51–S82. doi: 10.1017/cjn.2016.36

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-Mental State" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*(3), 189–198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6

Funkiewiez, A., Bertoux, M., de Souza, L. C., Lévy, R., & Dubois, B. (2012). The SEA (Social Cognition and Emotional Assessment): A clinical neuropsychological tool for early diagnosis of frontal variant of frontotemporal lobar degeneration. *Neuropsychology*, *26*(1), 81–90. doi: 10.1037/a0025318

Garcin, B., Lillo, P., Hornberger, M., Piguet, O., Dawson, K., Nestor, P. J., & Hodges, J. R. (2009). Determinants of survival in behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*, *73*(20), 1656–1661. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c1dee7

Gasparini, M., Masciarelli, G., Vanacore, N., Ottaviani, D., Salati, E., Talarico, G., … Bruno, G. (2008). A descriptive study on constructional impairment in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, *15*(6), 589–597. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02128.x

Giovagnoli, A. R., Erbetta, A., Reati, F., & Bugiani, O. (2008). Differential neuropsychological patterns of frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease in a study of diagnostic concordance. *Neuropsychologia*, *46*(5), 1495–1504. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.12.023

Gleichgerrcht, E., Roca, M., Manes, F., & Torralva, T. (2011). Comparing the clinical usefulness of the Institute of Cognitive Neurology (INECO) Frontal Screening (IFS) and the Frontal Assessment Battery (FAB) in frontotemporal dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *33*(9), 997–1004. doi: 10.1080/13803395.2011.589375

Gleichgerrcht, E., Torralva, T., Roca, M., Pose, M., & Manes, F. (2011). The role of social cognition in moral judgment in frontotemporal dementia. *Social Neuroscience*, *6*(2), 113–122. doi: 10.1080/17470919.2010.506751

Glosser, G., Gallo, J. L., Clark, C. M., & Grossman, M. (2002). Memory encoding and retrieval in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *16*(2), 190–196. doi: 10.1037/0894-4105.16.2.190

Gorham, D. R. (1956). Use of the Proverbs Test for differentiating schizophrenics from normals. *Journal of Consulting Psychology*, *20*(6), 435–440. doi: 10.1037/h0042949

Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F., … Grossman, M. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, *76*(11), 1006–1014. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6

Graham, A., Davies, R., Xuereb, J., Halliday, G., Kril, J., Creasey, H., … Hodges, J. (2005). Pathologically proven frontotemporal dementia presenting with severe amnesia. *Brain*, *128*(3), 597–605. doi: 10.1093/brain/awh348

Gregory, C. A., Lough, S., Stone, V., Erzinclioglu, S., Martin, L., Baron-Cohen, S., & Hodges, J. R. (2002). Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: Theoretical and practical implications. *Brain*, *125*(4), 752–764. doi: 10.1093/brain/awf079

Gregory, C. A., Serra-Mestres, J., & Hodges, J. R. (1999). Early diagnosis of frontal variant of frontotemporal dementia: How sensitive are standard neuroimaging and neuropsychologic tests? *Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology*, *12*(2), 128–135.

Haj, M. E., Gély-Nargeot, M.-C., & Raffard, S. (2015). Destination memory and cognitive theory of mind in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *48*(2), 529–536. doi: 10.3233/JAD-150467

Hardy, C. J., Buckley, A. H., Downey, L. E., Lehmann, M., Zimmerer, V. C., Varley, R. A., … Hodges, J. (2016). The language profile of behavioral variant frontotemporal dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, *50*(2), 359–371. doi: 10.3233/JAD-150806

Harris, J. M., Gall, C., Thompson, J. C., Richardson, A. M. T., Neary, D., du Plessis, D., … Jones, M. (2013). Sensitivity and specificity of FTDC criteria for behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*, *80*(20), 1881–1887. doi: 10.1212/WNL.0b013e318292a342

Hendl, J. (2015). *Přehled statistických metod: Analýza a metaanalýza dat* (5th ed.). Praha: Portál.

Hodges, J. R., & Piguet, O. (2018). Progress and challenges in frontotemporal dementia research: A 20-year review. *Journal of Alzheimer's Disease*, *62*(3), 1467–1480. doi: 10.3233/JAD-171087

Hogan, D. B., Jetté, N., Fiest, K. M., Roberts, J. I., Pearson, D., Smith, E. E., … Maxwell, C. J. (2016). The prevalence and incidence of frontotemporal dementia: A systematic review [Special issue]. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, *43*(S1), S96–S109. doi: 10.1017/cjn.2016.25

Holmerová, I. (2014). Psychosociální intervence. In R. Rusina & R. Matěj (Eds.), *Neurodegenerativní onemocnění* (pp. 289–294). Praha: Mladá fronta.

Hornberger, M., & Piguet, O. (2012). Episodic memory in frontotemporal dementia. *Brain*, *135*(3), 678–692. doi: 10.1093/brain/aws011

Hornberger, M., Piguet, O., Graham, A. J., Nestor, P. J., & Hodges, J. R. (2010). How preserved is episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia? *Neurology*, *74*(6), 472–479. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181cef85d

Hornberger, M., Savage, S., Hsieh, S., Mioshi, E., Piguet, O., & Hodges, J. (2011). Orbitofrontal dysfunction discriminates behavioral variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *30*(6), 547–552. doi: 10.1159/000321670

Hort, J., Laczó, J., & Vyhnálek, M. (2014). Alzheimerova nemoc. In R. Rusina & R. Matěj (Eds.), *Neurodegenerativní onemocnění* (pp. 102–112). Praha: Mladá fronta.

Hsieh, S., Irish, M., Daveson, N., Hodges, J. R., & Piguet, O. (2013). When one loses empathy: Its effect on carers of patients with dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *26*(3), 174–184. doi: 10.1177/0891988713495448

Hurtado-Pomares, M., Terol-Cantero, M. C., Sánchez-Pérez, A., Peral-Gómez, P., Valera-Gran, D., & Navarrete-Muñoz, E. M. (2018). The Frontal Assessment Battery in clinical practice: A systematic review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *33*(2), 237–251. doi: 10.1002/gps.4751

Hutchinson, A. D., & Mathias, J. L. (2007). Neuropsychological deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: A meta-analytic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery &; Psychiatry*, *78*(9), 917–928. doi: 10.1136/jnnp.2006.100669

Ibañez, A., & Manes, F. (2012). Contextual social cognition and the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Neurology*, *78*(17), 1354–1362. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182518375

Ikejima, C., Yasuno, F., Mizukami, K., Sasaki, M., Tanimukai, S., & Asada, T. (2009). Prevalence and causes of early-onset dementia in Japan: A population-based study. *Stroke*, *40*(8), 2709–2714. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.542308

Jacobs, H. I., Gronenschild, E. H., Evers, E. A., Ramakers, I. H., Hofman, P. A., Backes, W. H., … Boxtel, M. P. V. (2015). Visuospatial processing in early Alzheimer's disease: A multimodal neuroimaging study. *Cortex*, *64*, 394–406. doi: 10.1016/j.cortex.2012.01.005

Jansen, W. J., Ossenkoppele, R., Knol, D. L., Tijms, B. M., Scheltens, P., Verhey, F. R. J., … Zetterberg, H. (2015). Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia. *JAMA*, *313*(19), 1924–1938. doi: 10.1001/jama.2015.4668

Johanidesová, S. (2014). Neuropsychologické vyšetření u neurodegenerativních onemocnění. In R. Rusina & R. Matěj (Eds.), *Neurodegenerativní onemocnění* (pp. 28–33). Praha: Mladá fronta.

Johnson, J. K., Diehl, J., Mendez, M. F., Neuhaus, J., Shapira, J. S., Forman, M., … Miller, B. L. (2005). Frontotemporal lobar degeneration. *Archives of Neurology*, *62*(6), 925–930. doi: 10.1001/archneur.62.6.925

Jones, M., & Neary, D. (2016). Overview of frontotemporal dementia and the variety of its clinical presentations. In B. C. Dickerson (Ed.), *Hodges' frontotemporal dementia* (2nd ed., pp. 30–43). Cambridge: Cambridge University Press.

Josephs, K. A., Hodges, J. R., Snowden, J. S., Mackenzie, I. R., Neumann, M., Mann, D. M., & Dickson, D. W. (2011). Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. *Acta Neuropathologica*, *122*(2), 137–153. doi: 10.1007/s00401-011-0839-6

Kalat, J. W. (2016). *Biological psychology* (12th ed.). Boston: Cengage Learning.

Keane, J., Calder, A. J., Hodges, J. R., & Young, A. W. (2002). Face and emotion processing in frontal variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, *40*(6), 655–665. doi: 10.1016/S0028-3932(01)00156-7

Kelley, B. J., Boeve, B. F., & Josephs, K. A. (2008). Young-onset dementia. *Archives of Neurology*, *65*(11), 1502–1508. doi: 10.1001/archneur.65.11.1502

Kertesz, A., Davidson, W., & Fox, H. (1997). Frontal Behavioral Inventory: Diagnostic criteria for frontal lobe dementia. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, *24*(1), 29–36. doi: 10.1017/S0317167100021053

Kertesz, A., Nadkarni, N., Davidson, W., & Thomas, A. W. (2000). The Frontal Behavioral Inventory in the differential diagnosis of frontotemporal dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *6*(4), 460–468.

Knopman, D. S., Kramer, J. H., Boeve, B. F., Caselli, R. J., Graff-Radford, N. R., Mendez, M. F., … Mercaldo, N. (2008). Development of methodology for conducting clinical trials in frontotemporal lobar degeneration. *Brain*, *131*(11), 2957–2968. doi: 10.1093/brain/awn234

Kramer, J. H., Jurik, J., Sharon, J. S., Rankin, K. P., Rosen, H. J., Johnson, J. K., & Miller, B. L. (2003). Distinctive neuropsychological patterns in frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *16*(4), 211–218.

Kulišťák, P. (2011). *Neuropsychologie* (2nd ed.). Praha: Portál.

Kumfor, F., & Piguet, O. (2012). Disturbance of emotion processing in frontotemporal dementia: A synthesis of cognitive and neuroimaging findings. *Neuropsychology Review*, *22*(3), 280–297. doi: 10.1007/s11065-012-9201-6

LaMarre, A. K., Rascovsky, K., Bostrom, A., Toofanian, P., Wilkins, S., Sha, S. J., … Kramer, J. H. (2013). Interrater reliability of the new criteria for behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*, *80*(21), 1973–1977. doi: 10.1212/WNL.0b013e318293e368

Landin-Romero, R., Kumfor, F., Leyton, C. E., Irish, M., Hodges, J. R., & Piguet, O. (2017). Disease-specific patterns of cortical and subcortical degeneration in a longitudinal study of Alzheimer's disease and behavioural-variant frontotemporal dementia. *NeuroImage*, *151*, 72–80. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.03.032

Langa, K. M., & Levine, D. A. (2014). The diagnosis and management of mild cognitive impairment. *JAMA*, *312*(23), 2551-2561. doi: 10.1001/jama.2014.13806

Leslie, F. V. C., Foxe, D., Daveson, N., Flannagan, E., Hodges, J. R., & Piguet, O. (2016). FRONTIER Executive Screen: A brief executive battery to differentiate frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *87*(8), 831–835. doi: 10.1136/jnnp-2015-311917

Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment* (5th ed.). Oxford: Oxford University Press.

Lough, S., Kipps, C. M., Treise, C., Watson, P., Blair, J. R., & Hodges, J. R. (2006). Social reasoning, emotion and empathy in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, *44*(6), 950–958. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2005.08.009

Luck, T., Riedel-Heller, S. G., Kaduszkiewicz, H., Bickel, H., Jessen, F., Pentzek, M., … Weyerer, S. (2007). Mild cognitive impairment in general practice: Age-specific prevalence and correlate results from the German study on ageing, cognition and dementia in primary care patients (AgeCoDe). *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *24*(4), 307–316. doi: 10.1159/000108099

Luzzi, S., Piccirilli, M., & Provinciali, L. (2007). Perception of emotions on happy/sad chimeric faces in alzheimer disease: Relationship with cognitive functions. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *21*(2), 130–135. doi: 10.1097/WAD.0b013e318064f445

Mackenzie, I. R. A., Neumann, M., Baborie, A., Sampathu, D. M., Plessis, D. D., Jaros, E., … Lee, V. M. Y. (2011). A harmonized classification system for FTLD-TDP pathology. *Acta Neuropathologica*, *122*(1), 111–113. doi: 10.1007/s00401-011-0845-8

Mackenzie, I. R. A., Neumann, M., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Alafuzoff, I., Kril, J., … Mann, D. M. A. (2010). Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: An update. *Acta Neuropathologica*, *119*(1), 1–4. doi: 10.1007/s00401-009-0612-2

Maková, T. (2013). *Validizační studie frontal assesment battery k diagnostice dysexekutivního deficitu u parkinsonovy choroby (dimplomová práce).* Retrieved from https://is.muni.cz/th/g3t7v/.

Matěj, R., & Rusina, R. (2012). Neurodegenerativní onemocnění: Přehled současné klasifikace a diagnostických neuropatologických kritérií. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, *48*(2), 83–90.

McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., … Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *7*(3), 263–269. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005

Meijboom, R., Steketee, R. M. E., de Koning, I., Osse, R. J., Jiskoot, L. C., de Jong, F. J., … Smits, M. (2017). Functional connectivity and microstructural white matter changes in phenocopy frontotemporal dementia. *European Radiology*, *27*(4), 1352–1360. doi: 10.1007/s00330-016-4490-4

Mesulam, M., Wicklund, A., Johnson, N., Rogalski, E., Léger, G. C., Rademaker, A., … Bigio, E. H. (2008). Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, *63*(6), 709–719. doi: 10.1002/ana.21388

Miller, L. A., Hsieh, S., Lah, S., Savage, S., Hodges, J. R., & Piguet, O. (2012). One size does not fit all: Face emotion processing impairments in semantic dementia, behavioural-variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease are mediated by distinct cognitive deficits. *Behavioural Neurology*, *12*(1), 53–60. doi: 10.3233/BEN-2012-0349

Mioshi, E., Hsieh, S., Savage, S., Hornberger, M., & Hodges, J. R. (2010). Clinical staging and disease progression in frontotemporal dementia. *Neurology*, *74*(20), 1591–1597. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e04070

Morris, J. C. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology*, *43*(11), 2412–2412. doi: 10.1212/WNL.43.11.2412-a

Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., … Benson, D. F. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, *51*(6), 1546–1554. doi: 10.1212/WNL.51.6.1546

Nedjam, Z., Devouche, E., & Barba, G. D. (2004). Confabulation, but not executive dysfunction discriminate AD from frontotemporal dementia. *European Journal of Neurology*, *11*(11), 728–733. doi: 10.1111/j.1468-1331.2004.00981.x

Nikolai, T., & Vyhnálek, M. (2017). Neuropsychologická diagnostika kognitivního deficitu u Alzheimerovy nemoci. In P. Kulišťák (Ed.), *Klinická neuropsychologie v praxi* (pp. 487–499). Praha: Karolinum.

Nikolai, T., Vyhnálek, M., Štěpánková, H., & Horáková, K. (2013). *Neuropsychologická diagnostika kognitivního deficitu u Alzheimerovy choroby.* Praha: Psychiatrické centrum Praha.

Obereignerů, R. (2017). Exekutivní funkce. In P. Kulišťák (Ed.), *Klinická neuropsychologie v praxi* (pp. 174–204). Praha: Karolinum.

Onyike, C. U., & Diehl-Schmid, J. (2013). The epidemiology of frontotemporal dementia. *International Review of Psychiatry*, *25*(2), 130–137. doi: 10.3109/09540261.2013.776523

Ossenkoppele, R., Pijnenburg, Y. A. L., Perry, D. C., Cohn-Sheehy, B. I., Scheltens, N. M. E., Vogel, J. W., … Rabinovici, G. D. (2015). The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: Clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain*, *138*(9), 2732–2749.

O'Callaghan, C., Bertoux, M., Irish, M., Shine, J. M., Wong, S., Spiliopoulos, L., … Hornberger, M. (2016). Fair play: Social norm compliance failures in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain*, *139*(1), 204–216. doi: 10.1093/brain/awv315

Pal, A., Biswas, A., Pandit, A., Roy, A., Guin, D., Gangopadhyay, G., & Senapati, A. (2016). Study of visuospatial skill in patients with dementia. *Annals of Indian Academy of Neurology*, *19*(1), 83–88. doi: 10.4103/0972-2327.168636

Palmer, K., Bäckman, L., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2008). Mild cognitive impairment in the general population: Occurrence and progression to Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *16*(7), 603–611. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181753a64

Pelati, O., Castiglioni, S., Isella, V., Zuffi, M., de Rino, F., Mossali, I., & Franceschi, M. (2011). When Rey–Osterrieth's Complex Figure becomes a church: Prevalence and correlates of graphic confabulations in dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, *1*(1), 372–380. doi: 10.1159/000332019

Pennington, C., Hodges, J. R., & Hornberger, M. (2011). Neural correlates of episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia. *Journal of Alzheimer's disease*, *24*(2), 261–268. doi: 10.3233/JAD-2011-101668

Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, *256*(3), 183–194. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x

Possin, K. L., Laluz, V. R., Alcantar, O. Z., Miller, B. L., & Kramer, J. H. (2011). Distinct neuroanatomical substrates and cognitive mechanisms of figure copy performance in Alzheimer's disease and behavioral variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, *49*(1), 43–48. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.10.026

Power, C., Hannigan, O., Gibb, M., Bruce, I., McCarthy, M., Coen, R., … Lawlor, B. (2017). Phenocopy frontotemporal dementia: A case series from a national memory clinic and a review of the literature [Special issue]. *European Psychiatry*, *41*, S636–S637. doi: 10.1016/j.eurpsy.2017.01.1046

Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences*, *1*(4), 515–526. doi: 10.1017/S0140525X00076512

Quental, N. B. M., Brucki, S. M. D., Bueno, O. F. A., & Laks, J. (2013). Visuospatial function in early Alzheimer's disease—The use of the Visual Object and Space Perception (VOSP) battery. *PLoS ONE*, *8*(7), 1–7. doi: 10.1371/journal.pone.0068398

Rabinovici, G. D. (2017). *Frontotemporal dementia and primary progressive aphasia.* Retreived from http://www.upandrunningnetworks.com/files/C33_1.pdf.

Ramanan, S., Bertoux, M., Flanagan, E., Irish, M., Piguet, O., Hodges, J. R., & Hornberger, M. (2017). Longitudinal executive function and episodic memory profiles in behavioral-variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *23*(1), 34–43. doi: 10.1017/S1355617716000837

Ramanan, S., de Souza, L. C., Moreau, N., Sarazin, M., Teixeira, A. L., Allen, Z., … Bertoux, M. (2017). Determinants of theory of mind performance in Alzheimer's disease: A data-mining study. *Cortex*, *88*, 8–18. doi: 10.1016/j.cortex.2016.11.014

Ramanan, S., Narayanan, J., D'Souza, T. P., Malik, K. S., & Ratnavalli, E. (2015). Total output and switching in category fluency successfully discriminates Alzheimer's disease from mild cognitive impairment, but not from frontotemporal dementia. *Dementia & Neuropsychologia*, *9*(3), 251–257. doi: 10.1590/1980-57642015dn93000007

Ranasinghe, K. G., Rankin, K. P., Lobach, I. V., Kramer, J. H., Sturm, V. E., Bettcher, B. M., … Miller, B. L. (2016). Cognition and neuropsychiatry in behavioral variant frontotemporal dementia by disease stage. *Neurology*, *86*(7), 600–610. doi: 10.1212/WNL.0000000000002373

Rascovsky, K. (2016). Behavioral variant frontotemporal dementia. In B. C. Dickerson (Ed.), *Hodges' frontotemporal dementia* (2nd ed., pp. 44–54). Cambridge: Cambridge University Press.

Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., … Miller, B. L. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, *134*(9), 2456–2477. doi: 10.1093/brain/awr179

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

Ratnavalli, E., Brayne, C., Dawson, K., & Hodges, J. R. (2002). The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*, *58*(11), 1615–1621. doi: 10.1212/WNL.58.11.1615

Reitan, R. M. (1955). The relation of the Trail Making Test to organic brain damage. *Journal of Consulting Psychology*, *19*(5), 393–394. doi: 10.1037/h0044509

Reul, S., Lohmann, H., Wiendl, H., Duning, T., & Johnen, A. (2017). Can cognitive assessment really discriminate early stages of Alzheimer's and behavioural variant frontotemporal dementia at initial clinical presentation? *Alzheimer's Research & Therapy*, *9*(61), 1–13. doi: 10.1186/s13195-017-0287-1

Rogers, T. T., Hocking, J., Noppeney, U., Mechelli, A., Gorno-Tempini, M. L., Patterson, K., & Price, C. J. (2006). Anterior temporal cortex and semantic memory: Reconciling findings from neuropsychology and functional imaging. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *6*(3), 201–213. doi: 10.3758/CABN.6.3.201

Rohrer, J. D. (2016). Imaging of frontotemporal dementia. In B. C. Dickerson (Ed.), *Hodges' frontotemporal dementia* (2nd ed., pp. 125–142). Cambridge: Cambridge University Press.

Rohrer, J. D., & Warren, J. D. (2011). Phenotypic signatures of genetic frontotemporal dementia. *Current Opinion in Neurology*, *24*(6), 542–549. doi: 10.1097/WCO.0b013e32834cd442

Rusina, R., & Matěj, R. (2014a). Frontotemporální demence (behaviorální varianta). In R. Rusina & R. Matěj (Eds.), *Neurodegenerativní onemocnění* (pp. 124–132). Praha: Mladá fronta.

Rusina, R., & Matěj, R. (2014b). Frontotemporální lobární degenerace – přehled a dělení. In R. Rusina & R. Matěj (Eds.), *Neurodegenerativní onemocnění* (pp. 113–123). Praha: Mladá fronta.

Rusina, R., & Matěj, R. (2014c). Patofyziologie neurodegenerativních nemocí. In R. Rusina & R. Matěj (Eds.), *Neurodegenerativní onemocnění* (pp. 19–23). Praha: Mladá fronta.

Rusina, R., & Matěj, R. (2017). Neuropatologický obraz neurodegenerativních onemocnění. In P. Kulišťák (Ed.), *Klinická neuropsychologie v praxi* (pp. 449–458). Praha: Karolinum.

Rusina, R., Matěj, R., & Cséfalvay, Z. (2014). Progresivní afázie. In R. Rusina & R. Matěj (Eds.), *Neurodegenerativní onemocnění* (pp. 133–143). Praha: Mladá fronta.

Slachevsky, A., Villalpando, J. M., Sarazin, M., Hahn-Barma, V., Pillon, B., & Dubois, B. (2004). Frontal Assessment Battery and differential diagnosis of frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, *61*(7), 1104–1107. doi: 10.1001/archneur.61.7.1104

Snowden, J. S., Neary, D., & Mann, D. M. (2004). Autopsy proven sporadic frontotemporal dementia due to microvacuolar-type histology, with onset at 21 years of age. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *75*(9), 1337–1339. doi: 10.1136/jnnp.2003.028498

Spinelli, E. G., Mandelli, M. L., Miller, Z. A., Santos-Santos, M. A., Wilson, S. M., Agosta, F., … Gorno-Tempini, M. L. (2017). Typical and atypical pathology in primary progressive aphasia variants. *Annals of Neurology*, *81*(3), 430–443. doi: 10.1002/ana.24885

Starkstein, S. E., Mizrahi, R., & Power, B. D. (2008). Depression in Alzheimer's disease: Phenomenology, clinical correlates and treatment. *International Review of Psychiatry*, *20*(4), 382–388. doi: 10.1080/09540260802094480

Stone, V. E., Baron-Cohen, S., & Knight, R. T. (1998). Frontal lobe contribution to theory of mind. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *10*(5), 640–656.

Stopford, C. L., Thompson, J. C., Neary, D., Richardson, A. M., & Snowden, J. S. (2012). Working memory, attention, and executive function in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Cortex*, *48*(4), 429–446. doi: 10.1016/j.cortex.2010.12.002

Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary* (3rd ed.). New York: Oxford University Press.

Státní ústav pro kontrolu léčiv. (2017). *OOP 06-17 Stanovení výše a podmínek úhrady individuálně připravovaných radiofarmak.* Retrieved from http://www.sukl.cz/sukl/oop-06-17-stanoveni-vyse-a-podminek-uhrady-individualne.

Thompson, J. C., Stopford, C. L., Snowden, J. S., & Neary, D. (2005). Qualitative neuropsychological performance characteristics in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *76*(7), 920–927. doi: 10.1136/jnnp.2003.033779

Thompson, S. A., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2003). Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia: Behavioral-cognitive implications. *Neurology*, *61*(9), 1196–1203. doi: 10.1212/01.WNL.0000091868.28557.B8

Torralva, T., Cuitiñoa, M. M., & Manes, F. (2016). Neuropsychological assessment of frontotemporal dementia. In B. C. Dickerson (Ed.), *Hodges' frontotemporal dementia* (2nd ed., pp. 106–124). Cambridge: Cambridge University Press.

Torralva, T., Roca, M., Gleichgerrcht, E., Bekinschtein, T., & Manes, F. (2009). A neuropsychological battery to detect specific executive and social cognitive impairments in early frontotemporal dementia. *Brain*, *132*(5), 1299–1309. doi: 10.1093/brain/awp041

Torralva, T., Roca, M., Gleichgerrcht, E., López, P., & Manes, F. (2009). INECO Frontal Screening (IFS): A brief, sensitive, and specific tool to assess executive functions in dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *15*(5), 777–786. doi: 10.1017/S1355617709990415

Tranel, D., Anderson, S. W., & Benton, A. L. (1994). Development of the concept of "executive function" and its relationship to the frontal lobes. In F. Boller & J. Grafman (Eds.), *Handbook of neuropsychology* (Vol. 9, pp. 125–148). Amsterdam: Elsevier Science.

Traykov, L., Rigaud, A.-S., Cesaro, P., & Boller, F. (2007). Le déficit neuropsychologique dans la maladie d'Alzheimer débutante. *L'Encéphale*, *33*(3), 310–316. doi: 10.1016/S0013-7006(07)92044-8

Uhrová, T. (2014). Behaviorální a psychologické symptomy demence. In R. Rusina & R. Matěj (Eds.), *Neurodegenerativní onemocnění* (pp. 49–54). Praha: Mladá fronta.

Urbanová, M., Vyhnálek, M., Nikolai, T., Michalec, J., Sheardová, K., Laczó, J., … 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.

Vyhnálek, M., Laczó, J., Nikolai, T., Sheardová, K., & Hort, J. (2012). Časná diagnostika Alzheimerovy nemoci ve světle nových diagnostických kritérií. *Neurologie pro praxi*, *13*(6), 325–329.

Vyhnálek, M., & Nikolai, T. (2017). Časná diagnostika Alzheimerovy nemoci – neurobiologie, klinická a neuropsychologická manifestace. In P. Kulišťák (Ed.), *Klinická neuropsychologie v praxi* (pp. 475–486). Praha: Karolinum.

Vyhnálek, M., Škoda, D., Varjassyová, A., & Hort, J. (2005). Sémantická demence – důkaz mnohotvárnosti paměťových procesů. *Neurologie pro praxi*, *6*(6), 330–332.

Warren, J. D., Rohrer, J. D., & Rossor, M. N. (2013). Frontotemporal dementia. *BMJ*, *347*, 1–9. doi: 10.1136/bmj.f4827

Weintraub, S., Wicklund, A. H., & Salmon, D. P. (2012). The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *2*(4), 1-18. doi: 10.1101/cshperspect.a006171

Wittenberg, D., Possin, K. L., Rascovsky, K., Rankin, K. P., Miller, B. L., & Kramer, J. H. (2008). The early neuropsychological and behavioral characteristics of frontotemporal dementia. *Neuropsychology Review*, *18*(1), 91–102. doi: 10.1007/s11065-008-9056-z

Wong, S., Irish, M., O'Callaghan, C., Kumfor, F., Savage, G., Hodges, J. R., … Hornberger, M. (2017). Should i trust you? Learning and memory of social interactions in dementia. *Neuropsychologia*, *104*, 157–167. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2017.08.016

Woolley, J. D., Khan, B. K., Murthy, N. K., Miller, B. L., & Rankin, K. P. (2011). The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *72*(2), 126–133. doi: 10.4088/JCP.10m06382oli

World Health Organization. (2017a). *Dementia fact sheet.* Retrieved from http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en.

World Health Organization. (2017b). *Mezinárodní klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů: Tabelární část* (10th rev., 5th ed.). Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky.

Příloha

Tab. A.1: Diagnostická kritéria pro *možnou* bvFTD (upr. dle Rascovsky et al., 2011)

Musí být přítomny alespoň tři[1] následující hlavní příznaky (A–F): *Symptomy musí být trvalého nebo opakujícího se charakteru. Nestačí pouze občasný či jednorázový výskyt.*
A: **Časná[2] behaviorální disinhibice**
A.1: Společensky nepřípustné chování
A.2: Nedodržování společenských norem
A.3: Impulzivní, zbrklé či bezohledné chování
B: **Časná[2] apatie či inhibovanost**
B.1: Apatie
B.2: Inhibovanost
C: **Časné[2] narušení schopnosti empatie**
C.1: Snížená citlivost k potřebám a pocitům druhých
C.2: Snížený zájem o mezilidský kontakt, celková odtažitost a „chladnost“
D: **Časné[2] perseverativní, stereotypní či kompulzivní/ritualistické chování**
D.1: Jednoduché opakující se pohyby
D.2: Komplexní, kompulzivní či ritualistické chování
D.3: Stereotypní řečová produkce
E: **Hyperoralita a změny ve stravování**
E.1: Změny jídelních zvyklostí
E.2: Přejídání se, zvýšená spotřeba alkoholu či cigaret
E.3: Explorace ústy či *pica*
F: **Neuropsychologický profil s exekutivním deficitem a relativním ušetřením paměti a vizuospaciálních funkcí**
F.1: Deficit v „exekutivních úlohách“
F.2: Relativní ušetření epizodické paměti
F.3: Relativní ušetření vizuospaciálních funkcí

[1] Hlavní příznak A–E je naplněn tehdy, pokud se u pacienta vyskytne *alespoň jeden* jeho konkrétní projev. U „kategorie“ F je pak zapotřebí splnit *všechny tři body*.

[2] Časnost je definovaná objevením se příznaku *v prvních třech letech* onemocnění.